

Streptozotosin (STZ) ile Diyabet Yapılmış Sıçanların  
Deri Yaraları Üzerine *Equisetum arvense*  
Bitki Merheminin Etkilerinin İncelenmesi

Yusuf ÖZAY  
Doktora Tezi  
Biyoloji Anabilim Dalı  
Mayıs - 2008

STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET YAPILMIŞ SIÇANLARIN DERİ YARALARI  
ÜZERİNE *Equisetum arvense* BİTKİ MERHEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Yusuf ÖZAY

Dumlupınar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Biyoloji Anabilim Dalında  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Prof.Dr. M. Sabri ÖZYURT

Mayıs - 2008



## KABUL ve ONAY SAYFASI

Yusuf ÖZAY'n Doktora tezi olarak hazırladığı "Streptozotosin (STZ) ile Diyabet Yapılmış Sıçanların Deri Yaraları Üzerine *Equisetum arvense* Bitki Merheminin Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

30/05/2008

Üye : Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Üye : Prof. Dr. Kemal SOLAK

Üye : Prof. Dr. Nedim SULTAN

Üye : Doç. Dr. Ali CİMBİZ

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

Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE DİYABET YAPILMIŞ SIÇANLARIN DERİ YARALARI ÜZERİNE *Equisetum arvense* BİTKİ MERHEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Yusuf ÖZAY

Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2008  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT

### ÖZET

Bu araştırma, STZ ile diyabet yapılmış ve diyabet yapılmamış normal sıçanların sırtlarında meydana getirilen deri yaralanmaları üzerine *Equisetum arvense* bitki merheminin makroskopik ve mikroskopik etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada, 3 – 4 aylık, 180 – 240 g ağırlığında 112 erkek Wistar -Albino sıçan kullanılmıştır. Her grup 14 adet sıçandan oluşturulmuş 4 kontrol, 4 deneme olmak üzere toplam 8 grup halinde deneye alınmıştır. Diyabet, Wistar -Albino sıçanlara intra peritoneal olarak tek doz STZ (65 mg/kg) verilmesiyle oluşturuldu. STZ'nin verilmesinden 2 gün sonra açlık kan şekerler 200 mg/dl ve üzeri ölçülen sıçanlar diyabet kabul edilip çalışmaya dahil edildi. Sıçanların sırtlarında 1.5 cm çapında yara oluşturulup üzerine 7 – 14 gün boyunca kontrol grupları hariç *E. arvense* bitki merhem dozları (%5 - %10) sürülmüştür. Deneye alınan gruplarda 7. ve 14. günlerde, makroskopik ve mikroskopik ölçümler ile istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Deneyler sonucunda gruplar arasında en iyi makroskopik iyileşmenin 14. gün sonunda normal % 10' luk *E. arvense* bitki merhemi uygulanan grupta % 99.96 olarak saptanmıştır. Mikroskopik ölçümlerde ise, en iyi dermal ve epidermal rejenerasyonun, angiogenezin ve bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı artışının 14. gün sonunda % 10'luk *E. arvense* bitki merhemi uygulanan gruplarda olduğu belirlenmiştir.

*E. arvense* bitki merhemleri uygulanan hem diyabetik hem kontrol gruplarının mikroskopik ve makroskopik sonuçları uygulama yapılmayan gruplara göre daha iyi sonuçlar göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *E. arvense*, diyabetik yara, streptozotosin, sıçan

# INVESTIGATION OF EFFECTS OF *Equisetum arvense* POMATS ON SKIN WOUNDS IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Yusuf ÖZAY

Department of Biology, PhD Thesis, 2008  
Thesis Supervisor: Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT

## SUMMARY

This study was carried out to determine macroscopic and microscopic effects of *Equisetum arvense* plant's pomats on skin wounds in streptozotocin induced diabetic and normal rats.

In this study 112 male Wistar albino rats, aged 3-4 months, weighing 180-240 g have been used. 8 groups have been prepared 4 of which are control. 14 animals were in each group. Diabetes mellitus was induced in Wistar-Albino rats by the administration of a single intraperitoneal dose of streptozotocin (60mg/kg body weight). Two days after STZ injection, animals with blood glucose levels above 200 mg/dL were defined as diabetic and used in the study. 1,5 cm dermal and subdermal incisions were made at the backs of the rats and *E. arvense* pomats doses (5 %-10 %) administered on the wound for 7-14 days. Wound closure was macroscopically and microscopically measured at 7 and 14 days after wounding. Results were determined statistically. As a result of experiments normal 10 % *E. arvense* pomat administered group was showed 99.96 % macroscopic healing at 14 days after wounding. At microscopic measurement 10 % *E. arvense* pomat administered group was showed higher dermal and epidermal regeneration, angiogenesis and connective tissue proliferation thickness after 14 days.

When compared with untreated groups microscopic and macroscopic result of both diabetic and control groups which treated with pomat of *E. arvense plant* showed better results than untreated groups.

**Key Words:** *E. arvense*, diabetic wound, streptozotocin, rat

## TEŞEKKÜR

Tez konumu seçmemde, çalışmalarında bana yol gösteren ve her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT'a ve

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Fizik Tedavi Bölüm başkanı Doç. Dr. Ali CİMBİZ'a;

Patolojik değerlendirmelerde yardım ve bilgilerini esirgemeyen Dumlupınar Üniversitesi Araştırma Hastanesi Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Esra GÜRLEK OLGUN'a ve laborant Aysun ÖZCURA'ya;

Hayvan deneyleri aşamasında yardım ve bilgilerini esirgemeyen Dumlupınar Üniversitesi Araştırma Hastanesi Öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr. Yasemin AKTAN'a;

Deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü araştırma görevlisi Dr. M. Kasım ÇAYCI'ya, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim dalı doktora öğrencisi Sevda GÜZEL'e, deney hayvan laboratuvarı çalışanı Ahmet DALYANOĞLU'na teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve maddi manevi her türlü desteği esirgemeyen değerli aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

**Yusuf ÖZAY**

**Mayıs 2008**

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Diabetes Mellitus.....	6
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	7
2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı.....	8
2.2. Kronik Yaradasınıflama.....	9
2.3. Diabetik Yara.....	10
2.3.1. Diabetik Ayak ve Nöropati .....	12
2.3.1.1. Motor Nöropati.....	12
2.3.1.2. Duyusal Nöropati (Sensoryel).....	12
2.3.1.3. Otonom Nöropati.....	12
2.3.2. Diyabetik Ayak Ülserlerin Sınıflaması.....	13
2.4. Yara İyileşmesi.....	18
2.4.1. Hemostaz ve inflamasyon.....	18
2.4.2. Proliferasyon.....	18
2.4.3. Maturasyon.....	19
2.4.4. Yara İyileşmesinde Etkili Olan Tanımlanmış Büyüme faktörleri.....	19
2.5. Bitki Özellikleri .....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. Materyal.....	28
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
3.1.2. Kullanılan Araç Gereçler.....	28
3.1.2. Kullanılan Bitki Materyali.....	29

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<b>Sayfa</b>
3.2. Metod.....	29
3.2.1. <i>E. arvensis</i> Bitki Yaprağının Merhem Haline Getirilmesi.....	29
3.2.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	30
3.2.2.1. Deneysel Diyabetin Oluşturulması .....	32
3.2.2.2. Anestezi ve Yara Oluşturulması .....	33
3.2.3. Doku Tespiti Ve Takibi.....	35
3.2.4. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi.....	37
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
4. SONUÇLAR.....	40
4.1. Makroskobik Sonuçlar.....	40
4.2. Mikroskobik Yara Skor Sonuçları.....	54
5. TARTIŞMA ve ÖNERİ.....	76
5.1. Makroskobik Sonuçların Tartışılması.....	77
5.2. Mikroskobik Sonuçların Tartışılması.....	79
5.3. Öneriler.....	86
6. KAYNAKLAR.....	87

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.3.1. Bacağı tehdit eden diyabetik ülser görünümü.....	11
2.3.2. Wagner Evre 0 (Charcot Deformitesi).....	14
2.3.3. Wagner Evre 1.....	15
2.3.4. Wagner Evre 2.....	15
2.3.5. Wagner Evre 3.....	16
2.3.6. Wagner Evre 4.....	17
2.3.7. Wagner Evre 5.....	17
2.4.1./2 Equisetum arvense bitkisinin görüntüleri .....	22/23
3.2.1. STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda görülen komplikasyonlar.....	31
3.2.2. Sıçan kuyruk veninden kan glikoz seviyesine bakılması .....	32
3.2.3. Anestezi altında tıraş edilmiş sıçan görüntüsü.....	34
3.2.4. Anestezi altında tıraş edilmiş ve deri yarası oluşturulmuş sıçan görüntüsü.....	34
4.1.1. Sağlıklı kontrol grubu (Makraskobik görüntüler).....	41
4.1.2. Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu (Makraskobik görüntüler).....	42
4.1.3. Sağlıklı % 5'lik EA grubu (Makraskobik görüntüler).....	44
4.1.4. Sağlıklı % 10'luk EA grubu (Makraskobik görüntüler).....	45
4.1.5. Diyabetik kontrol grubu (Makraskobik görüntüler).....	47
4.1.6. Diyabetik vazelin+lanolinum grubu (Makraskobik görüntüler).....	48
4.1.7. Diyabetik % 5'lik EA grubu (Makraskobik görüntüler).....	50
4.1.8. Diyabetik % 10'luk EA grubu (Makraskobik görüntüler).....	51
4.1.9. Yara iyileşmesinin % olarak makroskobik verilerin grafiği.....	53
4.2.1. Sağlıklı kontrol grubu mikroskobik görüntüleri.....	55
4.2.2. Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu mikroskobik görüntüleri.....	57
4.2.3. Sağlıklı % 5'lik EA grubu mikroskobik görüntüleri.....	59
4.2.4. Sağlıklı % 10'luk EA grubu mikroskobik görüntüleri.....	61
4.2.5. Diyabetik kontrol grubu mikroskobik görüntüleri.....	63
4.2.6. Diyabetik vazelin+lanolinum grubu mikroskobik görüntüleri.....	65
4.2.7. Diyabetik % 5'lik EA grubu mikroskobik görüntüleri.....	67

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.2.8. Diyabetik % 10'luk EA grubu mikroskopik görüntüleri.....	69
4.2.9. Yaralarda dermal rejenerasyon grafiği.....	72
4.2.10. Yaralarda epidermal rejenerasyon grafiği.....	72
4.2.11. Yaralarda bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı grafiği.....	73
4.2.12. Yaralarda anjiogenezis grafiği.....	73



## TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.1. Diyabet için tanısal eşik değerleri ve bozulmuş glikoz regülasyonu değerleri.....	8
2.4.1. Yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri .....	20
2.4.2. Equisetum arvense bitkisinde bulunan ve miktarı belirlenen kimyasal maddeler...	24
2.4.3 Equisetum arvense bitkisinin kimyasal içeriği.....	25
3.2.1. Yaraların mikroskopik skorlanması.....	38
4.1.1. Sağlıklı kontrol grubu (7. gün).....	40
4.1.2. Sağlıklı kontrol grubu (14. gün).....	40
4.1.3. Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu (7.gün).....	41
4.1.4. Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu (14.gün).....	42
4.1.5. Sağlıklı % 5'lik EA grubu (7. gün).....	43
4.1.6. Sağlıklı % 5'lik EA grubu (14. gün).....	43
4.1.7. Sağlıklı % 10'luk EA grubu (7. gün).....	44
4.1.8. Sağlıklı % 10'luk EA grubu (14. gün).....	45
4.1.9. Diyabetik kontrol grubu (7.gün).....	46
4.1.10. Diyabetik kontrol grubu (14.gün).....	46
4.1.11. Diyabetik vazelin+lanolinum grubu (7.gün).....	47
4.1.12. Diyabetik vazelin+lanolinum grubu (14.gün).....	48
4.1.13. Diyabetik % 5' lik EA grubu (7. gün).....	49
4.1.14. Diyabetik % 5' lik EA grubu (14. gün).....	49
4.1.15. Diyabetik % 10' luk EA grubu (7. gün).....	50
4.1.16. Diyabetik % 10' luk EA grubu (14. gün).....	51
4.1.17 Yara iyileşmesinde grupların makroskopik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	52
4.2.1. Sağlıklı kontrol grubu (7. gün).....	54
4.2.2. Sağlıklı kontrol grubu (14. gün).....	54
4.2.3. Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu (7.gün).....	56
4.2.4. Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu (14.gün).....	56
4.2.5. Sağlıklı % 5'lik EA grubu (7. gün).....	58
4.2.6. Sağlıklı % 5'lik EA grubu (14. gün).....	58
4.2.7. Sağlıklı % 10'luk EA grubu (7. gün).....	60
4.2.8. Sağlıklı % 10'luk EA grubu (14. gün).....	60

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.2.9. Diyabetik kontrol grubu (7.gün).....	62
4.2.10. Diyabetik kontrol grubu (14.gün).....	62
4.2.11. Diyabetik vazelin+lanolinum grubu (7.gün).....	64
4.2.12. Diyabetik vazelin+lanolinum grubu (14.gün).....	64
4.2.13. Diyabetik % 5' lik EA grubu (7. gün).....	66
4.2.14. Diyabetik % 5' lik EA grubu (14. gün).....	66
4.2.15. Diyabetik % 10' luk EA grubu (7. gün).....	68
4.2.16. Diyabetik % 10' luk EA grubu (14. gün).....	68
4.2.17. 7. Gün yara dokusunun histopataolojik skorlarının gruplar arası karşılaştırılması..	70
4.2.18. 14. Gün yara dokusunun histopataolojik skorlarının gruplar arası karşılaştırılması	71
4.2.19. Grupların Açlık Kan Glikoz Seviyelerinin Günlere Göre Değerleri.....	74
4.2.20. Gruplarda Sıçan Ağırlığının Günlere Göre Değerleri.....	75

## 1.GİRİŞ

İnsanoğlu var oluşundan itibaren sağlık, beslenme (yiyecekler, baharatlar, yağlar vb.) ve endüstriyel kaynak olarak ihtiyaç duyduğu hammaddeyi doğadan karşılamıştır. Tıp ve eczacılığın tarihsel gelişimine bakıldığında tedaviye giren ilk ilaçların halk tarafında kullanılan ilaçlar olduğu görülür. Tarihsel süreçte bu ilaçlar incelenerek etken madde grupları bulunmuş ve modern ilaç kaynağı olarak kullanılmıştır [1, 2].

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 gelişigüzel incelenmesi, duygusal olarak değerlendirilmesi ve o madde hakkındaki öykülere dayanarak tıbbi kullanışa sunulması anlamına da gelmemektedir [1, 3].

Diabetes mellitus görülme sıklığı ve komplikasyonlarının yol açtığı morbiditeler nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur [4]. 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, ekstremitmeyi 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 [5, 6, 7].

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 [8, 9, 10, 11].

Diyabetik ayak yaralarının toplumlara maliyeti çok yüksektir. Diyabetik ayak lezyonlarının ABD’nde 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 [12, 13, 14].

### **Yara İyileşmesi İle İlgili Yapılan Çalışmalar**

1994 yılında yapılan 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 [1].

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 epitilizasyonunda, 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 [15].

Qiu ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine insan serumundan elde edilmiş plazma fibronektinin etkisini incelemişlerdir. Diyabetik sıçan sırtında oluşturulan yaradan sonra plazma fibronektinin diyabetik yara üzerine etkisini 21 gün boyunca (0, 3, 5, 7, 10, 14, 21) incelemişlerdir. 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 [16].

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 [17].

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 [18].

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 streptozotisin %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 [19].

Pandian ve arkadaşları (2002) yapmış oldukları çalışmada *Trigonella foenum-graecum* tohumlarının etanolle 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 gözlemişlerdir. Bitkinin hücre koruyucu etkisinin sadece salınımı önleyici etkisinden kaynaklanmadığı aynı zamanda mukozal glikoproteinler üzerine etkisinden de kaynaklanmış olabileceği ifade etmişlerdir. Tohumların, etanolle uyarılmış artmış lipid 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 [20].

Wagner ve arkadaşları akut ve kronik yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin etkileri üzerine yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, tüm IGF proteinlerinin yaralanma oluştuktan sonra yüksek konsantrasyonda bulduklarını saptamışlardır [21].

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 [22]. 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 [23, 24].

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 [25].

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 derepitalize edilip sol tarafa sülük yapıştırılmış ve sağ taraf kontrol olarak bırakılmıştır. Sülükler ortalama günlük olarak 1 saat boyunca yara üzerinde yapıştırılarak kanı emmesi sağlanmıştır. Uygulama süresi olan 10 gün sonunda nekroz bölgeleri şeffaf milimetrik kâğıt kullanarak hesaplanmış ve istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Eroğlu ve arkadaşları sülük uygulanan yara alanının kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığını görmüşler ve doku içerisinde hasar meydana getiren adriyamisin bir kısmının sülük tarafında emilmesi ile yara iyileşmesinin hızlandığını düşünmüşlerdir [26].

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 [27].

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 [1, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Aynı şekilde literatür taramalarında *Equisetum arvense* bitkisinin çeşitli organlarından elde edilen özütlerde; antiseptik, antioksidan, yatıştırıcı, antidepresan, hipoglisemik, antidiüretik ve karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu etki etkilerin olduğu görülmüştür[34, 35, 36, 37, 38, 39].

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. Yapılan çalışmalar *Equisetum arvense* bitkisinin antiseptik etkiye sahip olduğunu göstermektedir [37]. Ayrıca ülkemizde halk arasında ağız yaralarının tedavisinde kullanılan *Equisetum arvense* bitkisinin, literatür taramaları sonucu, diyabetik yaralar üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında çalışmada diyabetik yara tedavisi için *Equisetum arvense* 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 [5, 6, 7, 40].

Diabetes mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

I- Tip 1 Diyabet:  $\beta$ -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 sekreter bozukluğa kadar değişen bir aralıkta olabilir.

III- Diğer Spesifik Tipler

A)  $\beta$ -hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları

B) İnsülin aktivitesindeki genetik bozukluklar

C) Eksokrin 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 [41, 42].

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 [43, 44, 45, 46].



### **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 [42].

### 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 [41].

1979 yılındaki National Diabetes Data Group' un çalışması [47] ve 1985 yılında ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) çalışma grubunun tanı kriterleri ile ilgili çalışmalarının [48, 49] ışığında 1997 ve ardından 2003 yıllarında uluslar arası uzmanlar komitesi tarafından Diabetes mellitus'un tanısal kriterleri (Tablo 2.1.1.) tekrar değerlendirilmiştir [50, 51].

**Tablo 2.1.1.** Diyabet için tanısal eşik değerleri ve bozulmuş glikoz regülasyon değerleri

KATEGORİ	TEST	
	ASGT1	ASGT2
<b>NORMAL</b>	<100 mg/dl (<5.6 mmol/l)	<140 mg/dl (<7.8 mmol/l)
<b>BAG</b>	<100-125 mg/dl (<5.6 – 6.9 mmol/l)	—
<b>BGT</b>	—	<140-199 mg/dl (<7.8 – 11.0 mmol/l)
<b>DİYABET</b>	≥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 [52].

**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 [40].

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 [53, 54].



**Şekil 2.3.1.** Bacağı tehdit eden diyabetik ülser görünümü. Ülser etrafında yaygın selüloit gözlenmekte

### **2.3.1. Diyabetik Ayak ve Nöropati**

Diyabetik ayak ülserlerinin oluşmasında esas sorumlu duyuşsal, 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 [53, 55]. Nöropati ayağı gelen periferik ve otonom sinirlerin tahribi (dejenerasyonu) sonucu ortaya çıkan bir durumdur [ 56].

#### **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 [56, 57, 58].

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 [57]. Ellenberg diyabetik ülserlerin % 90'ının ayakta basınç altındaki bu bölgelerde olduğunu göstermiştir [59].

#### **2.3.1.2.Duyusal Nöropati (Sensoryel)**

Diyabetik hastalarda yüzeysel ve derin duyuda azalma vardır ve hastalığın ilerlemesiyle her iki duyu da tamamen yok olabilir. Bu nöropati tipik olarak eldiven çorap tarzı bir dağılım gösterir. Yüzeysel duyulardan ağrı, temas ve ısı duyusunun 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 arttırır. Ancak asıl önemli olan durum ise ağrısız olan nöropatidir. Ayakkabı vurması, yabancı cisim batması ve yanık gibi travmalar, protektif ağrı duyusunun olmaması nedeniyle hasta tarafından fark edilmez veya önemsenmez [5, 40, 53, 60].

#### **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 infeksiyon etkenlerinin vücuda girişini kolaylaştırır. Otonom nöropatinin etkisiyle normal mikrosirkülasyonun oteregülasyonunda değişiklikler ortaya çıkar. Sempatik

tonusun kaybolması sonucu periferik kan akımı artar ve arteriovenöz santlar meydana gelir. Bunun sonucunda deri için gerekli olan kan akımı düzensizleşir ve bu durum ayakta yara oluşmasının nedenlerinden biri olur (Şekil 2.1) [56, 62].

Bu hastalarda enfeksiyonun kötüye gittiğini işaret eden bulgular [62]:

### 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

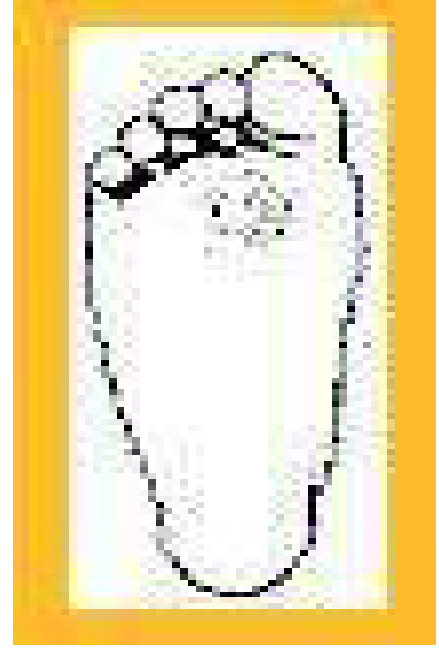
Deri enfeksiyonların varlığının belirlenmesi için spesifik araştırmalar gerekmektedir. Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonu olan her hastanın mutlaka röntgeni çekilmelidir [63].

### 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 [31, 63, 65].

#### Wagner'e göre diyabetik ayağın sınıflandırılması:

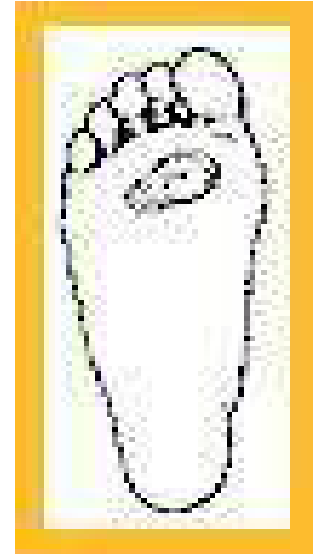
**Evre 0:** Bu grupta diyabetik ayak ülseri yoktur. Fakat ayak ülseri yönünde büyük risk altındadır. Bu tip diyabetik ayakların düzenli aralıklarla izlenmesi ve titiz bir şekilde ayak bakımının yapılması gereklidir.



**Şekil 2.3.2.** Wagner Evre 0 (Charcot Deformitesi) : Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı veya kallus oluşumu (Diyabetik ayak yarası için risk)

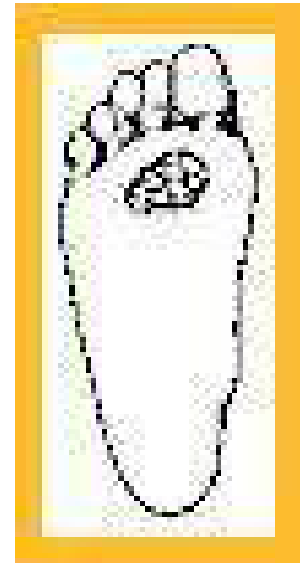
**Evre 1:** Bu tip diyabetik ayakta yüzeysel bir ülser vardır. Enfeksiyonun klinik özellikleri yoktur. Ülserler, sıklıkla ayağın palantar yüzünde ve yüksek basınç bölgelerinde (topu, metatars başları ve parmak uçları) oluşur. Genel olarak bu bölgelerde önce nasır gelişir. Nasır kalın ise altındaki ülseri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





**Şekil 2.3.3.** Wagner Evre 1: Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel yara

**Evre 2:** Burada derin ve penetrant 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 2.3.4.** Wagner Evre 2: Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin yara

**Evre 3:** Ayakta derin ülserle birlikte yumuşak dokuda apse oluşumu vardır.



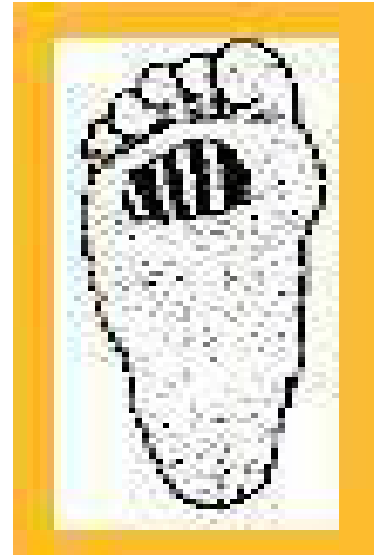
**Şekil 2.3.5.** Wagner Evre 3: Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin yara

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



**Şekil 2.3.6.** Wagner Evre 4: Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan kangren

**Evre 5:** Ayağın büyük bir bölümünde gangren vardır. Patogenezinde arteriyel tıkanıklık baş rolü oynar. Ama nöropati ve enfeksiyon da patogenezde rol alabilir [40, 53].



**Şekil 2.3.7.** Wagner Evre 5: Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren parmak ve/veya ayağın bütününün kangreni [42].

## **2.4.Yara İyileşmesi**

Yara iyileşmesi, bütünlüğünü kaybetmiş dokunun normal anatomik, fizyolojik ve histolojik yapısını tekrar kazanmasıdır [66]. 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 sağlığını 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 [67, 68].

### **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 [69].

### **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 ağırlıkla 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 [67, 70, 71].

#### **2.4.4. Yara İyileşmesinde Etkili Olan Tanımlanmış Büyüme Faktörleri**

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

**Tablo 2.4.1.** Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79]

<b>Büyüme Faktörü</b>	<b>Kaynağı</b>	<b>Görevleri</b>
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
Transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth Factor - $\beta$ , TGF- $\beta$ )	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
Transforme edici büyüme faktörü alfa (Transforming growth factor $\alpha$ , TGF - $\alpha$ )	Aktive makrofajlar, trombosit, keratinosit, bazı dokular	EGF'ye benzer
İnterlökinler (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, matris 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. Bitki Özellikleri

*Equisetum arvense* (EA) bitkisi Avrupa- Sibiryaya, Boreoamerikan kökenli olup dünyanın her tarafına yayılmış durumdadır. *Equisetaceae* familyasına bağlı bir bir cins olan *Equisetum* cinsinin dünyada 25, ülkemizde 7 türü bulunmaktadır.



Şekil 2.4.1. *Equisetum arvense* bitkisi (gövde altı ve üreme organları ile)

EA bitkisi bir metre derinliğe kadar inebilen rizom köklü, çok yıllık otsu bir bitkidir. Kök sapının rengi kırmızımsı- kahve ile siyah arasındadır. Gövde, dik gelişir 20-60 cm kadar boylanır. Gövde boğumludur ve buralardan kolayca kırılabilir ve silisyum kristalleri ile kaplıdır. Boğumlardan çok sayıda yaprak çıkar. Çiçekleri, sapın ucunda başak şeklindedir. Bitkinin çoğalması, kök sapı, sporları ve yumruları ile olur [2, 80, 81].





**Şekil 2.4.2.***Equisetum arvense* bitkisi

EA bitkisi tıbbi kullanımına ek olarak doza bağılı olarak zehirli etkiye de sahiptir. *Equisetum* türlerinin toksik etkisinin thiaminase kimyasılından kaynaklandığı gösterilmiştir [82].

**Tablo 2.4.2.** *Equisetum arvense* bitkisinde bulunan ve miktarı belirlenen kimyasal maddeler.

<b>Kimyasal Madde</b>	<b>Miktar (ppm)</b>
ALİMİNYUM	378 ppm
ASKORBİK-ASİT	208 - 7,937 ppm
ASH	7,000 - 242,000 ppm
BETA-KAROTEN	3 - 50 ppm
DEMİR	698 - 1,230 ppm
EQUİSETONİN	50,000 ppm
FENOLİK- ASİT LER	5,000 - 8,000 ppm
FLAVONOİDLER	2,700 - 5,100 ppm
FOSFOR	930 - 14,762 ppm
ISOQUERCITROSIDE	600 - 2,000 ppm
KALSİYUM	580 - 24,000 ppm
KARBOHİDRATLAR	44,000 - 737,000 ppm
KILOCALORIES	200 - 3,170 /kg
KOBALT	53 ppm
KROM	22 ppm
LİF	71,000 - 235,000 ppm
MAGNEZYUM	4,370 ppm
MANGANEZ	69 ppm
NİKOTİN	0.4 ppm
POTASYUM	13,000 - 18,000 ppm

POTASYUM-KLOR	15,000 ppm
PROTEİN	10,000 - 114,000 ppm
RIBOFLAVİN	0.7 - 1.9 ppm
SİLİSİLİK- ASİT	50,000 - 80,000 ppm
SİLİKON	386 ppm
SİLİKA	60,000 - 97,000 ppm
SODYUM	560 ppm
SU	786,000 - 937,000 ppm
TIN	14 ppm
YAĞ	2,000 - 32,000 ppm

**Tablo 2.4.3.** *Equisetum arvense* Bitkisinin Kimyasal İçeriği (miktar tespit edilmemiş)

<b>Kimyasal Madde</b>	
AKONİTİK-ASİT	APİGENİN
ARTİKULATİN	BETA-SİTOSTEROL
CİS- GERANİL	ÇİNKO
DELTA - 5,8,11,14-EICOSATETRAENIC- ASİT	DELTA-7,10,13- HEXADECATRIENIC- ASİT
DELTA - 8,11,14-EICOSATRIENIC- ASİT	DELTA-9,12,15- OCTADECATRIENIC- ASİT
DİHİDROKEMPFEROL	DİMETİL-SULFONE

---

DİHİDROKERSETİN	EQUİSETİNE
EQUİSETRİN	EQUİSETROSİDE
GALLİK- ASİT	GALUTEOLİN
GOSSYPITRİN	FERULİK- ASİT
HERBASETRİN	HEXAHİDROFARNESİL
ISOFUCOSTEROL	ISOQUERCİTRİN
KAMPESTEROL	KAFFEİK- ASİT
KEMPFEROL	KEMPFEROL-7-DIGLUCOSİDE
KEMPFEROL-3-O-GLUCOSİDE	KOLESTEROL
LÜTEOLİN-5-GLUKOSİD	LÜTEOLİN
MALİK- ASİT	NİASİN
NARINGENİN	OKSALİK- ASİT
ONİTİN	ONİTİN-9-O-GLUCOSİDE
P-KUMARİK- ASİT	P-HİDROKSİBENZOİK- ASİT
PALUSTRİNE	PALUSTRİNİNE
RODOKSANTHİN	QUERCETİN-3-O-GLUCOSİDE
SAPONİN	SELENYUM
STYRYLPYRONE	TİYAMİN
TANNİK- ASİT	TİYAMİNASE
TİMİN	TİMOL
TRANS-FİTOL	VANİLLİK- ASİT
3-METHOKSİ-İRİDİN	

---

***Equisetum arvense* bitkisi ile yapılmış çalışmalara örnek olarak;**

Broudiscou ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları çalışmada EA bitkisinin kuru özütünün fermantasyon ve metagenezis yapan bakteri üzerine etkilerini çalışmışlardır. EA bitki özütünün bakterilerde metan üretiminde inhibitör olduğunu bulmuşlardır [34].

Mekhfi ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmada EA ve diğer birkaç bitkinin anti agregant etkileri üzerine çalışmışlardır. Yapılan çalışmada trombin ve ADP etkisinin belirli dozda arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bitki özütünün sıçanlarda antihipertansif etkili olduğu da görülmüştür [36].

2004 yılında yapılan bir çalışmada EA bitkisinin hidroalkolik özütlerinin antinflamatuar ve antiseptik etkisi olduğu bulunmuştur. Bu etkinin flavanoidler, steroidal ve diğer bileşenlerden kaynaklanmış olabileceğini düşünmüşlerdir [37].

Santos ve arkadaşları 2005 yılında ratlarda yaptıkları bir çalışmada EA bitkisinin sulu ve etanol çözeltilerinin antioksidatif etkilerini çalışmışlardır. Çalışmada bitki özütlerinin antioksidan etkisi olduğu görülmüştür. Antioksidant aktivitesinin elde edilen ekstratların içeriğinde bulunan flavanoidlerden kaynaklandığını ortaya koymuşlardır [35].

2004 yılında yapılan bir çalışmada EA bitkisinden elde edilen fenolik bileşikleri belirli dozlarda insan karaciğerine uygulanmış ve bitkinin hepatit üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir [38].

Santos ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada EA bitkisinin hidroalkolik ekstresinin yatıştırıcı ve antidepresif etkisini çalışmışlar ve bitkinin yatıştırıcı, antidepresif, hipoglisemik ve diüretik etkisinin olduğunu bulmuşlardır [39].

### **3.MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

- a. Streptozotosin
- b. Rompun (Ksilazin hidroklorit, 1cc'de 23,32mg, Bayer, Almanya)
- c. Ketasol (Ketamin HCl, 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; Genel amaçlı cerrahi makas, lameper bisturi, diseksiyon tahtası, sivri uçlu, forsepsler, eğri uçlu doku makası, hemostatik pensler, tıraş jileti ve pamuk

B) Diğer Gereçler

- a. Glukometre ve strip (Optium Xceed –Plus, UK)
- b. Mikser (32BL80, Dynamisc Corp. ABD)
- c. Pastör fırını (FN–400, Nuve, Türkiye)
- d. Doku takip cihazı (Excelsior A78410100, Thermo Shandon Ltd., ABD)

- e. Doku gömme cihazı (Excelsior 3, Thermo Shandon Ltd., ABD)
- f. Mikrotom (Finesse E, Thermo Shandon Ltd., ABD)
- g. Işık mikroskobu (karanlık alan, faz kontras, immun florasan) ( Nikon Eclipse 80i, Japon) + (Nikon kamera DXM 1200F )
- h. Işık mikroskobu (BX51, Olympus, Japon)
- i. Elektronik hassas terazi (Shinko-300, Japon)
- j. Elektronik hayvan tartım terazisi (CT6000, Ohaus Corp. , ABD)
- k. Buzdolabı (BD43043 ANFE, Profilo, Türkiye)
- l. Dijital fotoğraf makinesi (Samsung S500)
- m. Enjektörler
- n. Lam ve lamel

### 3.1.3 Kullanılan Bitki Materyali

*Equisetum arvense* (Atkuyruğu) bitki yaprağı

## 3.2. Metod

### 3.2.1. *Equisetum arvense* (Atkuyruğu) Bitki Yapracağının Merhem Haline Getirilmesi

Atkuyruğu bitkisi ( *Equisetum arvense* ) Mersin –Demirhisar bölgesi Deliçay kenarından 22 Nisan 2007 tarihinde toplanmıştır. Toplanan bitkiler tozlarından ve çamurlarından arındırıldıktan sonra temiz olarak oda sıcaklığı ve gölgede kurutulmuş ve bitkinin merhem yapımında kullanılacak yaprak kısmı, kurutulan bitkilerin kök ve gövdelerinden ayrılmıştır. Kurutulmuş *Equisetum arvense* bitkisinin yaprakları mikserde yüksek devirde 5 dakika boyunca öğütülmüş ve bitki yapraklarının öğütülüp toz haline getirilme işleminden sonra elekten geçirme işlemi yapılmıştır. *Equisetum arvense* bitki yaprağı tozu aşağıda belirtilmiş oranlarda sıvı vazelin ve lanolinum ile karıştırılıp merhem haline getirilmiştir. Merhemin ışıkla ve havayla temas önlenmiş ve oda sıcaklığında ağzı kapalı olarak karanlıkta muhafaza edilmiştir.

Merhem formülleri ve hazırlanışı

**%10 *Equisetum arvense* yaprak tozu içeren merhem**

<i>Equisetum arvense</i> yaprak tozu	5 gr
Sıvı vazelin	22,5 gr
Lanolinum	22,5 gr

**%5 *Equisetum arvense* yaprak tozu içeren merhem**

<i>Equisetum arvense</i> yaprak tozu	2,5 gr
Sıvı vazelin	23,75 gr
Lanolinum	23,75 gr [1, 2]

**3.2.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması**

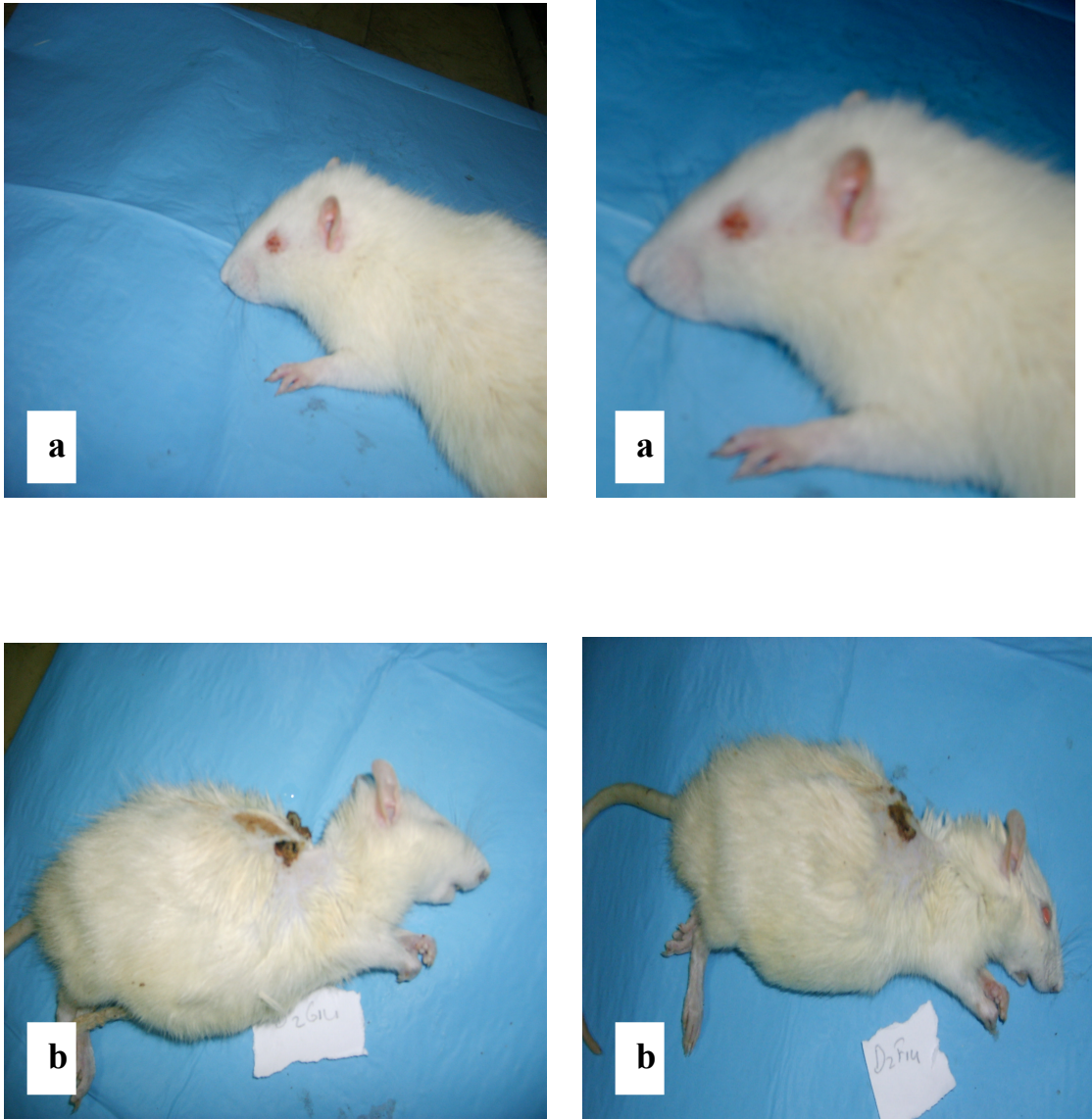
Deneysel hayvan üretim laboratuvarından elde edilen yetişkin (3-4 aylık) Wistar cinsi erkek (180–240 g) sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece gündüz döngüsünde), standart sanayi pelet yemleri ve çeşme suyu ile ad-libidum olarak beslenmiştir.

**Deneyel Diyabet Modelleri**

Diyabetin neden olduğu komplikasyonların incelenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde deneyel diyabet modelleri önemli bir yer tutmaktadır. Deneyel diyabet çalışmalarında cerrahi, kimyasal, viral yolla oluşturulan ve kendiliğinden gelişen modeller kullanılmaktadır. Günümüzde deney hayvanlarında çeşitli kimyasal ajanlar kullanılarak deneyel diyabet oluşturmak mümkündür. Laboratuvar hayvanlarında kimyasal diyabet (tip I), yaygın olarak streptozotosin (STZ) ya da alloxan enjeksiyonuyla oluşturulmaktadır. STZ ve alloxan pankreatik  $\beta$



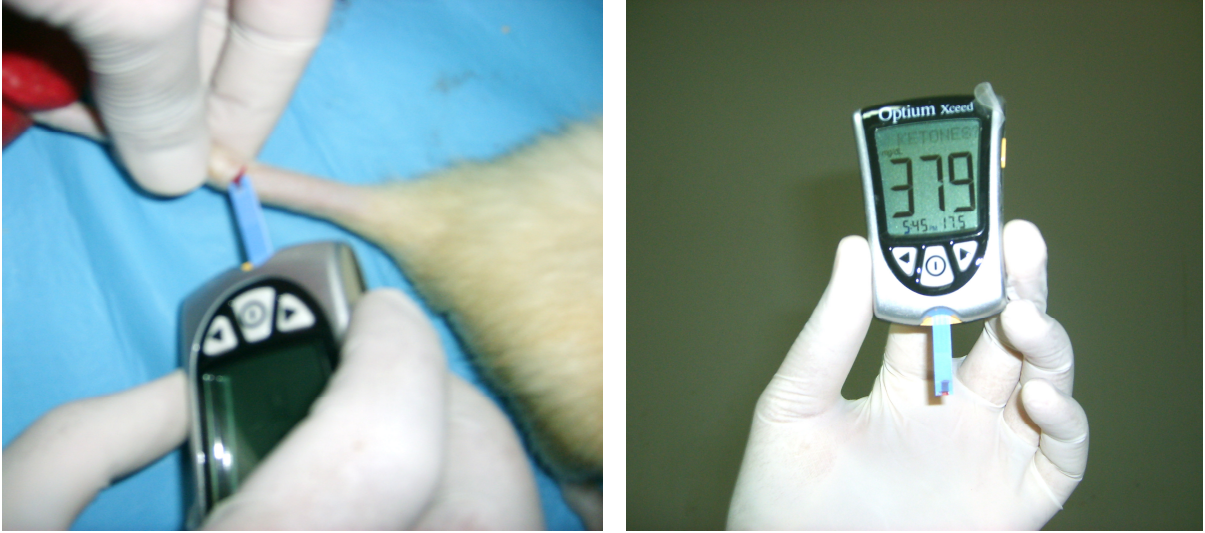
hücrelerine olan spesifik toksisiteleri nedeniyle diyabetojenik ajan olarak kabul edilmektedirler. Her iki ajan da kan şekeri düzeyinde üç fazlı etki oluşturur. Maddenin kullanımını izleyen 2 saat içinde kan şekeri karaciğer glikojeninin ani yıkımı nedeniyle yükselir. İkinci faz ölümle sonuçlanabilecek hipoglisemik fazdır. Bu sırada hasara uğrayan  $\beta$  hücrelerinden salıverilen insülinin plazma düzeyi hızla yükselir. Üçüncü faz, kalıcı hiperglisemik fazdır. Bu noktadan başlayarak insülin düzeyleri, kullanılan diyabetojenik ajanın dozu ile ilişkili olarak düşer ve kan şekeri yükselir [87, 88, 89].



**Şekil 3.2.1.** STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda görülen komplikasyonlar a) körlük b) asidozis

### **3.2.2.1.Deneysel Diyabetin Oluşturulması**

Sıçanlarda diyabet, tek doz STZ'nin (65mg/kg) serum fizyolojik içerisinde çözüldükten sonra intraperitoneal olarak sıçanlara enjeksiyonu ile yapıldı. STZ uygulandıktan 48 saat sonra sıçanın kuyruk veninden kan alınıp; glukometre ile açlık kan glikoz seviyeleri ölçüldü. Kan glikoz seviyeleri 200mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar deney için kullanıldı. Deney grupları sıçanlar rasgele seçilerek ve kafeslere tek tek konularak oluşturuldu [17, 19, 90 91, 92].



**Şekil 3.2.2.** Sıçan kuyruk veninden kan glikoz seviyesine bakılması

#### Deney Gruplarının Oluşturulması

Her grup için 14 adet sıçan kullanıldı. Gruplar deney prosedürü uygulama süreci olan 7 ve 14 günlük şeklinde kendi içinde ikiye ayrıldı. Ve bu gruplar yedişerli sıçanlar halinde oluşturuldu. Toplamda 112 sıçan kullanıldı. Deneyde gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu.

Grup 1: Sağılıklı kontrol grubu (SK)

Grup 2: Sağlıklı Vazelin + Lanolinum grubu (SVL)

Grup 3: Sağlıklı + % 5 lik *Equisetum arvense* grubu (S % 5 EA)

Grup 4: Sağlıklı + % 10 luk *Equisetum arvense* grubu (S % 10 EA)

Grup 5: Diyabetik kontrol grubu (DK)

Grup 6: Diyabetik Vazelin + Lanolinum grubu (DVL)

Grup 7: Diyabetik + % 5 lik *Equisetum arvense* grubu (D % 5 EA)

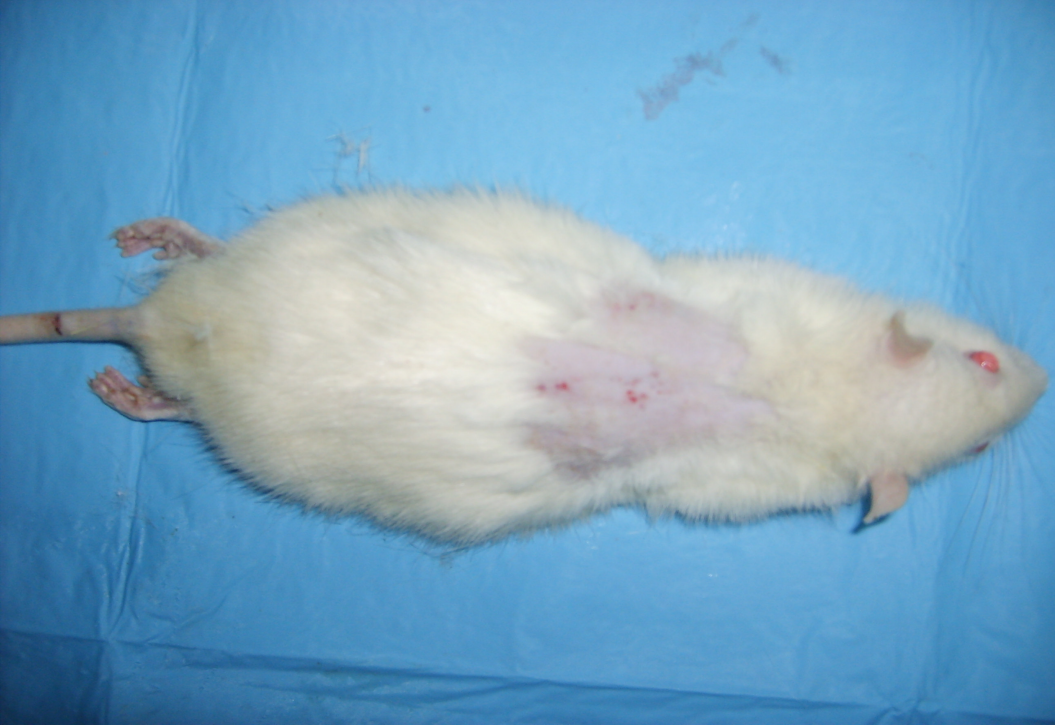
Grup 8: Diyabetik + % 10 luk *Equisetum arvense* grubu (D % 10 EA)

### **3.2.2.2. Anestezi ve Yara Oluşturulması**

Sıçanlarda deri yaralanması meydana getirmek için öncelikle bayılma (anestezi) işlemi yapıldı. Sıçanların anestezisi işlemi intraperitaneol olarak verilen rompun (10 mg/kg) ve ketanes (25 mg/kg) ile yapıldı. Anestezi derinliği enjeksiyon sonrası 5 dk beklenecek 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 3–5 cm uzaklıkta, yarayı yalayamayacakları şekilde 1,5cm çapında hazırlanmış kâğıtlarla tıraşlanmış deri üzerinde işaretlemeler yapıldı. İşaretlenen deri dokusu makas ve bisturi yardımıyla alınarak sıçanlarda deneysel deri dokusu yarası meydana getirildi. Deri dokusu yarası meydana getirilen sıçanlar kafeslere tek tek konuldu ve deney prosedürü uygulandı [1, 16, 17, 19].





**Şekil 3.2.3.** Anestezi altında tıraş edilmiş sıçan görüntüsü



**Şekil 3.2.4.** Anestezi altında tıraş edilmiş ve deri yarası oluşturulmuş sıçan görüntüsü

### 3.2.3. Doku Tespiti ve Takibi

Deneye alınan hayvanlar tedavi süreci sonunda (7. ve 14. gün) eter ile bayıldı. Baygın sıçanların kalbine enjektör ile hava vermek suretiyle deney hayvanlarının ölümü gerçekleştirildi. Deney hayvanı diseksiyon tahtasına alınarak, uygulama yapılan deri yarası kumpas ile ölçülüp kaydedildikten sonra fotoğraflandı. Bu işlemler sonunda yara deri tabasının altından kas ve yağ dokusu ile birlikte alınıp %10'luk formaline konularak tespit edildi. Tespit işleminden sonra makroskopik muayene yapıp; mikroskopik olarak incelenmek istenen örnekler alındı. Alınan örnekler kasetler içine uygun şekilde konarak kapatıldı. Kasetler Thermo Shandon Excelsior cihazına (kapalı doku takip cihazı) konarak 15 saat süren doku takibi yapıldı. Kapalı doku takip cihazında gerçekleşen işlemler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

1.	(1) Saat	Formalin (%10)	30 C°
2.	(1) Saat	Formalin (%10)	30 C°
3.	(1) Saat	% 96 Alkol	30 C°
4.	(1) Saat	% 96 Alkol	30 C°
5.	(1) Saat	% 96 Alkol	30 C°
6.	(1) Saat	% 96 Alkol	30 C°
7.	(1) Saat	% 96 Alkol	30 C°
8.	(1) Saat	% 96 Alkol	30 C°
9.	(1) Saat	% 100 Ksilol	30 C°
10.	(1) Saat	% 100 Ksilol	30 C°
11.	(1) Saat	% 100 Ksilol	30 C°
12.	(1.20) Saat	Wax (60-62 C° eriyebilen boncuk parafin)	
13.	(1.20) Saat	Wax	
14.	(1.20) Saat	Wax	

15 saat süren doku takibinden sonra kasetler cihazdan alındı ve blok lama işlemleri için Thermo Shandon Excelsior 3 bloklama cihazına konuldu. Blok lama işleminde bakılmak istenen

doku yüzeyi altta kalacak şekilde metal doku gömme kalıplarına konuldu ve üzeri sıvı parafınle kapatılıp soğutulmaya bırakıldı. Metal doku gömme kalıpları içerisinde soğuyup donan parafın 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 içersine kondu. Lam üzerine alınan kesitlerdeki parafının erimesi için lam taşıma sepetleri pastör fırına (Nüve FN 400) kondu ve kesitler fırında 25-30 dakika süresince 80 – 100 C° de tutuldu. Fırından alınan kesitler boyama işlemleri sonucunda mikroskopta bakılmak için sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirilmiştir.

1. Ksilol 10 dakika
2. Ksilol 5 dakika
3. Ksilol 5 dakika
4. % 96 Alkol 10 kez batırılıp çıkarıldı
5. % 96 Alkol 10 kez batırılıp çıkarıldı
6. % 96 Alkol 10 kez batırılıp çıkarıldı
7. Çeşme suyunda 30 saniye yıkandı
8. Hematoksilen boyasında 30 saniye bekletilerek boyandı
9. Çeşme suyunda 30 saniye yıkandı
10. Asit-Alkole (1/2 lt distile su +1/2 %96 lık Alkol + 0,5 cc HCl) bir kez batırılıp çıkarıldı.
11. Çeşme suyunda 30 saniye yıkandı
12. Amonyaklı suya (1 lt distile su + 10 cc Amonyak) 5 kez batırılıp çıkarıldı.
13. Çeşme suyunda 30 saniye yıkandı

14. Eozin boyasında 30 saniye bekletilerek boyandı

15. % 96 Alkol 5 kez batırılıp çıkarıldı

16. % 96 Alkol 5 kez batırılıp çıkarıldı

17. % 100 Absolü Alkole 1 kez batırılıp çıkarıldı

18. % 100 Ksilole 5 kez batırılıp çıkarıldı

19. % 100 Ksilole 5 kez batırılıp çıkarıldı

20. % 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.

Mikroskopik inceleme için hazır olan preparatlar Dumlupınar Üniversitesi Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında patolog Yrd. Doç. Dr. Esra Gürlek Olgun tarafından 10x100 ve 4x100 (nikon) binoküler (Nikon SE) ışık mikroskobunda 6 sahada taranarak incelendi. Patolojik fotoğraflar ışık mikroskobunda dijital kamera ile resmedildi (Nikon Eclipse 80 i, Nikon Dijital kamera DxM 1200 F).

### 3.2.4. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi

#### Yara iyileşmeleri;

- Makroskopik değerlendirme ve
- Mikroskopik değerlendirme olmak üzere iki şekilde değerlendirildi.

Makroskopik Değerlendirme: Makroskopik 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 [93].

**Tablo 3.2.1.** Yaraların mikroskopik skorlanması [93]

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 toplaması, 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 perivaskülyasyon, 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.



### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Sonuçlara SPSS 14.0 paket programı kullanarak gruplar arasında makroskobik değerlendirme için One Way ANOVA (Post Hoc. : Duncan ve Tukey) testi uygulanmıştır. Mikroskobik değerlendirmeler için ise Mann-Whitney U Testi kullanılmış ve veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edilmiş ayrıca  $P < 0.01$  ve  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul gormuştur.

#### 4. SONUÇLAR

Deneyle *Equisetum arvense* bitki merhemlerinin (%5 ve 10) sağlıklı ve diyabetik gruplar ile kontrol grupları olmak üzere toplam 8 grupta gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplarda oluşturulan yaralar 7. ve 14. gün sonunda makroskopik olarak alınan yara dokusuyla birlikte mikroskopik olarak ta incelenmiştir.

##### 4.1. Makroskopik Sonuçlar

**Tablo 4.1.1.** Sağlıklı kontrol grubu (7. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir

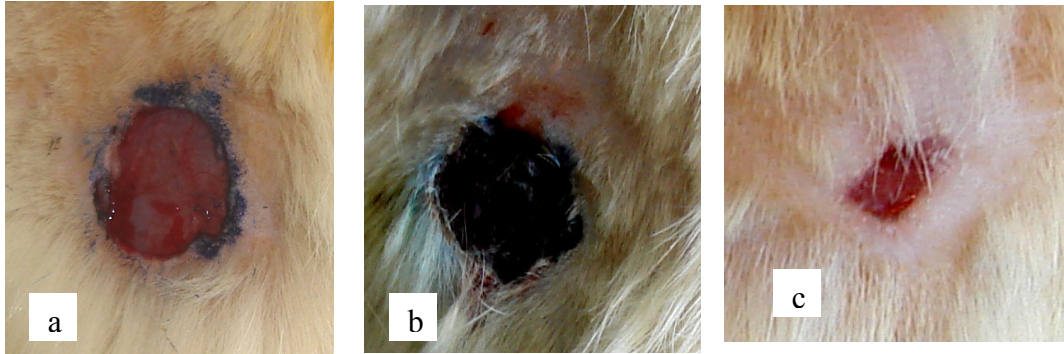
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	1,69π	24,8
2	2,25π	1,21π	46,2
3	2,25π	1,32π	41,2
4	2,25π	1,44π	36
5	2,25π	1,21π	46,2
6	2,25π	π	55,5
7	2,25π	1,44π	36
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>1,33π</b>	<b>40,84±9,8</b>

Sağlıklı kontrol grubu, 1,5 cm çapında oluşturulan deri yaralarına 7 gün boyunca hiçbir uygulama yapılmayan gruptur. SK grubunda, yedinci gün sonunda yapılan makroskopik ölçümlerin ortalaması %40,84±9,8 olarak belirlenmiştir.

**Tablo: 4.1.2.** Sağlıklı kontrol grubu (14. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	1,21π	46,2
2	2,25π	0,09π	96
3	2,25π	0,36π	84
4	2,25π	0,25π	88,8
5	2,25π	0,64π	71,5
6	2,25π	0,64π	71,5
7	2,25π	0,36π	84
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,51π</b>	<b>77,43±16,36</b>

Sağlıklı kontrol grubu, 1,5 cm çapında oluşturulan deri yaralarına 14 gün boyunca hiçbir uygulama yapılmayan gruptur. SK grubunda, 14 gün sonunda yapılan makroskobik ölçümlerin ortalaması  $77,43 \pm 16,36$  olarak belirlenmiştir.



**Şekil:4.1.1.** Sağlıklı kontrol grubu(Makroskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7.gün c)14.gün

Yukarıdaki şekil 4.1.1.de SK grubunun 0 - 7 ve 14. günlerde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak görüntülenmiştir.

**Tablo: 4.1.3.** Sağlıklı vazelin + lanolinum grubu (7. gün). Değerler ortalama $\pm$  SS olarak verilmiştir.

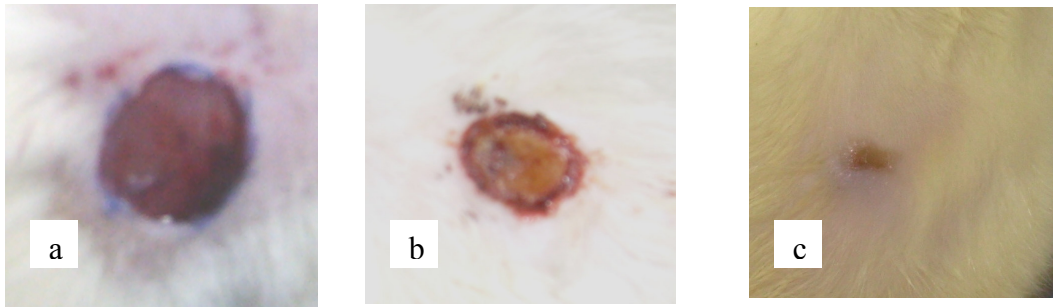
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25 $\pi$	1,69 $\pi$	24,8
2	2,25 $\pi$	1,32 $\pi$	41,2
3	2,25 $\pi$	1,44 $\pi$	36
4	2,25 $\pi$	1,21 $\pi$	46,2
5	2,25 $\pi$	0,72 $\pi$	67,8
6	2,25 $\pi$	0,81 $\pi$	64
7	2,25 $\pi$	1,44 $\pi$	36
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25<math>\pi</math></b>	<b>1,233<math>\pi</math></b>	<b>45,14<math>\pm</math>15,64</b>

Sağlıklı vazelin + lanolinum grubu; oluşturulmuş olan deri yaralarına 7 gün boyunca günde bir kez vazelin + lanolinum merhemi uygulanmıştır. Deneme süreci sonunda yara makroskobik olarak ölçülüp kaydedilmiştir. SVL grubunun 7 gün sonunda makroskobik yara iyileşme ölçümlerin ortalaması  $45,14 \pm 15,64$  olarak saptanmıştır.

**Tablo: 4.1.4.** Sağlıklı vazelin + lanolinum grubu (14.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0,49π	78,2
2	2,25π	0,36π	84
3	2,25π	0,04π	98,2
4	2,25π	0,16π	92,8
5	2,25π	0,203π	88,2
6	2,25π	0,49π	78,2
7	2,25π	0,16π	92,8
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,272π</b>	<b>87,49±7,71</b>

SVL grubuna 14 boyunca günde 1 kez uygulanan vazelin-lanolinum merhemi sonucunda yara iyileşme oranının ortalaması makroskobik olarak %87,49±7,71 saptanmıştır.



**Şekil:4.1.2.** Sağlıklı vazelin+lanolinum grubu (Makroskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7.gün c)14.gün

Yukarıdaki şekil 4.1.2. de SVL grubunun 0, 7 ve 14. günlerde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak görüntülenmiştir.

**Tablo: 4.1.5.** Sağlıklı % 5'lik EA grubu (7. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

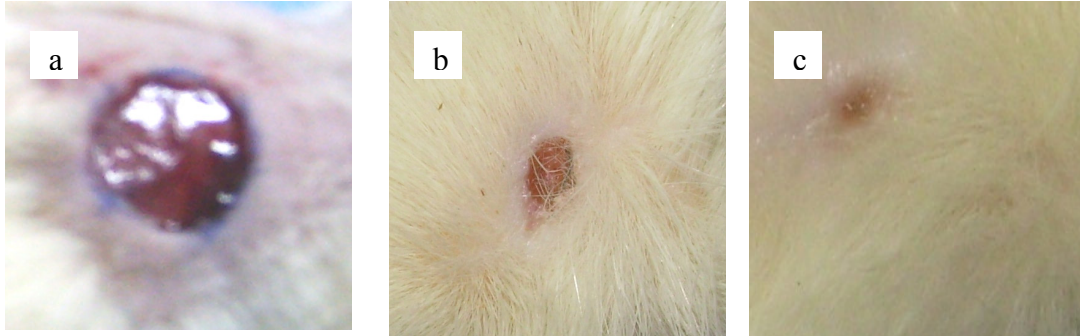
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0,903π	58,75
2	2,25π	0,81π	64
3	2,25π	0,64π	71,5
4	2,25π	π	55,5
5	2,25π	0,64π	71,5
6	2,25π	0,64π	71,5
7	2,25π	0,49π	78,2
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,732π</b>	<b>67,28±8,12</b>

Sağlıklı sıçanlarda oluşturulmuş deri yaralarına 7 gün boyunca % 5 lik *E. arvense* merhemi günde 1 kez uygulanmıştır ve yara iyileşmesinde 7 gün sonunda ortalama % 67,28±8,12 olarak saptanmıştır.

**Tablo: 4.1.6.** Sağlıklı % 5'lik EA grubu(14. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0,16π	92,8
2	2,25π	0,09π	96
3	2,25π	0,04π	98,2
4	2,25π	0,04π	98,2
5	2,25π	0,16π	92,8
6	2,25π	0,16π	92,8
7	2,25π	0,09π	96
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,106π</b>	<b>95,26±2,47</b>

Sağlıklı sıçanlarda oluşturulmuş deri yaralarına 14 gün boyunca % 5 lik *E. arvense* merhemi günde 1 kez uygulanmış ve yara iyileştirmesi 14 gün sonunda ortalama %95,26±2,47 olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.1.3.** Sağlıklı % 5'lik EA grubu (Makraskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7.gün c)14.gün

Yukarıdaki şekil 4.1.3. de Sağlıklı %5 EA grubunun 0 - 7 ve 14. günlerde yaraların iyileşme düzeyleri dijital olarak gösterilmiştir.

**Tablo: 4.1.7.** Sağlıklı % 10' luk EA grubu (7. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

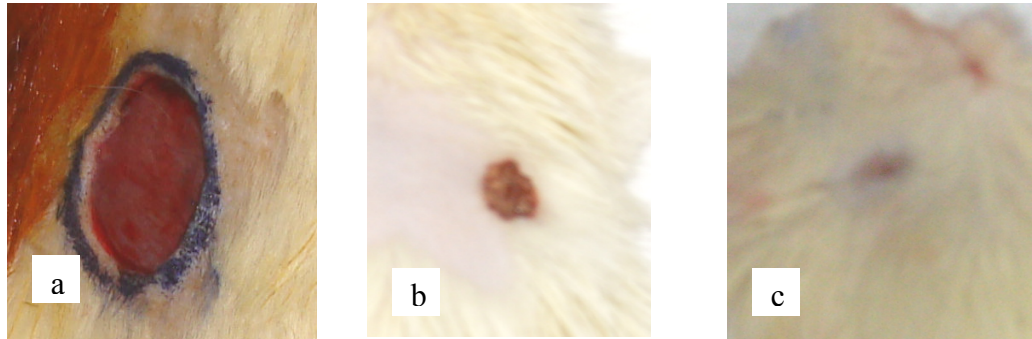
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	1,21π	46
2	2,25π	0,36π	84
3	2,25π	0,64π	71,5
4	2,25π	0,49π	78,2
5	2,25π	0,903π	57,1
6	2,25π	0,723π	66,85
7	2,25π	0,49π	78,2
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,688π</b>	<b>68,84±13,39</b>

Sağlıklı sıçanlara 7. gün boyunca günde bir kez %10 EA merhemi, uygulanmıştır ve uygulama sonunda grup yara iyileşme ortalamasının % 68,84±13,39 olduğu saptanmıştır. Sağlıklı gruplar arasında 7 gün sonunda en iyi yara iyileşmesinin %10'luk EA grubunda olduğu saptanmıştır.

**Tablo: 4.1.8.** Sağlıklı % 10' luk EA grubu (14. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0,0025π	99,9
2	2,25π	0	100
3	2,25π	0	100
4	2,25π	0	100
5	2,25π	0	100
6	2,25π	0,0025π	99,9
7	2,25π	0,0025π	99,9
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,001</b>	<b>99,96±0,05</b>

Sağlıklı sıçanlara 14 gün boyunca günde bir kez %10 EA merhemi uygulanmış ve uygulama sonunda grup yara iyileşme ortalamasının % 99,96±0,05 olduğu saptanmıştır. Sağlıklı gruplar arasında 14 gün sonunda en iyi yara iyileşmesinin %10'luk EA grubunda olduğu görülmüştür.



**Şekil 4.1.4.** Sağlıklı % 10' luk EA grubu (Makraskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7.gün c)14.gün

Yukarıdaki şekil 4.1.4. de Sağlıklı %10 EA grubunun 0 - 7 ve 14. günlerde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak gösterilmiştir. Resimde de görüldüğü gibi yara 14. günde tamamen kapanmıştır.

**Tablo: 4.1.9.** Diyabetik kontrol grubu (7.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	2,25π	0
2	2,25π	3,61π	-60,44
3	2,25π	2,56π	-13,78
4	2,25π	1,96π	12,89
5	2,25π	2,25π	0
6	2,25π	1,96π	12,89
7	2,25π	1,44π	36
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>2,29π</b>	<b>-1,78±30,14</b>

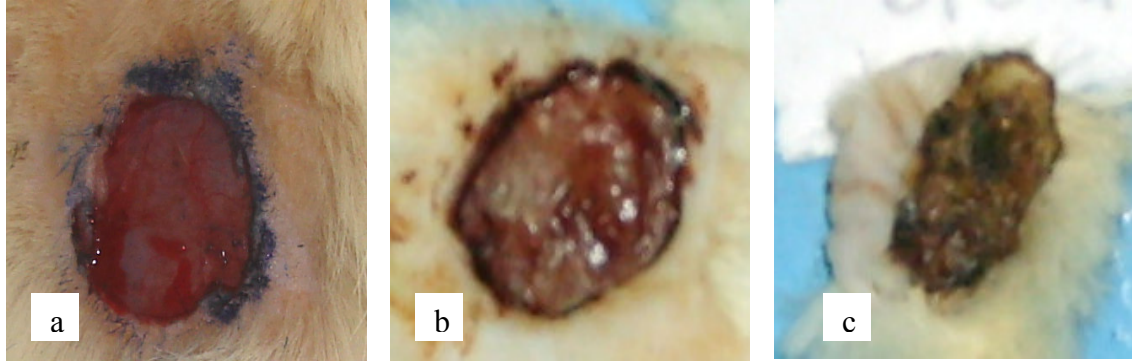
Diyabetik kontrol grubunda diyabetik sıçanlara uygulama yapılmamıştır. Diyabetik hayvanların 7 gün sonunda yara iyileşmesinin (yaranın kapanması) ortalama olarak artmadığı aksine yaranın büyüdüğü saptanmıştır (%-1,78 ± 30,14).

**Tablo: 4.1.10.** Diyabetik kontrol grubu (14.gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	2,89π	-28,44
2	2,25π	2,56π	-13,78
3	2,25π	1,69π	24,8
4	2,25π	1,44π	36
5	2,25π	1,44π	36
6	2,25π	2,25π	0
7	2,25π	1,21π	46
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>1,93π</b>	<b>14,37±28,51</b>

Uygulama yapılmayan diyabetik kontrol grubunda 14 gün sonunda yara iyileşme oranı ortalama % 14,37 ± 28,51 olarak saptanmıştır.





**Şekil 4.1.5.** Diyabetik kontrol grubu (Makraskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7.gün c)14.gün

Yukarıdaki şekil 4.1.5. de diyabetik kontrol grubunun 0 - 7 ve 14. günlerde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak gösterilmiştir. Resimde de görüldüğü gibi yara 7. günde normal yara boyutundan daha büyüktür ve 14. günde yarada az miktarda küçülme olduğu görülmüştür.

**Tablo: 4.1.11.** Diyabetik vazelin + lanolinum grubu (7.gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

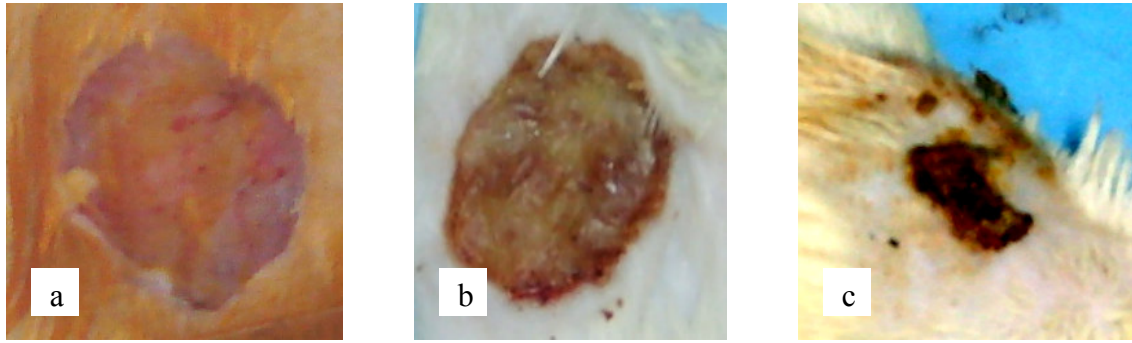
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	2,25π	0
2	2,25π	2,25π	0
3	2,25π	1,96π	12,89
4	2,25π	1,69π	24,8
5	2,25π	2,103π	6,55
6	2,25π	1,96π	12,89
7	2,25π	1,69π	24,8
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>1,99π</b>	<b>11.7±10,38</b>

Diyabetik hayvanlara vazelin- lanolinum uygulana grupta 7 gün sonunda yara iyileşme oranı ortalama % 11.7 ± 10,38 olarak saptanmıştır.

**Tablo: 4.1.12.** Diyabetik vazelin + lanolinum grubu (14.gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	1,44π	36
2	2,25π	1,69π	24,8
3	2,25π	1,44π	36
4	2,25π	1,21π	46
5	2,25π	1,44π	36
6	2,25π	1,21π	46
7	2,25π	π	55,5
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>1.35π</b>	<b>40,04±9,93</b>

Vazelin –lanolin uygulanan diyabetik sıçanlarda 14 günlük uygulamadan sonra yara iyileşme oranı ortalama % 40,04 ± 9,93 olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.6.** Diyabetik vazelin + lanolinum grubu (Makraskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7.gün c) 14. gün

Yukarıdaki şekil 4.1.6. de diyabetik vazelin+lanolinum grubunun 0 - 7 ve 14. günlerde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak gösterilmiştir. Resimde görüldüğü gibi yaranın 7. günde normal yara boyutlarına yakın büyüklükte olduğu, 14. günde ise iyileşme oranının 7. güne kıyasla hızlandığı görülmüştür.

**Tablo: 4.1.13.** Diyabetik % 5' lik EA grubu (7.gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

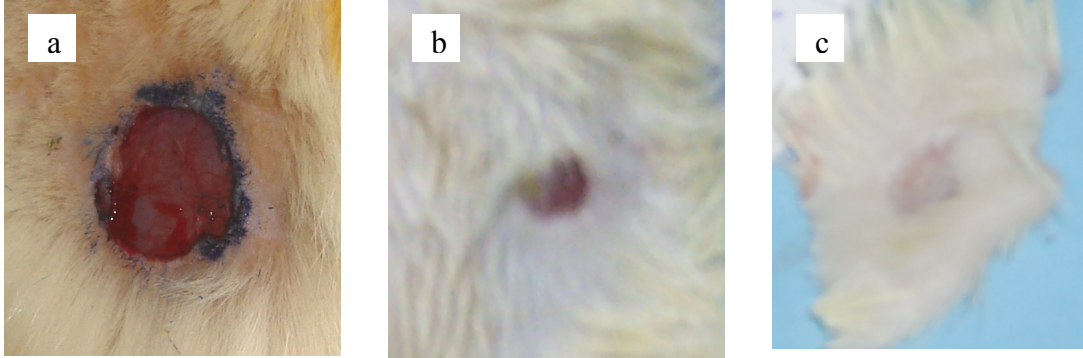
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0,81π	64
2	2,25π	0,64π	71,5
3	2,25π	0,36π	84
4	2,25π	0,36π	84
5	2,25π	0,49π	78,2
6	2,25π	0,36π	84
7	2,25π	0,64π	71,5
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,523π</b>	<b>76,74±7,93</b>

%5 EA uygulanan diyabetik grubun 7. gündeki yara iyileşme oranı ortalama % 76,74 ± 7,93 olarak saptanmıştır.

**Tablo: 4.1.14.** Diyabetik % 5' lik EA grubu (14. gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0,01π	99,5
2	2,25π	0,01π	99,5
3	2,25π	0	100
4	2,25π	0,01π	99,5
5	2,25π	0	100
6	2,25π	0	100
7	2,25π	0,01π	99,5
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,006 π</b>	<b>99,7±0,24</b>

%5 EA uygulanan diyabetik grubun 14. gün sonunda ölçülen makroskobik yara iyileşme oranı ortalama % 99,7 ± 0,24 olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.1.7.** Diyabetik % 5' lik EA grubu(Makraskobik görüntüler); a) 0.gün b) 7. gün c) 14. gün

Yukarıdaki şekil 4.1.7. de diyabetik sıçanlara %5 EA merheminin uygulanmasıyla oluşturulmuş grubun 0 - 7 ve 14. günde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak gösterilmiştir. Resimde 7 ve 14. günlerde yaraların hızla iyileştiği gözlenmiştir. C 'de görüldüğü gibi yara tamamen iyileşmiştir.

**Tablo: 4.1.15.** Diyabetik % 10' luk EA grubu(7.gün) Değerler ortalama $\pm$  SS olarak verilmiştir

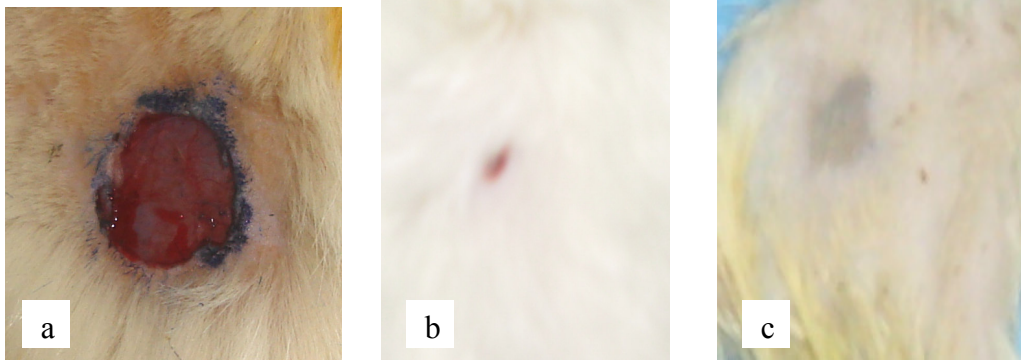
Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	7. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25 $\pi$	0,49 $\pi$	78,2
2	2,25 $\pi$	0,64 $\pi$	71,5
3	2,25 $\pi$	0,09 $\pi$	96
4	2,25 $\pi$	0,16 $\pi$	92,8
5	2,25 $\pi$	0,36 $\pi$	84
6	2,25 $\pi$	0,36 $\pi$	84
7	2,25 $\pi$	0,25 $\pi$	88,89
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25<math>\pi</math></b>	<b>0,34<math>\pi</math></b>	<b>85,1<math>\pm</math>8,44</b>

Tablo 4.1.15' e bakıldığında %10' luk EA merhemi uygulanan diyabetik sıçanların ilk 7 günlük yara iyileşme ortalamasının % 85,1  $\pm$  8,44 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 4.1.16.** Diyabetik % 10' luk EA grubu (14. gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Gün		
	0. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	14. Gün Yara Alanı (cm <sup>2</sup> )	İyileşme Oranı %
1	2,25π	0	100
2	2,25π	0	100
3	2,25π	0	100
4	2,25π	0	100
5	2,25π	0	100
6	2,25π	0	100
7	2,25π	0,01π	99,5
<b>Grup Ortalaması</b>	<b>2,25π</b>	<b>0,001π</b>	<b>99,9±0,19</b>

Tablo 4.1.16. incelendiğinde % 10'luk EA merhemi uygulanan diyabetik sıçan grubunun yara iyileşme ortalaması %99,9 ± 0,19 olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.1.8.** Diyabetik % 10' luk EA grubu (Makroskopik görüntüler); a) 0.gün b) 7. gün  
c) 14. gün

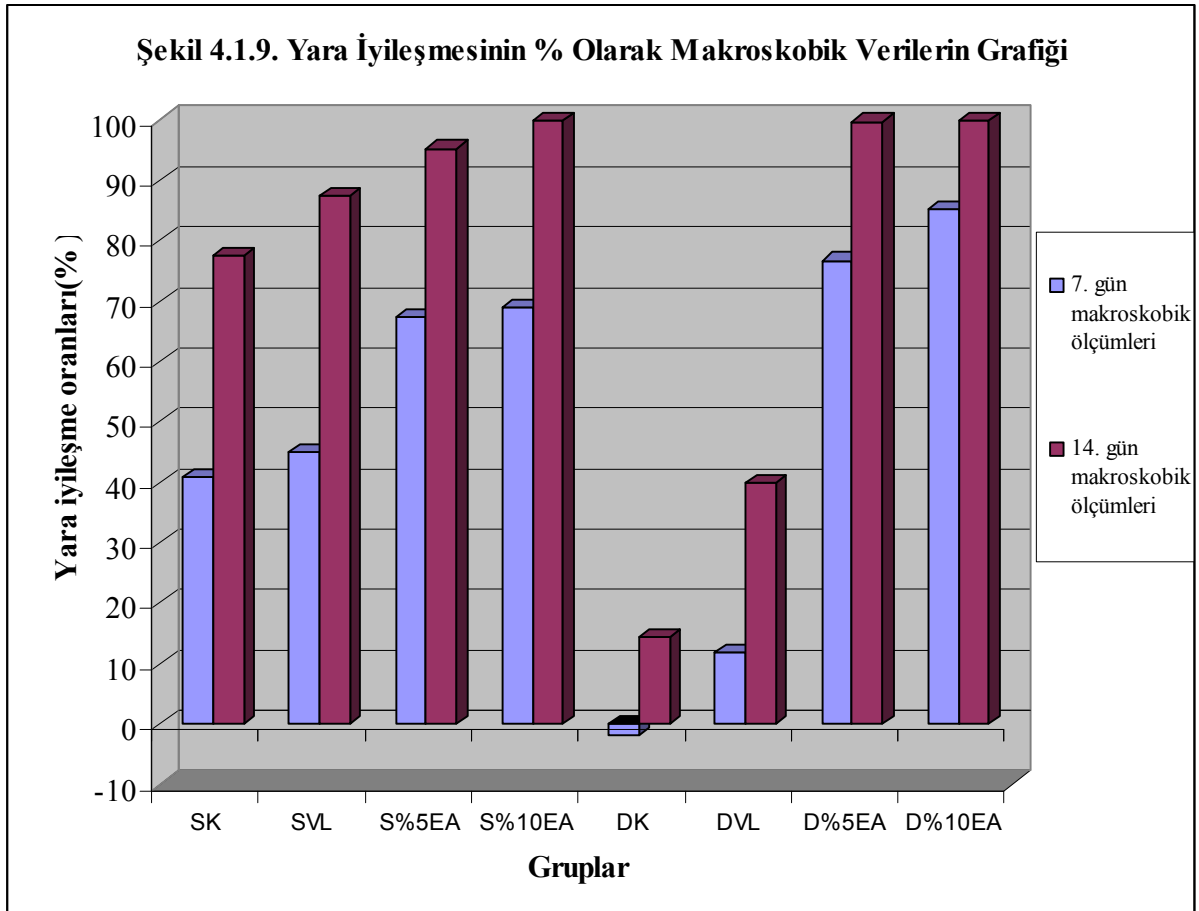
Yukarıdaki şekil 4.1.8. de diyabetik sıçanlara %10 EA merheminin uygulanmasıyla oluşturulmuş grubun 0 - 7 ve 14. günlerinde yara iyileşme düzeyleri dijital olarak görüntülenmiştir. Resimde yaraların 7 ve 14. günlerde hızlı iyileştiği gözlenmektedir.

Ölçümler (%’lik iyileşme oranı, cm <sup>2</sup> )	GRUPLAR								P*
	Sağlıklı Kontrol	Sağlıklı Vazelin- Lanolin	Sağlıklı %5 EA	Sağlıklı %10 EA	Diyabetik Kontrol	Diyabetik Vazelin- Lanolin	Diyabetik %5 EA	Diyabetik %10 EA	
<b>Makroskobik Ölçüm(7. g) Min-Max</b>	40,84±9,8 <sup>a</sup> (24,8–55,5)	45,14±15,64 <sup>ab</sup> (24,8–67,8)	67,28±8,12 <sup>bd</sup> (55,5–78,2)	68,84±13,39 <sup>bd</sup> (46,0–84,0)	-1,78±30,14 <sup>c</sup> (-60,44–36,0)	11,7±10,38 <sup>c</sup> (0,00–24,8)	76,74±7,93 <sup>d</sup> (64,0–84,00)	85,06±8,44 <sup>d</sup> (71,5–96,00)	P<0.01
<b>Tablo 4.1.17.</b> Yara iyileşmesinde grupların makroskobik ölçümlerin (7 ve 14. gün) karşılaştırılması									
<b>Makroskobik Ölçüm(14. g) Min-Max</b>	77,43±16,36 <sup>a</sup> (46,2–96,0)	87,49±7,71 <sup>a</sup> (78,2–98,2)	95,26±2,47 <sup>ab</sup> (92,8–98,2)	99,96±0,05 <sup>b</sup> (99,9–100)	14,37±28,51 <sup>c</sup> (-28,44–46,00)	40,04±9,93 <sup>d</sup> (24,8–55,5)	99,71±0,27 <sup>b</sup> (99,5–100)	99,93±0,19 <sup>b</sup> (99,5–100)	P<0.01

Ölçümler ortalama ± SS ve Min-Max şeklinde gösterilmiştir. \* ANOVA Analizi yapılmıştır.

EA bitkisinden elde edilen %5 ve %10’luk merhemlerin, 7. ve 14. günlerde yapılan makroskobik değerlendirmelerinde hem sağlıklı hem de diyabetik gruplarda anlamlı iyileşme oranları gözlenmiştir (P<0.01).

En düşük iyileşme oranı 7. gün yapılan makroskobik ölçümle diyabetik kontrolde (P<0.01), en yüksek iyileşme oranı ise 14. gün yapılan makroskobik ölçümlerle sağlıklı ve diyabetik %EA gruplarında tespit edilmiştir (P<0.01).



SK: Sağlıklı kontrol grubu, SVL: Sağlıklı vazelin + lanolinum grubu, S % 5 EA: Sağlıklı + % 5 lik *Equisetum arvense* grubu, S % 10 EA: Sağlıklı + % 10 luk *Equisetum arvense* grubu, DK: Diyabetik kontrol grubu, DVL: Diyabetik vazelin + Lanolinum grubu, D % 5 EA: Diyabetik + % 5 lik *Equisetum arvense* grubu, D % 10 EA: Diyabetik + % 10 luk *Equisetum arvense* grubu

Yara dokularının 7. ve 14. günlerde makroskobik ölçümlerinin %' de olarak azalması veya yara dokusunun iyileşme oranları çubuk grafiklerle Şekil 4.1.9. de gösterilmiştir. Grafik incelendiğinde diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda %5 ve %10 luk EA gruplarının 14. günde yara iyileşmesinin %100'e yakın olduğu görülmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi DK grubunda % 0'ın altında iyileşme olmuştur yani yara alanında büyüme gözlenmiştir. Grupların kendi içinde 7. ve 14. gün yara iyileşme oranları incelendiğinde SK, SVL, DK ve DVL gruplarının ikinci haftada iyileşme oranlarının ilk haftaya göre en az 2 kat fazla olduğu görülmektedir.

#### 4.2. Mikroskopik Yara Skor Sonuçları

**Tablo 4.2.1.** Sağlıklı kontrol grubu (7. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

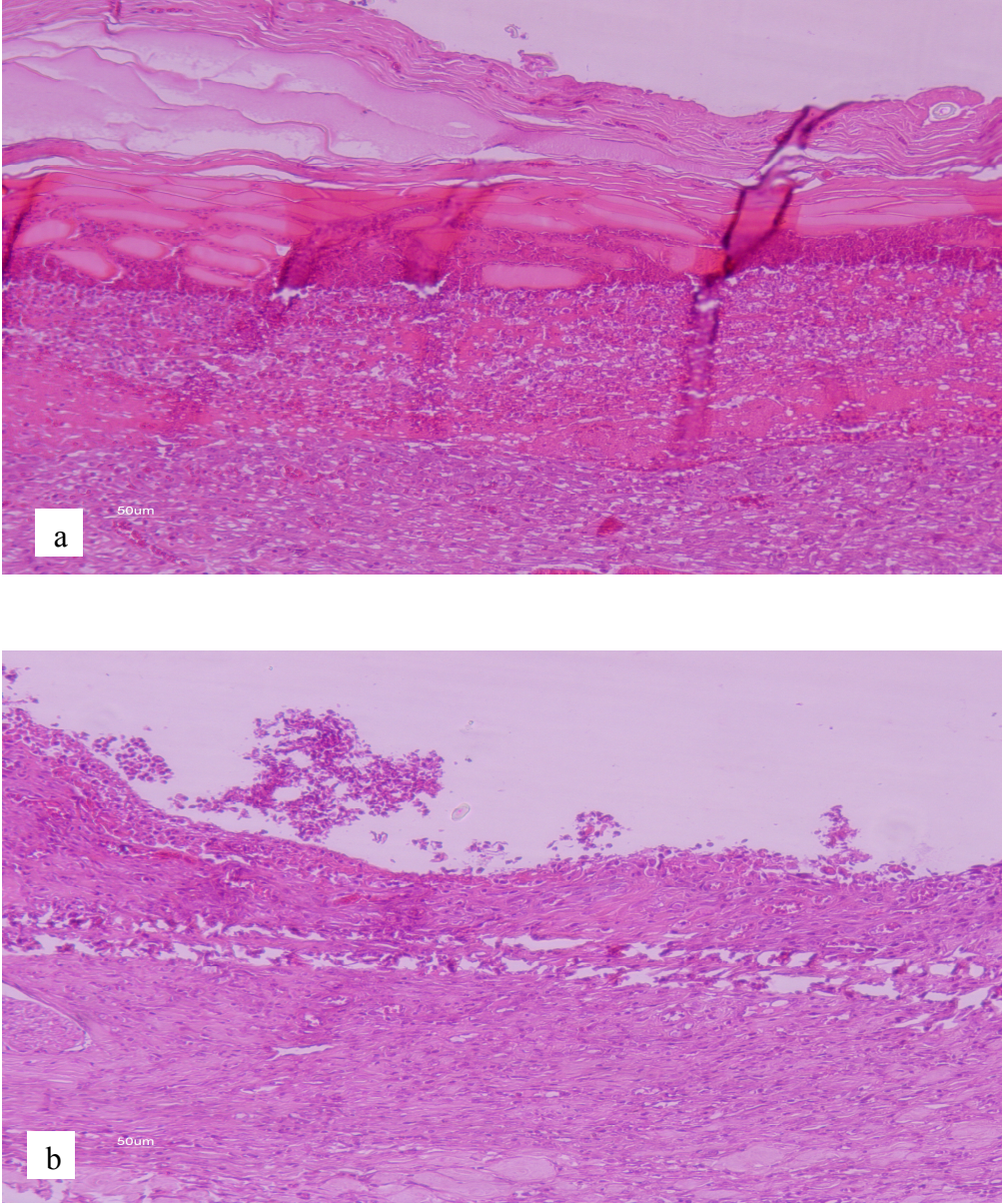
Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	2	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1,14±0,38</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1±0,00</b>

**Tablo 4.2.2.** Sağlıklı kontrol grubu (14. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	2	2	2	1
2	1	2	1	1
3	1	1	1	1
4	1	2	1	1
5	1	1	1	1
6	2	2	2	1
7	2	2	2	2
<b>Ortalama</b>	<b>1,43±0,54</b>	<b>1,71±0,49</b>	<b>1,43±0,53</b>	<b>1,14±0,38</b>

Yukarıdaki Tablo 4.2.1. ve Tablo 4.2.2. de Sağlıklı kontrol gruplarında dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu ve anjiogenezisin mikroskopik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları görülmektedir.





**Şekil 4.2.1** Sağlıklı kontrol grubu mikroskopik görüntüleri (H&E x 10) a) 7. gün b) 14. gün

Şekil (a) incelendiğinde yara kurutunun büyük olduğu, dermal - epidermal rejenerasyon ile angiogenезisin başlamadığı ve bağ dokusu proliferasyonu kalınlığında artma olmadığı görülmektedir.

Şekil (b) incelendiğinde yara kurutunun kalktığı, dermal rejenerasyonun hızlandığı, fakat epidermal rejenerasyonun yavaş olduğu ve yeteri kadar anjiogenezisin olmadığı görülmektedir.

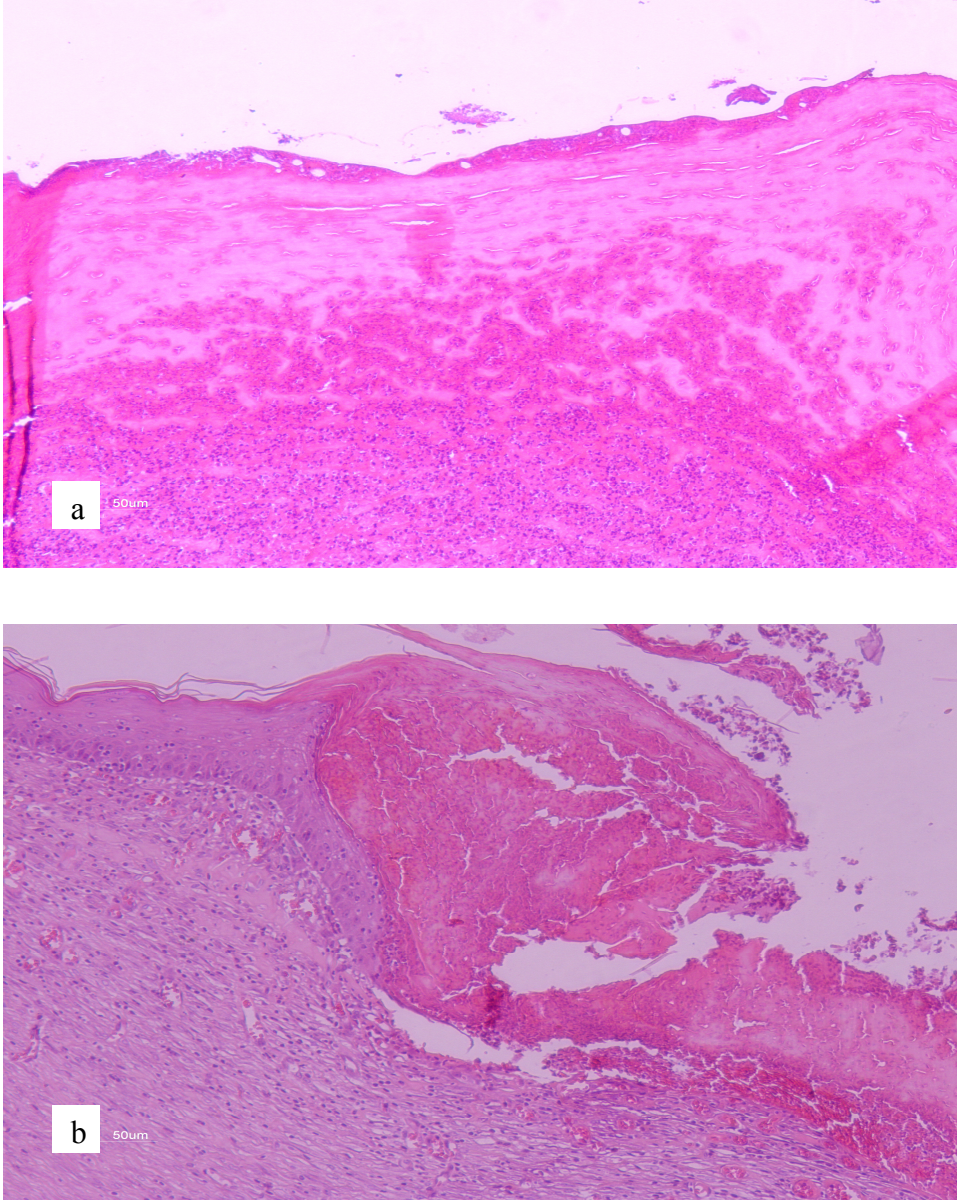
**Tablo 4.2.3.** Sağlıklı vazelin + lanolinum grubu (7. gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	2	1	1
6	1	2	1	1
7	1	1	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1,29±0,49</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1±0,00</b>

**Tablo 4.2.4.** Sağlıklı vazelin + lanolinum grubu (14. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	1	2	2	1
2	1	2	2	1
3	3	3	4	4
4	2	3	3	3
5	1	2	2	1
6	1	2	1	1
7	2	2	2	2
<b>Ortalama</b>	<b>1,57±0,79</b>	<b>2,29±0,49</b>	<b>2,29±0,95</b>	<b>1,86±1,21</b>

Tablo 4.2.3. ve Tablo 4.2.3. de vazelin+ lanolinum merhemi uygulanan sağlıklı kontrol grubunda dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ile anjiogenezisin mikroskopik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları görülmektedir.



**Şekil 4.2.2.** Sağlıklı vazelin+ lanolium grubu mikroskopik görüntüleri (H&E x 10)

a) 7. gün b) 14. gün

Şekil (a) incelendiğinde yara kurutunun büyük olduğu, dermal ve epidermal rejenerasyon ile anjiogenezis ve bağ dokusu proliferasyonu kalınlığında artma görülmemektedir.

Şekil (b) de ise yara kurutunun azaldığı dermal ve epidermal rejenerasyonun başladığı görülmektedir. Anjiogenezisin belirginleşmeye başladığı ve bağ dokusu proliferasyonu kalınlığının arttığı görülmektedir.

**Tablo 4.2.5.** Sağlıklı % 5'lik EA grubu (7. gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

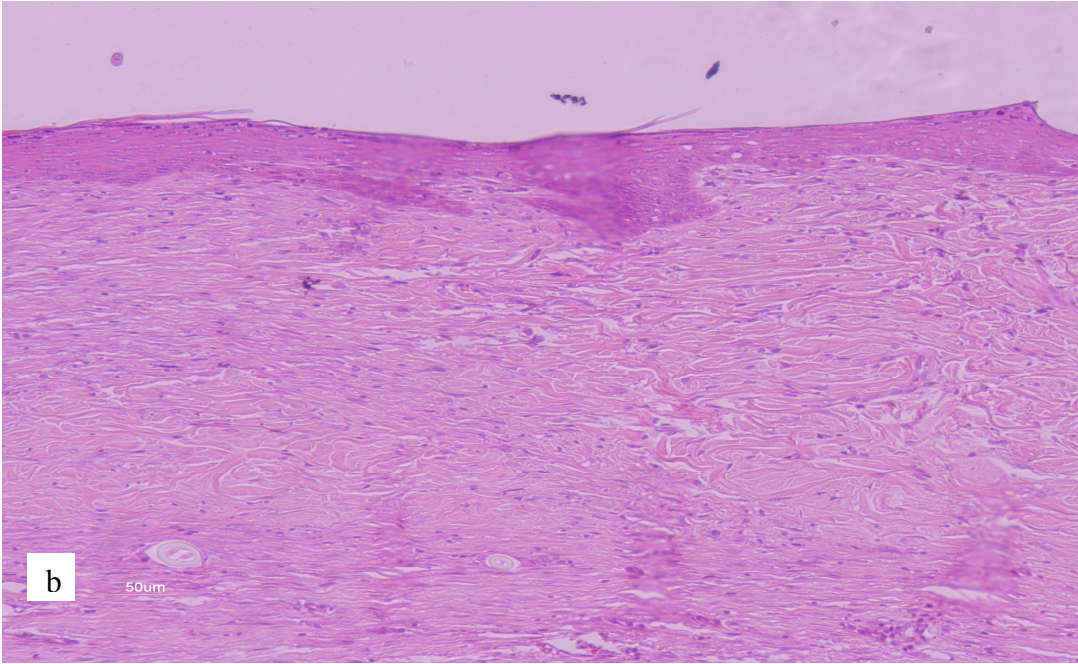
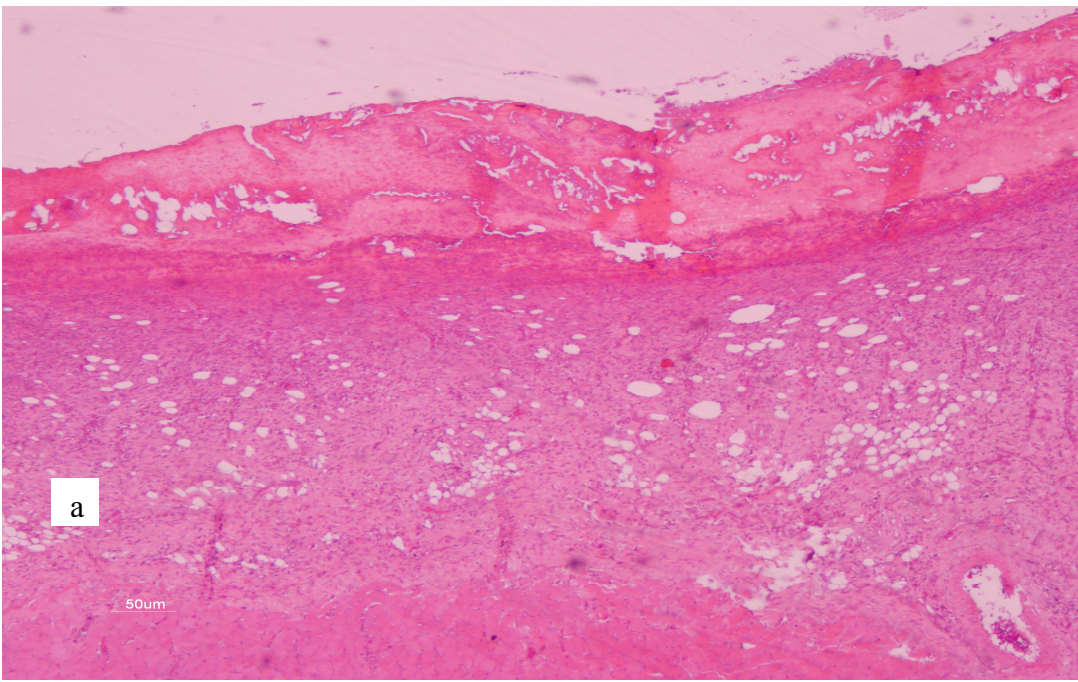
Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	1	2	2	1
2	1	2	2	1
3	1	1	1	1
4	1	2	1	1
5	2	2	2	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1,14±0,38</b>	<b>1,57±0,53</b>	<b>1,43±0,53</b>	<b>1±0,00</b>

**Tablo 4.2.6.** Sağlıklı % 5'lik EA grubu (14. gün) Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	3	3	4	4
2	3	3	4	4
3	2	2	2	1
4	2	3	4	4
5	1	2	1	1
6	2	2	2	2
7	1	2	2	2
<b>Ortalama</b>	<b>2±0,82</b>	<b>2,43±0,53</b>	<b>2,71±1,25</b>	<b>2,57±1,40</b>

Yukarıda Tablo 4.2.5. ve Tablo 4.2.6. da %5 EA merhemi uygulanan sağlıklı sıçanlardan oluşan grupta dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ile anjiogenezisin mikroskobik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları görülmektedir.





**Şekil 4.2.3.** Sağlıklı % 5 EA grubu mikroskopik görüntüleri (H&E x 10) a) 7. gün b) 14. gün

Şekil (a) incelendiğinde yara kurutunun incelendiği ve dermal rejenerasyonun başladığı görülmektedir ayrıca azda olsa epidermal rejenerasyon ile bağ dokusu proliferasyonu kalınlığında artma gözlenmektedir. Şekil (b) de ise yaranın tamamen iyileştiği ve dermal ile epidermal rejenerasyonun tamamlandığı görülmektedir.

**Tablo 4.2.7.** Sağlıklı % 10'luk EA grubu (7. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

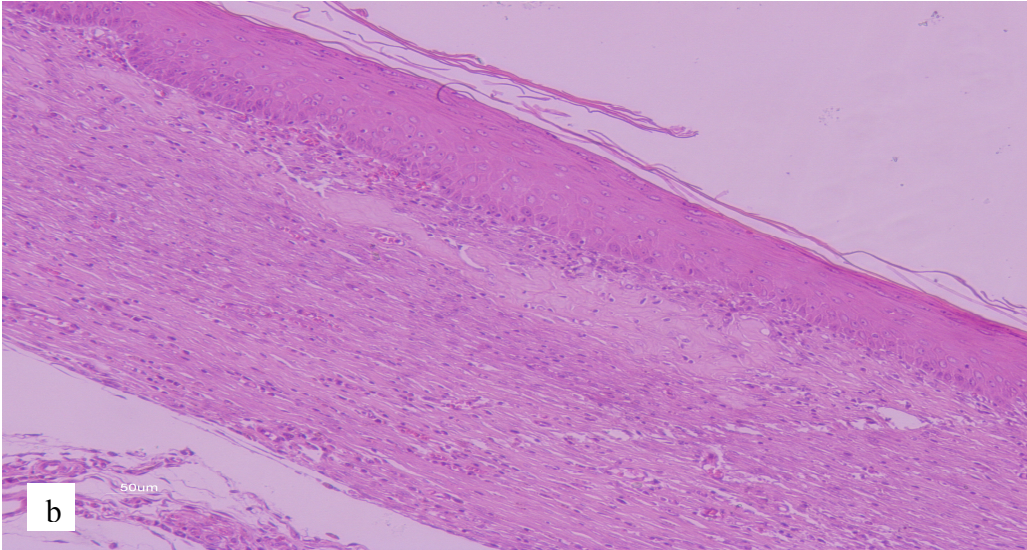
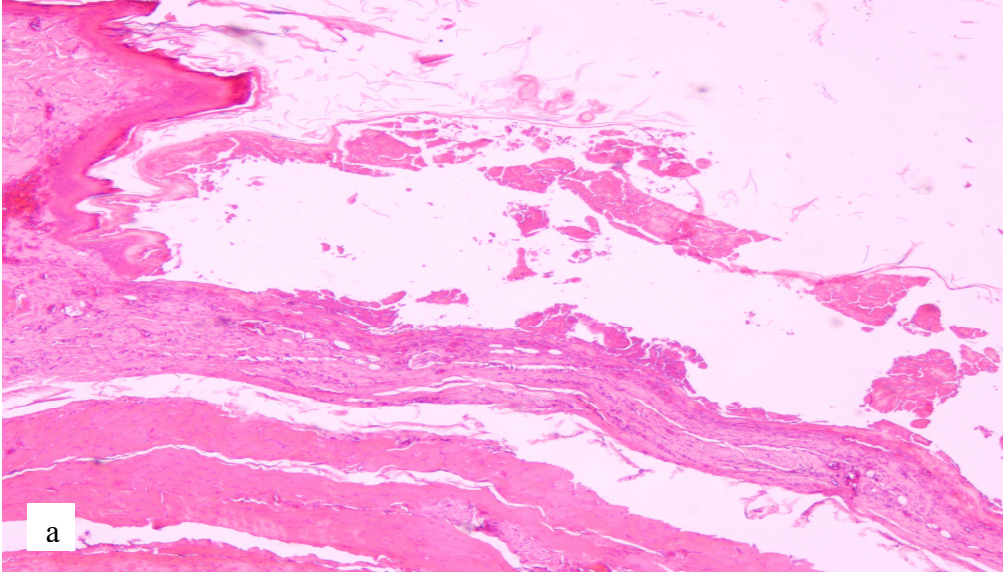
<b>Gruplar Hayvan no</b>	<b>Epidermal rejenerasyon</b>	<b>Dermal rejenerasyon</b>	<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	<b>Anjiogenesis</b>
1	1	2	2	1
2	1	2	2	1
3	1	1	1	1
4	2	2	2	1
5	1	1	1	1
6	1	2	2	1
7	1	2	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1,14±0,38</b>	<b>1,71±0,49</b>	<b>1,57±0,53</b>	<b>1±0,00</b>

**Tablo 4.2.8.** Sağlıklı % 10' luk EA grubu (7. gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

<b>Gruplar Hayvan no</b>	<b>Epidermal rejenerasyon</b>	<b>Dermal rejenerasyon</b>	<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	<b>Anjiogenesis</b>
1	3	3	4	4
2	3	3	4	4
3	3	3	4	4
4	3	3	4	4
5	3	3	4	4
6	2	3	3	3
7	3	3	4	4
<b>Ortalama</b>	<b>2,86±0,38</b>	<b>3±0,00</b>	<b>3,86±0,38</b>	<b>3,86±0,38</b>

Yukarıdaki Tablo 4.2.7. ve Tablo 4.2.8. de % 10' luk EA merhem uygulanan sağlıklı sıçanlardan oluşan grupta dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ile anjiogenezisin mikroskobik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları verilmektedir.





**Şekil 4.2.4.** Sağlıklı %10 mikroskobik görüntüleri (H&E x 10) EA a) 7.gün b)14.gün

Şekil (a) incelendiğinde yara kurutunun büyük oranda kalktığı ve dermal rejenerasyonun başladığı görülmektedir. Azda olsa epidermal rejenerasyon ile bağ dokusu proliferasyonu kalınlığında artma gözlenmektedir. Şekil (b) de ise dermal ve epidermal rejenerasyonun tamamlandığı ve yaranın tamamen iyileştiği görülmektedir.

**Tablo 4.2.9.** Diyabetik kontrol grubu (7.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

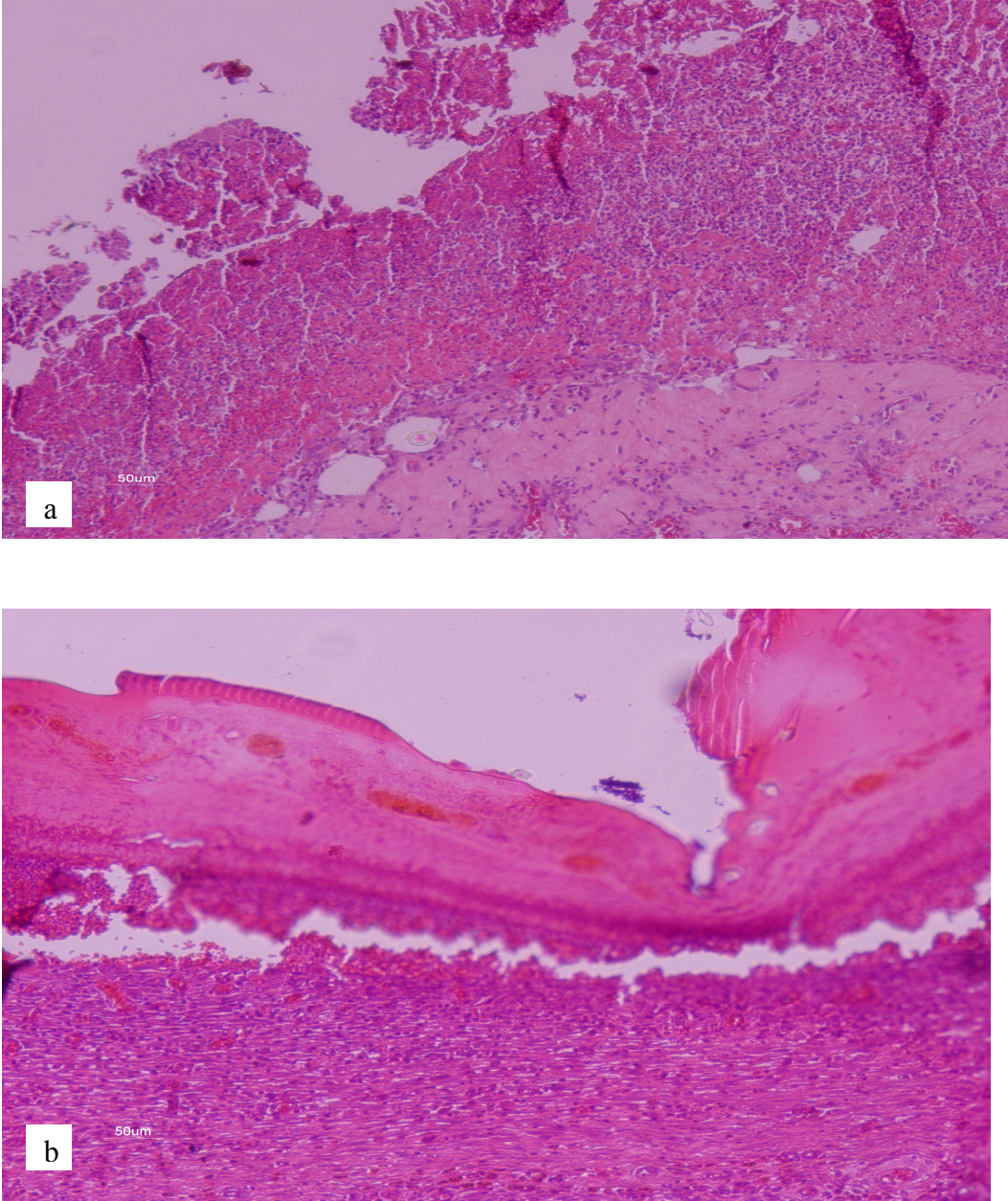
<b>Gruplar Hayvan no</b>	<b>Epidermal rejenerasyon</b>	<b>Dermal rejenerasyon</b>	<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	<b>Anjiogenesis</b>
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1±0,00</b>

**Tablo 4.2.10.** Diyabetik kontrol grubu (14.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

<b>Gruplar Hayvan no</b>	<b>Epidermal rejenerasyon</b>	<b>Dermal rejenerasyon</b>	<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	<b>Anjiogenesis</b>
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	2	1	1
4	1	1	1	1
5	1	2	2	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1,29±0,49</b>	<b>1,14±0,38</b>	<b>1±0,00</b>

Yukarıdaki Tablo 4.2.9. ve Tablo 4.2.10. da diyabetik kontrol grubunun, dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu ile anjiogenezisin mikroskobik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları görülmektedir.





**Şekil 4.2.5.** Diyabetik kontrol mikroskobik görüntüleri (H&E x 10)a) 7. gün b) 14.gün

Şekil (a) incelendiğinde yara kurutunun çok büyük olduğu, dermal ve epidermal rejenerasyon ile anjiogenezisin olmadığı görülmektedir. Bağ dokusu proliferasyonu kalınlığında hiç iyileşme olmadığı görülmektedir. Şekil (b) ise yara kurutunun şekil a' ya göre biraz azaldığı, diğer bulguların farklı olmadığı dikkati çekmektedir.

**Tablo 4.2.11.** Diyabetik vazelin + lanolinum grubu (7.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

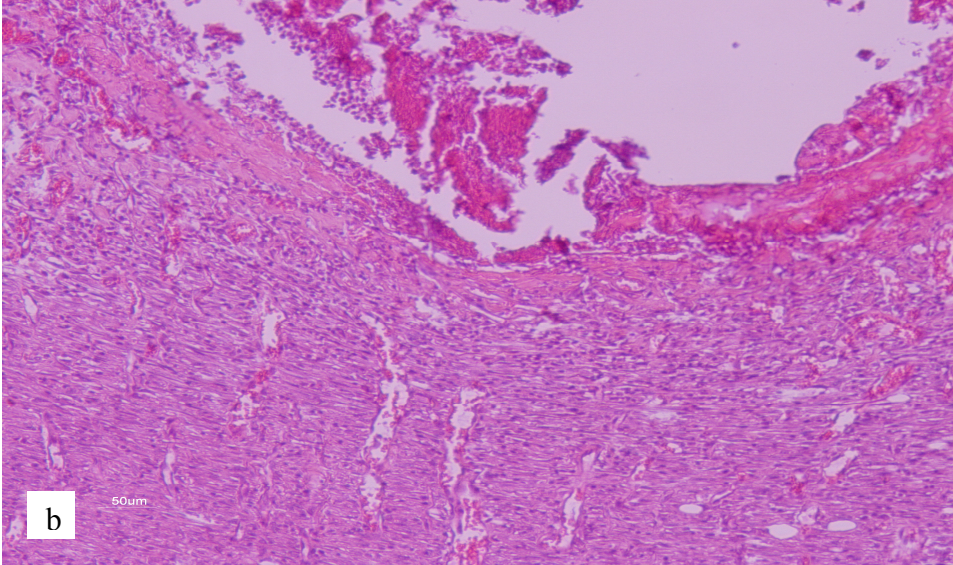
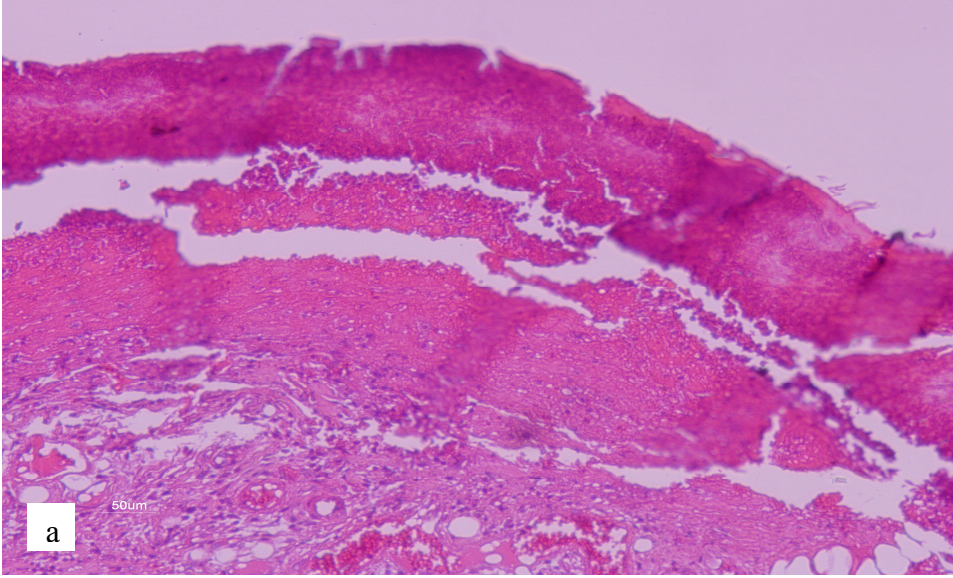
<b>Gruplar Hayvan no</b>	<b>Epidermal rejenerasyon</b>	<b>Dermal rejenerasyon</b>	<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	<b>Anjiogenesis</b>
1	1	1	1	1
2	1	2	1	1
3	1	1	1	1
4	1	2	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1,29±0,49</b>	<b>1±0,00</b>	<b>1±0,00</b>

**Tablo 4.2.12.** Diyabetik vazelin + lanolinum grubu (14.gün). Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

<b>Gruplar Hayvan no</b>	<b>Epidermal rejenerasyon</b>	<b>Dermal rejenerasyon</b>	<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	<b>Anjiogenesis</b>
1	1	1	1	1
2	1	2	2	1
3	2	2	2	2
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	2	1	1
7	1	2	1	1
<b>Ortalama</b>	<b>1,14±0,38</b>	<b>1,57±0,53</b>	<b>1,29±0,0,49</b>	<b>1,14±0,38</b>

Yukarıdaki Tablo 4.2.11. ve Tablo 4.2.12. de vazelin + lanolinum merhemi uygulanan diyabetik sıçan grubunun dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ile anjiogenezin mikroskopik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları verilmiştir.





**Şekil 4.2.6.** Diyabetik vazelin + lanalium grubu mikroskopik görüntüleri (H&E x 10) a) 7.gün b) 14.gün

Şekil (a) incelendiğinde yara kurutunun kalın olduğu, dermal ve epidermal rejenerasyonun başlamadığı, anjiogenezisin olmadığı ve bağ dokusu proliferasyonu oluşmadığı görülmektedir. Şekil (b) incelendiğinde ise yara kurutunun çoğunun kalktığı, anjiogenezis, dermal ve epidermal rejenerasyonun yok denecek kadar az olduğu ve bağ dokusu proliferasyonu kalınlığında değişme olmadığı görülmektedir.

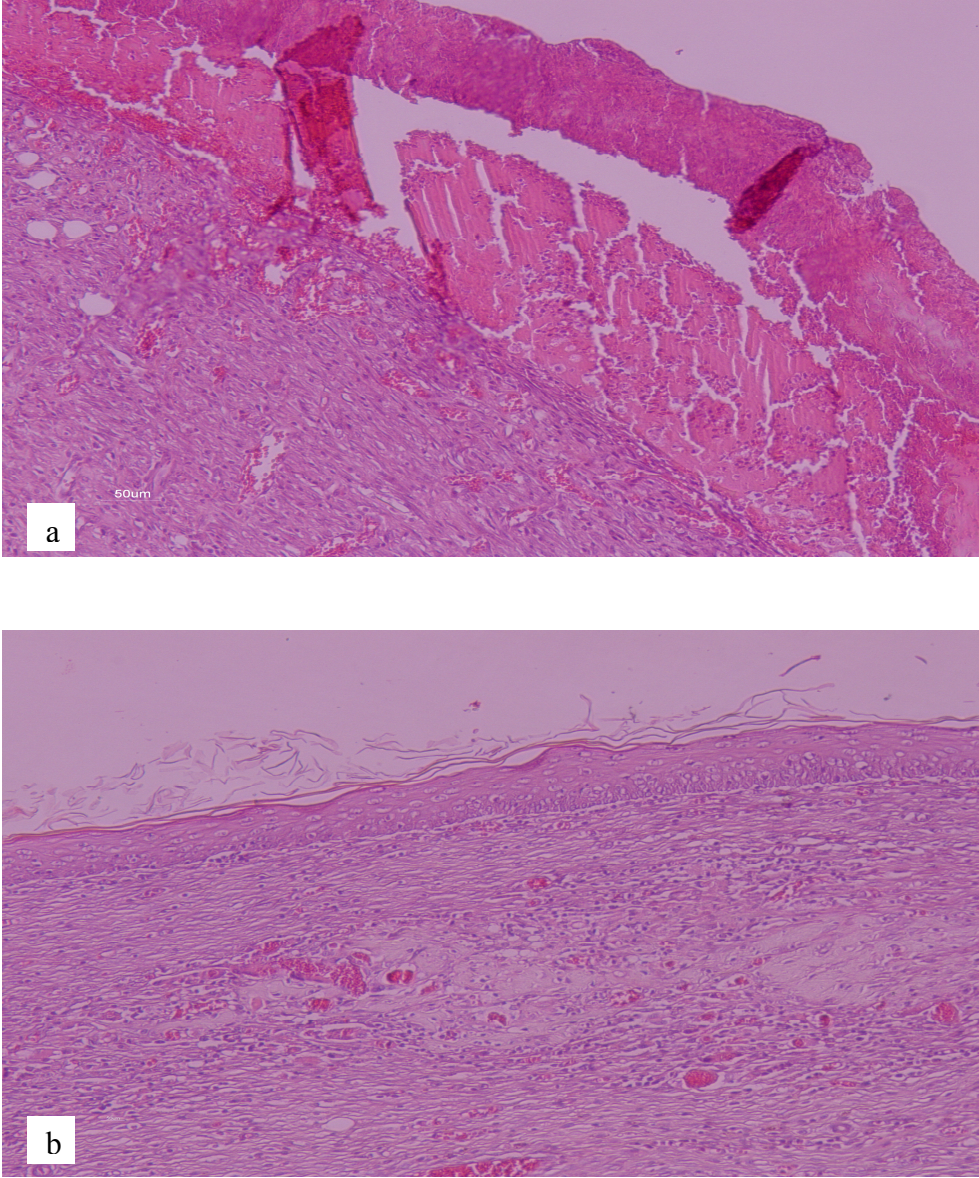
**Tablo 4.2.13.** Diyabetik %5'lik EA grubu (7.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	2	2	2	2
2	1	2	2	1
3	1	1	1	1
4	2	2	2	2
5	1	2	2	2
6	1	2	1	1
7	1	2	2	2
<b>Ortalama</b>	<b>1,29±0,49</b>	<b>1,86±0,38</b>	<b>1,71±0,49</b>	<b>1,57±0,53</b>

**Tablo 4.2.14.** Diyabetik %5'lik EA grubu 14.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	3	3	4	4
2	2	3	4	4
3	3	3	4	4
4	3	3	4	4
5	3	3	4	4
6	2	2	3	3
7	2	3	4	4
<b>Ortalama</b>	<b>2,57±0,53</b>	<b>2,86±0,38</b>	<b>3,86±0,38</b>	<b>3,86±0,38</b>

Yukarıdaki Tablo 4.2.13. ve Tablo 4.2.14. te % 5'lik EA merhemi uygulanan diyabetik sıçan grubunun dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ile anjiogenezisin mikroskobik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları görülmektedir.



**Şekil 4.2.7.** Diyabetik %5 EA grubu mikroskopik görüntüleri (H&E x 10) a) 7.gün b) 14.gün

Şekil (a) incelendiğinde yaradaki kurut denen kısmı parçalanmaya başladığı, anjiogezisin, dermal rejenerasyonun başladığı ve bağ dokusu proliferasyonu azda olsa belirdiği görülmektedir.

Şekil (b) incelendiğinde ise dermal ve epidermal rejenerasyonun tamamlandığı, anjiogenezis ve bağ dokusu proliferasyonu da hızla artıp iyileşmenin tamamlandığı görülmektedir.



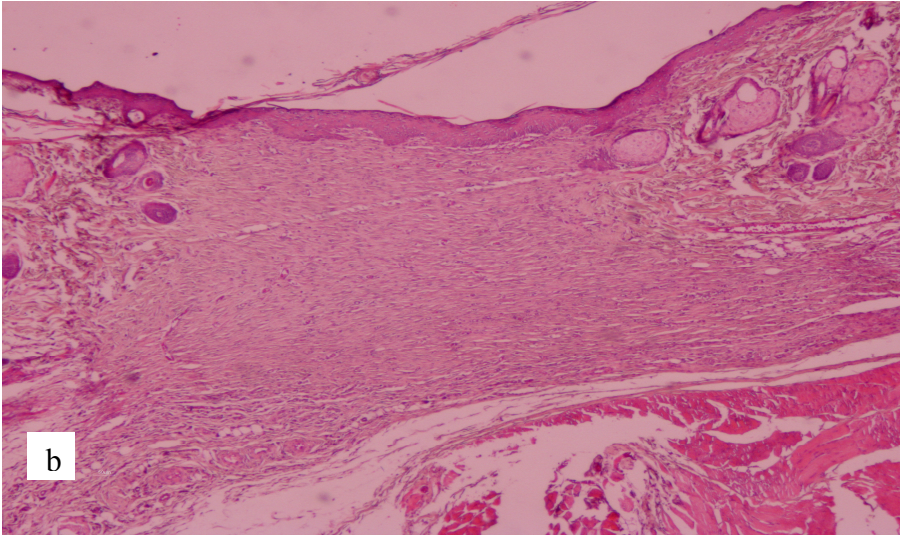
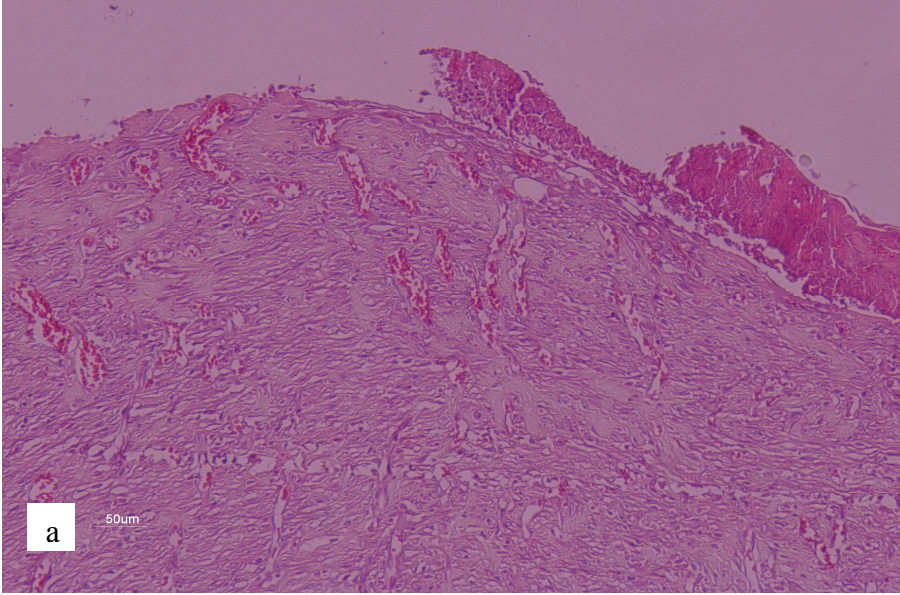
**Tablo 4.2.15.** Diyabetik %10'luk EA grubu (7.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	1	2	2	1
2	1	2	2	1
3	1	1	1	1
4	2	2	2	2
5	2	2	2	2
6	1	2	2	1
7	1	2	2	1
<b>Ortalama</b>	<b>1,29±0,49</b>	<b>1,86±0,38</b>	<b>1,86±0,38</b>	<b>1,29±0,49</b>

**Tablo 4.2.16.** Diyabetik %10'luk EA grubu (14.gün). Değerler ortalama± SS olarak verilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Epidermal rejenerasyon	Dermal rejenerasyon	Bağ dokusu proliferasyonu	Anjiogenesis
1	3	3	4	4
2	3	3	4	4
3	3	3	4	4
4	3	3	4	4
5	3	3	4	4
6	3	3	4	4
7	3	3	4	4
<b>Ortalama</b>	<b>3±0,00</b>	<b>3±0,00</b>	<b>4±0,00</b>	<b>4±0,00</b>

Yukarıdaki Tablo 4.2.15. ve Tablo 4.2.16. da % 10'luk EA merhemi uygulanan diyabetik sıçan grubunun dermal ve epidermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ile anjiogenezin mikroskopik olarak 7 ve 14. günlerdeki ortalama skorları verilmiştir.



**Şekil 4.2.8.** Diyabetik %10 EA grubu mikroskopik görüntüleri (H&E x 10) a) 7.gün b) 14.gün

Şekil (a) incelendiğinde yaranın üstündeki kurut dokusunun kalktığı, dermal rejenerasyonun başladığı, epidermal rejenerasyonun ve anjiogenezin yok denecek kadar az olduğu, bağ dokusu proliferasyonu arttığı görülmektedir. Şekil (b) incelendiğinde dermal ve epidermal rejenerasyonun tamamlanıp kalınlaştığı ve yara iyileşmenin tam olarak sonuçlandığı görülmektedir.

**Tablo 4.2.17.** 7. Gün alınan yara dokusunun histopatolojik skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

Ölçümler (6 Sahada Skorlama)	GRUPLAR								P*
	Sağlıklı Kontrol (SK)	Sağlıklı Vazelin- Lanolin (SVL)	Sağlıklı %5 EA	Sağlıklı %10 EA	Diyabetik Kontrol (DK)	Diyabetik Vazelin- Lanolin (DVL)	Diyabetik %5 EA	Diyabetik %10 EA	
<b>Epidermal Rejenerasyon</b>	1,00±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,00±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,29±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	1,29±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	<b>P&gt;0.05</b>
<b>Dermal Rejenerasyon</b>	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	1,29±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	1,57±0,53 <sup>a,b,c</sup> (1-2)	1,71±0,49 <sup>b</sup> (1-2)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,29±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	1,86±0,38 <sup>b</sup> (1-2)	1,86±0,38 <sup>b</sup> (1-2)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,43±0,53 <sup>a,b,c</sup> (1-2)	1,57±0,53 <sup>b</sup> (1-2)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,71±0,49 <sup>b</sup> (1-2)	1,86±0,38 <sup>b</sup> (1-2)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Anjiogenezis</b>	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,57±0,53 <sup>b</sup> (1-2)	1,29±0,49 <sup>a,b</sup> (1-2)	<b>P&lt;0.01</b>

Ölçümler ortalama ± SS ve Min-Max şeklinde gösterilmiştir. \* Mann-Whitne U testi kullanılmıştır.

7. günde alınan yara dokularının histopatolojik olarak skorlanmasından sonra gruplar arasında Epidermal rejenerasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( P>0.05). Dermal rejenerasyon ve bağ dokusu proliferasyonu kalınlığına bakıldığında sağlıklı -diyabetik %10 EA ve diyabetik %5 EA grubu, SK, SVL, DK, DVL gruplarıyla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01). Gruplar arası Anjiogenezis skorlanmasına bakıldığında diyabetik %5 EA grubu, diyabetik %10 grubu hariç diğerleriyle anlamlı bulunmuştur (P<0.01). Sağlıklı %5 EA grubu ile DK ve DVL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur (P<0.01).



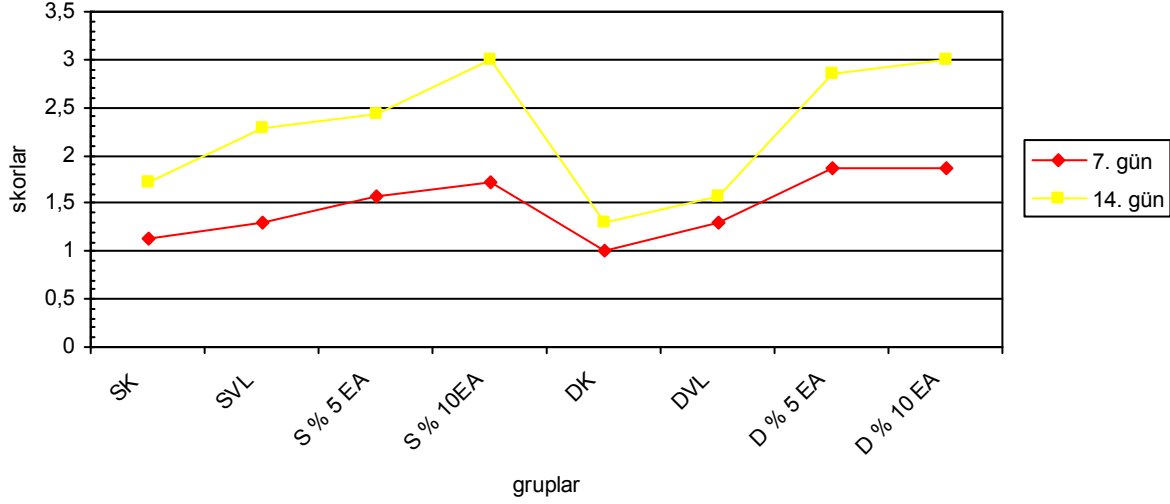
**Tablo 4.2.18.** 14. Gün alınan yara dokusunun histopatolojik skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

Ölçümler (6 Sahada Skorlama)	GRUPLAR								P*
	Sağlıklı Kontrol	Sağlıklı Vazelin- Lanolin	Sağlıklı %5 EA	Sağlıklı %10 EA	Diyabetik Kontrol	Diyabetik Vazelin- Lanolin	Diyabetik %5 EA	Diyabetik %10 EA	
<b>Epidermal Rejenerasyon</b>	1,43±0,54 <sup>a</sup> (1-2)	1,57±0,79 <sup>a</sup> (1-3)	2±0,82 <sup>a</sup> (1-3)	2,86±0,38 <sup>b</sup> (2-3)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	2,57±0,53 <sup>b</sup> (2-3)	3±0,00 <sup>b</sup> (3-3)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Dermal Rejenerasyon</b>	1,71±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	2,29±0,49 <sup>a,b</sup> (2-3)	2,43±0,53 <sup>b</sup> (2-3)	3±0,00 <sup>c</sup> (3-3)	1,29±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	1,57±0,53 <sup>a</sup> (1-2)	2,86±0,38 <sup>c</sup> (2-3)	3±0,00 <sup>c</sup> (3-3)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Bağ dokusu proliferasyonu</b>	1,43±0,53 <sup>a</sup> (1-2)	2,29±0,95 <sup>a,b</sup> (1-4)	2,71±1,25 <sup>b</sup> (1-4)	3,86±0,38 <sup>c</sup> (3-4)	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	1,29±0,49 <sup>a</sup> (1-2)	3,86±0,38 <sup>c</sup> (3-4)	4±0,00 <sup>c</sup> (4-4)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Anjiogenezis</b>	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	1,86±1,21 <sup>a,b</sup> (1-4)	2,57±1,40 <sup>b</sup> (1-4)	3,86±0,38 <sup>c</sup> (3-4)	1±0,00 <sup>a</sup> (1-1)	1,14±0,38 <sup>a</sup> (1-2)	3,86±0,38 <sup>c</sup> (3-4)	4±0,00 <sup>c</sup> (4-4)	<b>P&lt;0.01</b>

Ölçümler ortalama ± SS ve Min-Max şeklinde gösterilmiştir. \* Mann-Whitne U testi kullanılmıştır.

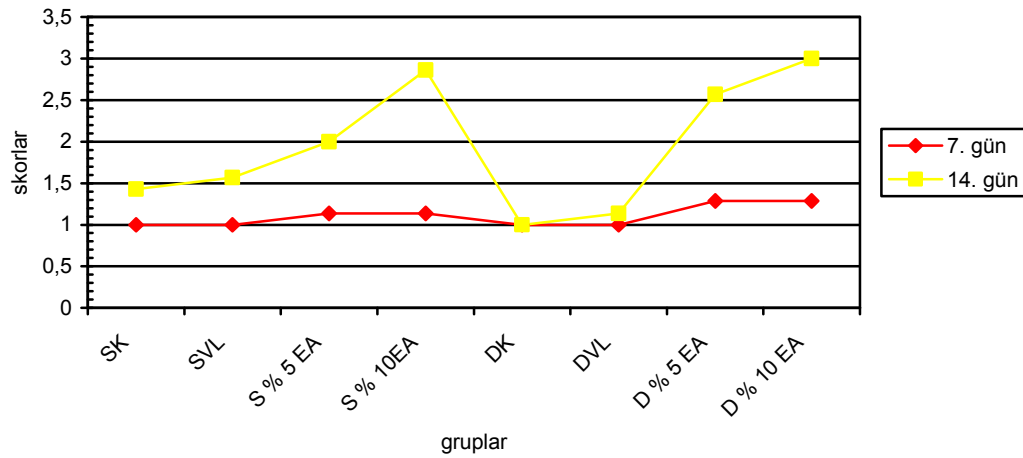
14. günde alınan yara dokularının histopatolojik skor sonuçlarına göre, Epidermal rejenerasyonda sağlıklı-diyabetik %10 EA grubu ile diyabetik %5 EA grubu diğer gruplarla anlamlı bulunmuştur (P<0.01). Dermal rejenerasyon, bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı ve Anjiogenezis skorlarına göre; sağlıklı-diyabetik %10 EA grubu ile diyabetik %5 EA grubu diğer gruplarla, sağlıklı %5 EA grubu SK, DK, DVL gruplarıyla anlamlı bulunmuştur (P<0.01).

Şekil 4.2.9.Yaralarda Dermal Rejenerasyon Grafiği



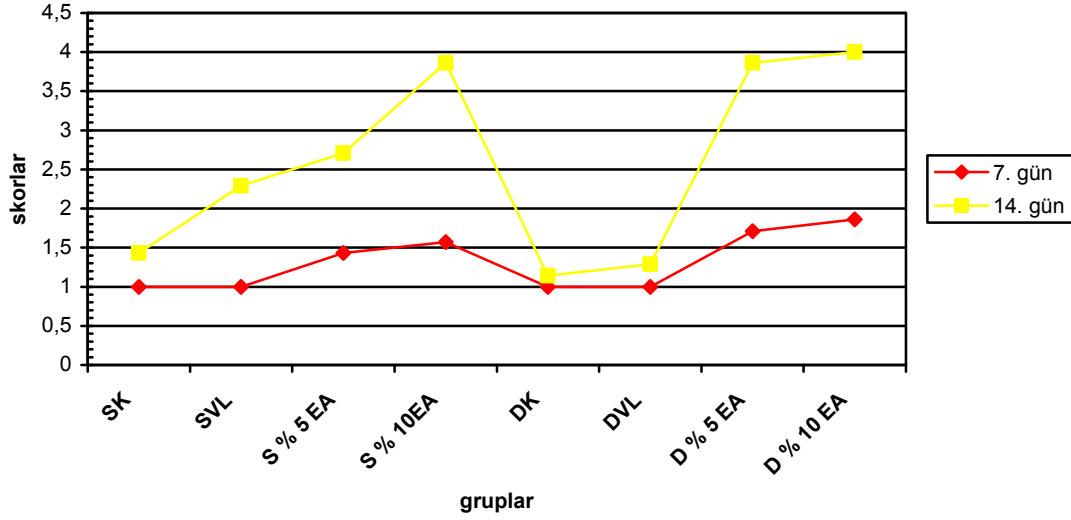
Yara dokuları dermal rejenerasyon açısından histopatolojik olarak incelendiğinde Şekil 4.2.9. da görüldüğü gibi dermal rejenerasyon S%10 EA ve D%10 EA gruplarının 14. günlerinde maksimum düzeydedir. DK grubunda ise 7. veya 14. günlerde Dermal rejenerasyon en az veya hiç yoktur.

Şekil 4.2.10.Yaralarda Epidermal Rejenerasyon Grafiği



Yara dokuları epidermal rejenerasyon açısından histopatolojik olarak incelendiğinde Şekil 4.2.10. da görüldüğü gibi epidermal rejenerasyonun S%10 EA ve D%10 EA gruplarının 14. günlerinde maksimum düzeyde olduğu görülmüştür. DK grubunda ise 7. ve 14. günlerde epidermal rejenerasyon en az veya hiç yoktur.

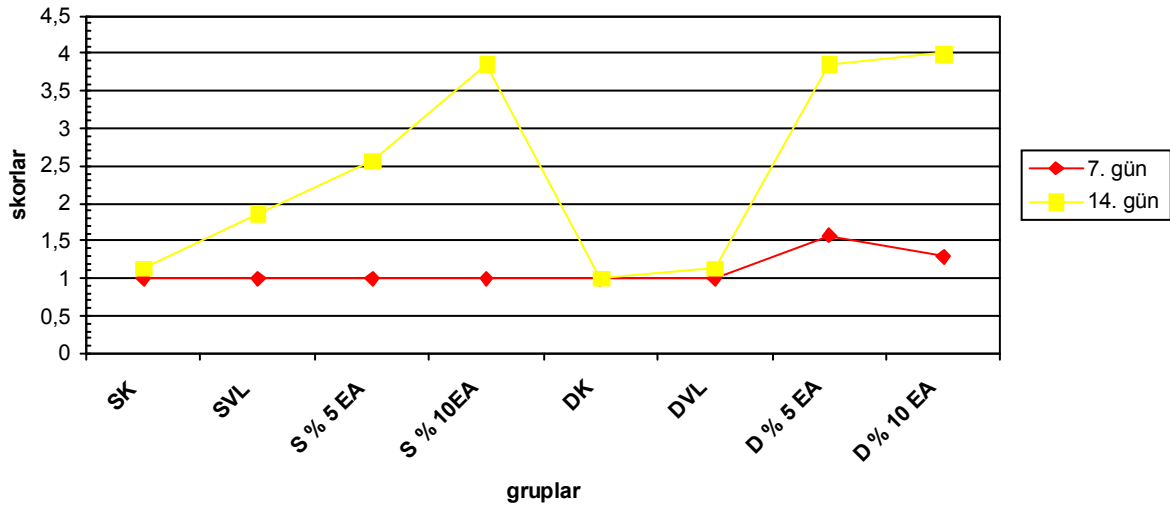
Şekil 4.2.11.Yaralarda Bağ Dokusu Proliferasyonu Kalınlığı Grafiği



Yara dokuları bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı açısından histopatolojik olarak incelendiğinde Şekil 4.2.11. da görüldüğü gibi bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı, S%10 EA, D%5 EA ve D%10 EA gruplarının 14. günlerinde maksimum düzeydedir. DK ve SVL gruplarında 7. ve 14. günlerde ve SK grubunun 7. gününde bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı en az veya hiç yoktur.

Yara dokuları anjiogenezis açısından histopatolojik olarak incelendiğinde Şekil 4.2.12. da görüldüğü gibi, tüm grupların 7. günlerinde ve DK ile DVL grubunun 14. gününde anjiogenezis en az veya hiç yoktur. S%10 EA, D%5 EA ve D%10 EA gruplarının 14. günlerinde anjiogenezis maksimum düzeydedir.

Şekil 4.2.12.Yaralarda Anjiogenezis Grafiği



**Tablo 4.2.19.** Grupların Açlık Kan Glikoz Seviyelerinin Günlere Göre Değerleri

GRUPLAR	GÜN/mg/dl			
	Başlangıç n: 7	7. gün	Başlangıç n: 7	14.gün
<b>SK</b> (min-max)	96.3 ± 12.2 (75 - 110)	92 ± 8.1 (77 - 102)	85.4 ± 6.7 (76 - 97)	87.1 ± 9.8 (70 - 101)
<b>SVL</b>	88.6 ± 14.6 (63 - 108)	89.9 ± 9.1 (74 - 100)	88.4 ± 19.5 (58 - 100)	86.7 ± 11.1 (73 - 99)
<b>S % 5 EA</b>	85 ± 14.9 (69 - 106)	88.6 ± 9.9 (74 - 101)	88.5 ± 10.9 (66 - 98)	90 ± 9.5 (73 - 103)
<b>S % 10 EA</b>	82.9 ± 14.3 (63 - 101)	84 ± 8.9 (72 - 98)	81.4 ± 15.6 (58 - 99)	81.6 ± 13.1 (70 - 102)
<b>DK</b>	340.4 ± 58.4 (244-430)	365.7 ± 50.3 (280-440)	314.9 ± 73.6 (210-418)	372.4 ± 43.4 (320-438)
<b>DVL</b>	323.4 ± 55.2 (277-403)	347.7 ± 58.3 (300-430)	289 ± 39.3 (218-328)	358.3 ± 62.2 (290-446)
<b>D % 5 EA</b>	327.9 ± 82 (240-492)	352.4 ± 76.2 (270-507)	285 ± 43.4 (214-329)	356.6 ± 35.1 (300-410)
<b>D % 10 EA</b>	312 ± 84.7 (236-482)	356.6 ± 71.4 (290-498)	339.4 ± 48.9 (266-402)	411.9 ± 23.5 (387-448)

**Tablo 4.2.20.** Gruplarda Sıçan Ağırlığının Günlere Göre Değerleri

GRUPLAR	GÜN/gr			
	Başlangıç n: 7	7. gün	Başlangıç n: 7	14.gün
<b>SK</b> <b>(min-max)</b>	205.1 ± 17.5 (188- 238)	212 ± 14.8 (195- 238)	207.6 ± 16.5 (180-232)	220.4 ± 13.9 (198-243)
<b>SVL</b>	211 ± 15.8 (193-237)	215.6 ± 15.1 (199-240)	208 ± 17.4 (184-235)	220.6 ± 18.4 (195-246)
<b>S % 5 EA</b>	209 ± 15.7 (192-240)	214.9 ± 15.5 (200-248)	199.6 ± 12.3 (186-218)	213.3 ± 10.9 (200-232)
<b>S % 10 EA</b>	197.4 ± 10.6 (182-211)	202.7 ± 11 (185-216)	208 ± 16.1 (185-235)	217.6 ± 16.7 (196-243)
<b>DK</b>	204.9 ± 9.4 (194-219)	197.9 ± 10.7 (184-215)	217.9 ± 12.5 (196-233)	203 ± 13.7 (178-220)
<b>DVL</b>	207.7 ± 7.7 (196-218)	199.3 ± 7.6 (190-211)	216.1 ± 17.7 (191-236)	200.4 ± 14.3 (181-222)
<b>D % 5 EA</b>	205.4 ± 18.9 (183-235)	199 ± 18.1 (178-230)	219.4 ± 15.8 (200-240)	202.9 ± 10.9 (190-220)
<b>D % 10 EA</b>	204.9 ± 16.3 (184-234)	195.6 ± 16.6 (170-220)	212 ± 17.6 (183-230)	196.7 ± 16.7 (171-213)

## 5. TARTIŞMA ve ÖNERİ

Günümüzde gerek kırsal kesimde gerekse şehirlerde, hastalıkların tedavisinde ve hastalıklardan korunmak için diğer tedavi seçeneklerinin yanı sıra bitkiler ve bitkisel ilaçlardan yararlanılmaktadır. Sentetik ilaçların yan etkilerinin, doğal kaynaklılara göre fazla olması, insanları tekrar bitkilerle tedaviye yöneltmiştir. Tıbbi bitkiler ile tedavi bir kültür ve gelenek varlığına dayanır. Bu nedenle yöresel halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin araştırılması ve bunlar üzerinde daha ileri çalışmaların yapılması ilaca ulaşmada önemli olmuş ve değişik bölgelerde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler değerlendirmeye alınmaya başlanmıştır [94].

Diyabetik yara iyileşmeleri toplumlarda yüksek maliyetli olup dünya çapında yaşam kalitesini de düşürmektedir. Bu nedenle son araştırmalar daha etkili, kolay bulunabilir alternatif terapötik stratejilere yönelmektedir. Afrika ve Asya'da yüzyıllardır denenen geleneksel ilaç formları yara ve bağlantılı hastalıkların tedavisinde potansiyelleri için bilimsel olarak araştırılmaktadır [95, 96, 97]. Geleneksel ilaç formlarının yaygın olarak kullanımını gösteren bir çalışmada, Priya ve arkadaşları, dünya nüfusunun % 80'den fazlası hala çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde geleneksel tıba bağımlı olduğunu belirtmişlerdir [98].

Yara iyileşmesi çalışmaları için pek çok hayvan modeli oluşturulmakla beraber bu amaçla sıçan, köpek, tavşan, kedi, maymun gibi hayvanlar sıklıkla kullanılmaktadır [99, 100]. Bu modellerin bazı avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte diyabetik yara çalışmaları için en çok sıçan modeli tercih edilmektedir [87, 101, 102]. İn vitro yaklaşımların değerli olması ile bu tür kabul edilebilir çalışmaların son örneklerinin bitkisel ilaç olarak farmakolojik geçerliliği, hayvanlarda ve insanlarda etkilerinin gösterilebilir olmasına bağlıdır [103]. Mevcut literatür bilgileri ışığında ve çalışma koşullarını göz önüne alarak araştırmamızda sıçan kullanması uygun bulunmuştur.

Diabetes mellitus pankreasın insülin sekresyonunda bir eksikliğin ve/veya dokunun insüline duyarlılığında bir bozulmanın görüldüğü metabolik bir hastalık olup, etiyolojisi henüz saptanamamıştır. Klinikte diyabetik hastalarla sıklıkla karşılaşmaktadır ve diyabetin derecesi ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların herhangi bir cerrahi müdahale açısından sorun yaratabileceği unutulmamalıdır. Örneğin diyabetiklerde augmentasyon materyallerine ve kemik içi implantlara karşı cevabın kötü olduğu, enfeksiyon riskinin arttığı ve yara iyileşmesinde bozukluk olduğu bildirilmiştir [104, 105]. Diyabette yara iyileşmesinde görülen bozukluğa neden olarak kollajen metabolizmasındaki farklılaşma, kapiller bazal membranın kalınlaşması, konakçı savunma mekanizmasında zayıflama ve

bakteriyel invazyon gibi bir çok etken gösterilmektedir [106, 107]. Lien ve arkadaşları (1992) yaptıkları in vitro bir çalışmada, yüksek glikoz konsantrasyonunun kollajen fibril oluşumunu ve birbirleri arasındaki çapraz bağlanmayı engellediğini ve dolayısıyla kollajen miktarında azalmaya yol açtığını göstermişlerdir [107].

Yara iyileşmesini mekanik açıdan inceleyen Grenwald ve arkadaşları STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarla genetik diyabetli sıçanların yara kalitelerini karşılaştırmışlardır. Mekanik parametre değerlendirmeleri açısından en iyi yara iyileşmesinin kontrol grubunda, en kötüsünün ise genetik diyabetli grupta olduğunu ve kimyasal yolla(STZ) diyabet yapılan grubun ise kontrol grubu ile genetik diyabetik grup arasında olduğunu göstermişlerdir [108]. Bu bakımdan yara iyileşme sonuçları genetik diyabetik sıçanlarla kimyasal diyabetik sıçanların karşılaştırılması doğru olmayabilir.

Spanheimer (1989) yara iyileşmesi konusunda yaptığı araştırmada, STZ enjekte edilen sıçanlarda 1 hafta içinde kollajen ve kollajen olmayan protein yapılarında kontrol grubuna göre önemli bir farklılık saptamamıştır. Diyabetik hayvanlarda gözlenen bağ dokusu değişikliklerinin diyabetin kendinden kaynaklanan metabolik-hormonal ve/veya beslenmeyle ilgili durumlara bağlı olduğu, STZ'nin direkt kendisiyle ilgili olmadığı sonucuna ulaşmıştır [109].

### 5.1. Makroskobik Sonuçların Tartışılması

*E. arvense* bitkisinden elde edilen % 5 ve % 10'luk merhemlerin diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda meydana getirilmiş 1.5 cm<sup>2</sup>'lik deri yaraları üzerinde etkileri çalışılmıştır. Çalışmanın 7 ve 14. gününde elde edilen bulgular kontrol grupları ile (Sağlıklı Kontrol, Sağlıklı vazelin-lanolin, Diyabetik kontrol ve Diyabetik vazelin-lanolin grupları) karşılaştırılarak istatistiksel olarak çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmanın 7. ve 14. günlerinde SK, SVL, S % 5 EA, S % 10 EA, DK, DVL, D % 5 EA ve D % 10 EA gruplarının yara iyileşme % oranları sırasıyla; 40.84 – 77.43, 45.14 – 87.49, 67.28 – 95.26, 68.84 – 99.96, -1.78 – 14.37, 11.7 – 40.04, 76.74 – 99.71, 85.06 – 99.93 tür.

Qui ve arkadaşlarının (2007) fibronektin maddesinin yara üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan kontrol grubu sıçan yaralarının 7. ve 14. günlerinde sırasıyla % iyileşme oranlarının 8 – 35, 48 – 85 olarak saptamıştır. Ayrıca insan plazma fibronektin maddesinin salin karışımı ile diyabetik yara üzerindeki iyileştirme etkisinin 14. günde % 86 olarak tespit etmiştir [16]. Cheng ve arkadaşları 2007 yılında yaptığı çalışmada rhPDGF ( rekombinat insan

büyüme faktörü)'nün diyabetik yara üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında, diyabetik kontrol sıçanlarında yara iyileşme oranını 7. günde % 25, 14. günde % 80 rhPDGF uygulanan gruplarda 7. günde % 50, 14. günde % 88 olarak saptamışlardır [17].

Schaeffer ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada diyabetik kontrol grubu fareleri üzerinde 1x1 cm oranlarında yaralar oluşturmuşlardır. Yaranın 7. günde iyileşme oranını % -2, 14. günde ise % 50 oranında iyileşme olduğunu bulmuştur [110]. Nayak ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada sıçanlarda meydana getirdiği yaranın kontrol grubunda 15 gün sonunda % 72 oranında iyileştiğini saptamıştır [111]. Çalışmamızın diyabetik olmayan kontrol gruplarının yara iyileşme oranlarının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği görülmüştür. Diyabetik kontrol grubu yaralar da ise iyileşme oranları farklılık gösterse de Schaeffer ve arkadaşlarının sonuçları ile ilk 7 gün için benzerlik göstermektedir. Fakat 14. gün iyileşme oranları bakıldığı zaman bizim çalışmamızda diyabetik kontrol grubunun daha yavaş iyileştiği görülmektedir.

Diyabetik yaranın iyileşmesinde birçok etmenin rol oynadığı bilinmektedir. Bunlara lokal enfeksiyonlar, asidozis, doku büyüme faktörünün azalması, kilo ve iskemi gibi örnekler verebiliriz [112]. Normal ve diyabetik yara iyileşmesi üzerine farklılıkların bu faktörlerden özellikle laboratuvar koşullarından kaynaklanan enfeksiyonlardan, asidozis artışından ve sıçanların kendi bağışıklık sistemlerinin farklı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

*E. arvense* bitkisinin halk arasında hayvan yaralanmalarında ve bazı yörelerde ağız içi yaralarda geleneksel olarak kullanıldığı rapor edilmiştir [2, 81]. Halk arasında yara için yaygın kullanılan bu bitkiyi çalışmamızda in vivo olarak normal yara ve diyabetik deri yaraları üzerinde % 5 ve % 10'luk merhem şeklinde haricen kullanılmıştır.

Shukla ve arkadaşları 1999 yılında yaptığı çalışmada *Centella asiatica* bitkisinden izole ettikleri asiatikozitin maddesinin diyabetik olmayan yara iyileşme üzerine makroskobik etkisinin kontrol grubuna göre 7. günde % 56, 10. günde % 54, Moghbel ve arkadaşları (2007) *Aloe vera* bitki kreminin 10. günde yara iyileşmesini % 90.6, Nayak ve arkadaşları (2007) *Catharanthus roseus*'un alkollü ekstresinin 15. günde yara iyileşmesini % 71 oranlarında hızlandırdığını rapor etmişlerdir [33, 111, 113]. Baie ve Sheikh 2000 yılında yaptıkları çalışmada *Channa striatus* bitki kremini diyabetik sıçanlarda deri yaralanması üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada bitki kremi uygulanan gruplarda 3, 6, 9 ve 12. günlerde yara iyileşme oranları sırasıyla % 28, 46, 52 ve 65 olarak tespit etmişlerdir [114]. Arul ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada diyabetik yara üzerine birleşik



kollajen peptidlerin etkilerini incelemiştir. Birleşik kollajen peptidlerin diyabetik yara üzerine uygulandığı gruplarda yara yüzeyinin iyileşme oranlarını 14. günde % 70, 21. günde % 99 olarak bulmuşlardır [115].

*E. arvense* bitki kreminin farklı iki dozajlarının diyabetik olmayan yara üzerine yaptığımız topikal uygulamaların sonuçları ile yukarıda belirtilen bitkilerin sonuçları karşılaştırıldığında *E. arvense* bitki merheminin daha iyi sonuç verdiği görülmektedir. Dozajlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen % 10 ' luk *E. arvense* merhemi uygulanan grubun daha hızlı iyileştiği saptanmıştır.

## 5.2. Mikroskobik Sonuçların Tartışılması

*E. arvense* bitkisinden elde edilen % 5 ve % 10'luk merhemlerin diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda meydana getirilmiş 1.5 cm<sup>2</sup>lik deri yaraları üzerinde etkileri çalışılmıştır. Çalışmanın 7 ve 14. gününde elde edilen bulgular kontrol grupları ile (SK, SVL, DK ve DVL grupları) karşılaştırılarak sonuçlar skorlanmıştır.

### **Çalışmanın 7. gününde elde edilen mikroskobik yara iyileşme sonuçları:**

**Dermal rejenerasyon:** S % 10 EA, D %5 EA ve D % 10 EA gruplar SK, SVL, DK ve DVL grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sağlıklı %5 *E. arvense* grubu istatistiksel olarak DK grubu ile anlamlı diğer gruplar ile anlamlı bulunmamıştır.

**Epidermal rejenerasyon:** Histopatolojik skorlama sonucunda elde edilen bulgulara göre gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık olmadığı görülmüştür.

**Bağ dokusu proliferasyonu kalınlığı:** S % 10 EA, D % 5 EA ve D % 10 EA gruplar SK, SVL, DK ve DVL grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. S % 5 EA grubu istatistiksel olarak DK grubu ile anlamlı diğer gruplar ile anlamlı bulunmamıştır.

**Anjiogenezis:** D % 5 EA grubu ile SK, SVL, S % 5 EA, S % 10 EA, DK ve DVL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. D % 10 EA grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

**Çalışmanın 14. gününde elde edilen mikroskopik yara iyileşme sonuçları:**

**Dermal rejenerasyon:** S % 10 EA, D % 5 EA ve D % 10 EA grupları ile SK, SVL, DK, DVL ve S % 5 EA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. S % 5 EA grubu ile SK, DK ve DVL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur.

**Epidermal Rejenerasyon:** S % 10 EA, D % 5 EA ve D % 10 EA grupları ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. S % 5 EA grubu DK ve DVL grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Bağ dokusu proliferasyonu Kalınlığı:** S % 10 EA, D % 5 EA ve D % 10 EA grupları ile SK, SVL, DK, DVL ve S % 5 EA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. S % 5 EA grubu ile SK, DK ve DVL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur.

**Anjiogenezis:** S % 10 EA, D % 5 EA ve D % 10 EA grupları ile SK, SVL, DK, DVL ve S % 5 EA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. S % 5 EA grubu ile SK, DK ve DVL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur.

Huang ve Yang 2008 de yaptıkları çalışmada glukoz/vinil alkol maddesini sıçan sırtlarında meydana getirdikleri yara üzerine topikal olarak film halinde sürmüşler ve biyokimyasal, histopatolojik ve yara iyileşme oranlarını değerlendirmişlerdir. Çalışma da 3, 7, 11 ve 21. günlerde ölçümler yapmışlardır. Çalışmanın 7. günün sonunda yaranın proliferatif faza geçtiğini, granülasyon dokusunun azaldığını ve yerine kollajen fiberler belirlediğini saptamışlardır. Çalışmanın 11. günün sonunda ise inflamatuvar hücreleri, granülasyon dokusu ve kan damarlarının yok olduğu ayrıca dermisin de kollajen lifler ile dolduğunu belirtmişlerdir. 21. günün sonunda dermis fibroblast ve kollajen fiberlerle dolduğunu gözlemişlerdir [116]. Li, X., ve arkadaşları ( 2007) insandan elde ettikleri rekombinant insan timosin beta 4 (TB4) maddesini fare üzerinde meydana getirdikleri yara üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışma 7 günde tamamlanmış ve çalışma sonunda epidermal rejenerasyonun, kollajen birikimi ve anjiogenezis histopatolojik sonuçlarının kontrol gruplarına göre anlamlı derecede arttığını saptamışlardır [117]. Aktan (1994) *Arnebia densiflora* bitkisi kök ekstre merheminin sıçan deri yaranması üzerine histopatolojik iyileşme etkilerini incelemiştir. Çalışmada 3 ve 7. günlerde histopatolojik ölçümler yapmıştır. 7. günde bitki merheminin farklı dozajlarının kontrol gruplarına göre epidermal rejenerasyonun, kollajen birikimini artırdığını saptamıştır. Granülasyon doku kalınlığı bakımından kontrol grupları ile bitki merhemi dozajları arasında fark bulmamıştır [1]. *E. arvense* bitki

merhemi diyabetik olmayan yara üzerindeki 7. ve 14. gün histopatolojik sonuçları yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer veya daha iyi etkiye sahip olduğu saptanmıştır.

Arul ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada diyabetik yara üzerine birleşik kollajen peptidlerin etkilerini incelemişlerdir. Birleşik kollajen peptidlerin diyabetik yara üzerine uygulandığı gruplarda yarada kollajen madde birikiminin 7. günden itibaren 14 ve 21. günlerde kontrol gruplarına göre anlamlı derecede arttığını rapor etmişlerdir [115]. Abdullah ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan hücre kültürlerinde, *Aloe vera*'nın sulu ekstresinin fibroblast sayısı üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak bitki ekstresinin sadece diyabetik fibroblast sayısını artırdığını göstermişlerdir. [118]. Bizim çalışmamızda da *E. arvense* bitki merhemlerinin her iki dozunun da kontrol gruplarına göre diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarında bağ dokusu proliferasyonu tabakası bileşenlerini hızlıca artırdığını gözlemledik. Chithra ve arkadaşları 1998 yılında *Aloe vera* üzerinde yaptıkları bir çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda yara iyileşmesi ve total hücre protein ve kollajen miktarlarını çalışmışlardır. Bulgularda bitki ekstresi uygulanan gruplarda uygulanmayanlara göre yara alanlarının anlamlı şekilde azaldığı ve de toplan protein ve kollajen miktarının arttığı görülmüş [119], başka bir çalışmada ise yaradaki bakteri miktarını etkili bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir [120, 121].

Shukla ve arkadaşları *Centella asiatica*'dan izole edilen asiatikozitin maddesinin in vivo ve in vitro yara iyileştirme aktivitesini çalışmışlardır. Çalışmada kobaylarda oluşturulan yaralara % 2'lik asiatikozit topikal olarak uygulandığında; kontrol gurubuna göre hidroksiprolinin % 56 oranında, gerilme kuvveti ve kollajen bileşiminin ise % 57 oranında arttığı ve daha iyi bir epitelizasyon olduğu gözlemişlerdir. Ayrıca yara iyileşmesinin geciktiği, STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda delici yaralar üzerine asiatikozitin % 0,4'lük solüsyonunun topikal uygulamasında: ödemi ve kan birikmesini azaltarak; hidroksiprolin bileşimini, gerilme kuvvetini, kollajen bileşimini [122] ve epitelizasyonu artırarak [123] iyileşmeyi kolaylaştırdığı saptanmıştır [113]. Spanheimer STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda diyabet gelişiminin erken döneminde kollajen üretiminde belirgin azalma saptamıştır [109]. Hennessey de (1990) aynı şekilde oluşturdukları diyabette kollajen glikasyonu paralel olarak kollajenaz aktivitesinin arttığını göstermiştir [124]. Çalışmamızda kollajenaz aktivitesi ve kollajen aktivitesi değerlendirilmemiş olmasına rağmen patolojik incelemeler sonucunda *E. arvense*'nin uygulandığı gruplarda bağ dokusu proliferasyonunu ve anjigenezisin (fibroblastlar, kılcal damarlanma ) anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

Çalışmamızın diğer bir adımı olan diyabetik sıçanlarda yara iyileşmesi ile ilgili yapılan deneyler sonucu elde edilen bulgular histopatolojik olarak incelendiğinde sonucu bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarla paralellik gösterdiği görülmüştür.

Bitkisel çalışmaların geneline bakıldığında diyabetik yaralar üzerine yapılan çalışmaların az olduğu görülmüştür. Yapılan literatür taramaları diyabetik yara üzerine yapılan çalışmaların genellikle insan plazmalarından elde edilen büyüme faktör çeşitleri, bazı enzimler ve biyokimyasal maddeler üzerine yoğunlaştığını göstermektedir. *E. arvense* bitkisinden elde edilen merhemlerin (özellikle % 10'luk *E. arvense* merhemi) diyabetik yara üzerine etkileri incelendiğinde; büyüme faktör çeşitleri, bazı enzimler ve biyokimyasal maddeler az sayıdaki bitki çalışmalarına göre daha etkili olduğu saptanmıştır.

Singh ve arkadaşları 2006 yılında yaptığı bir çalışmada; *Plagiochasma appendiculatum* bitkisinin antimikrobiyal, antioksidan ve yara iyileşme aktivitesi incelenmiştir. Yara iyileşme aktivitesinin sonuçlarına göre; bitki merheminin uygulaması sonucunda epitelizasyon periyodunun azaldığı ve bunu yara yüzeyinde gözle görülebilir küçülmenin olduğu belirtmişlerdir. Ayrıca kontrol grubu ve standart ilaç nitrofurazon ile karşılaştırıldığında yüzey gerilimi ve hidroksiprolin içeriği belirgin şekilde artmıştır. Yapılan bu çalışmada, *Plagiochasma appendiculatum* bitkisinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesinin çok güçlü olduğunu saptamış olup; Singh ve arkadaşlarına göre bitkinin yara iyileştirmedeki etkisinin bundan kaynaklandığını rapor etmişlerdir [125].

Reaktif oksijen türlerinin doku ve hücrelerde zararlı etkilerinden dolayı yara iyileşme prosesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Absorbe edilebilir sentetik biyomateryallerin reaktif oksijen türlerinin yolu ile azaltıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır [126]. Hastalara serbest radikal süpürücü özelliği olan bileşiklerin topikal olarak uygulanmasının yara iyileşmesini belirgin şekilde hızlandırdığı ve dokuları oksidatif tahribattan koruduğu görülmüştür [127]. Yara iyileşmesi üzerine antioksidanların etkisi belirlendikten sonra [128, 129] birçok antioksidan özelliği olan bitkinin yara iyileşmesi üzerine etkileri çalışmaları hızlanmıştır. Örneğin *Lunularia cruciata* bitkisinin antioksidan aktivitesinin rapor edilmesinden sonra yara iyileşmesi üzerine de çalışılmıştır [130].

Steenkamp ve arkadaşları 2004 yılında Güney Afrika'da geleneksel tıpta yara tedavisinde kullanılan dokuz bitki üzerinde yaptıkları çalışmada antibakteriyal, antioksidan aktiviteleri ve yara iyileşmesinde fibroblast büyümesinin stimülasyonu üzerinde çalışmışlardır. Çalışmada kullanılan bitkilerin çoğunun geleneksel kullanımları ile aktivite sonuçları paralel çıkmıştır [131].

Yara iyileşmesini hızlandıran mekanizmalar üzerine yapılan birçok araştırma, deneylerde kullanılan maddelerin antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduklarını göstermektedir. *E. arvense* bitkisinden elde edilen flavonoidlerinden; izokersitrin, kersetin-3-O-glikozit, luteolin, izoflavon, flavonol ve flavanol, fenoliklerden; onitin, elementlerden; Cu ve Zn maddelerinin yüksek oranda antioksidan etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir [35, 38, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139]. Çalışmamızda *E. arvense* uygulanan gruplardaki yara iyileşme oranlarının kontrol gruplarına göre yüksek olmasında bu maddelerin antioksidan aktiviteleri etkili olduğunu düşünmekteyiz. *E. arvense* bitkisinden elde edilen kafeik asit, stirilpironlar, timol, hexahidrofarnesil, trans- fitol, cis- geranil aseton, kersetin-glikositler, kemferol maddeleri ve *E. arvense*'nin sulu-alkollü çözeltilerinin antimikrobiyal aktiviteleri çalışmalarla gösterilmiştir [34, 140, 141, 142, 143,]. *E. arvense* bitkisinin de hem içeriği olan bazı kimyasalların tek olarak hem de sulu ve alkolik *E. arvense* çözeltilerin antimikrobiyal aktivitelerinin var olduğu çalışmalarla rapor edilmiştir. Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarda oluşturduğumuz yaralarda kontrol gruplarına göre, *E. arvense* merhemleri uygulanan grupların istatistiksel anlamda anlamlı olmasının nedenlerden birinin de bitkinin antimikrobiyal aktivitesinden kaynaklandığını düşünebiliriz.

Moon ve arkadaşları 1999 yılında *Aloe vera* jelinden izole ettikleri bitki sterolu  $\beta$ -sitosterolu in vitro olarak çalışmışlar ve insan göbek kordon endotel hücrelerinin göçünü arttırdığını bulduktan sonra fare endotel hücrelerinde matrijel birikimini arttırdığını da ispatlamışlardır. Ayrıca in vitro olarak sık kullanılan bir yöntem olan tavuk korioallantoik modeli kullanarak  $\beta$ -sitosterolün anjiogenezis üzerine etkilerini de çalışmışlardır. Bu model fertilize tavuk yumurtasında membran yıkımını ve bundan dolayı da kan damarlarında tahribatı içerir. Steril disklere çeşitli konsantrasyonlarda ekstre emdirilir ve bunun kan damarlarında rejenerasyona etkisi incelenir. Sonuç olarak uygulama yapılmayan yumurtalarla karşılaştırıldığında modelin kullanıldığı yumurtalarda;  $\beta$ -sitosterol tahrip olmuş damarların onarımını hızlandırmaktadır [144].

*E. arvense* bitkisinden de izole edilen  $\beta$ - sitosterol, kampesterol ve izofukosterol kimyasal maddelerinin çok iyi bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir [145, 146, 147, 148, 149]. Ayrıca Navorro ve arkadaşları ile Gomez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla bu kimyasal bileşimlerin inflamatuvarlı doku içerisine nötrofil migrasyonunu tetikleyerek, anti-inflamatuar etki gösterdiklerini saptamışlardır [50, 51].

$\beta$ - sitosterol, kampesterol, ve izofukosterol maddeleri ile yapılmış çalışmalar sonucu bu maddelerin yara iyileştirmede rolleri olduğu görülmüştür. Bu maddelerden biri olan  $\beta$ -sitosterolün, endotel hücrelerinin ve nötrofillerin hızını artırarak etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca anjiogenezisi hızlandırıcı etkisi de tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, başka bitkilerde de tespit edilen ve yara iyileştirici mekanizmalar üzerinde etkili olduğu bulunan bu maddenin *E. arvense* uygulanan gruplarda yara iyileşmesinin makroskobik ve mikroskobik olarak hızlı olmasında etkili maddelerden biri olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca  $\beta$ - sitosterol maddesine ek olarak çalışılan ve inflamatuvar doku içerisinde nötrofil migrasyonunu tetikleyerek anti-inflamatuvar etki gösterdiği bulunan kampesterol ve izofukosterol maddelerinin çalışmamızda elde edilen olumlu sonuçların sorumlularından olabileceklerini söyleyebiliriz.

Nayak ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada *Catharanthus roseus*'un etanolu ekstresinin (100 mg/kg/gün) sıçanlarda yüksek yara kontraksiyon oranına sahip olduğunu; ayrıca kontrol grupları ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde epitelizasyon periyodunu azalttığını, kuru ağırlıkta belirgin artış sağladığı ve granülasyon dokusunda hidroksiprolin içeriğini arttırdığını bulmuşlardır. Yara kontraksiyonu ile birlikte yüzey gerilimi ve hidroksiprolin içeriğinde artış *Catharanthus roseus*'un yara iyileşmesinde kullanılmasını desteklemektedir. Bitkide bulunan fitokimyasal bileşiklerden herhangi biri yara iyileştirme aktivitesinden sorumlu olabilir. Son çalışmalarda diğer bitki ekstreslerinde bulunan flavanoid ve triterpenler gibi fitokimyasal bileşiklerin yara iyileşme prosesini hızlandırdıkları görülmüştür ki bu bitkilerin astrenjan ve antimikrobiyal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca yara kontraksiyonu ve epitelizasyon oranındaki artış da bu etkilerinden kaynaklanmaktadır. Nayak ve arkadaşlarının daha önce yaptıkları bir çalışmada ise *Cecropia peltata* ve *P. lanceolata*'da bulunduğu belirlenen triterpenlerin bitkinin etkili yara iyileşme aktivitesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir [111]. Daha önce yapılan çalışmalarda *E. arvense* bitkisinde birçok kimyasal madde grubunun varlığı gösterilmiştir. Bu madde grupları içerisinde bulunan flavonoidlerin yara iyileşme mekanizması üzerinde etkili oldukları daha önceki çalışmalarla belirtilmiş olduğundan bizim çalışmamızda belirlenen yüksek yara iyileşme oranlarından bitkide bulunan madde gruplarından biri olarak flavonoidlerin sorumlu olduğu söylenebilir. *Catharanthus roseus* bitki ekstresinin yara iyileşmesi üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmada çalışmamızdan farklı olarak yara kontraksiyonuna da bakılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda diyabetli hastalarda kan şekerinin regülasyonu, diyetin düzenlenmesi, yara iyileşmesinde üzerinde durulan A, C vitamini ve özellikle demir, çinko gibi

eser elementlerin eksikliklerinin giderilmesi yara iyileşmesinde önemli olduğunu göstermiştir [152, 153]. Vitamin C'nin fizyolojik olarak yara iyileşme prosesindeki aktivitesi şu şekilde belirtilmiştir; kollajen üreten granülasyon dokularının önemli bir bileşeni olan protokollajenhidraksilaz enziminin fonksiyonu için vitamin C'nin yeterli düzeyde olması gerekir [154, 155]. Vitamin A'nın cerrahi hastalarında yara iyileşmesi üzerine güvenli ve etkili olduğu rapor edilmiştir ve vitamin A'nın yara iyileşme prosesi üzerinde infalamatör cevabı düzenleme, epitelizasyonu artırma, kollajen ve yarada madde sentezini hızlandırma gibi fizyolojik etkileri bulunmaktadır [156, 157]. *E. arvense* bitkisinin karoten, vitamin B1, B2, B6, nikotinik asit, folik asit, pantotenik asit ve vitamin C, E, K gibi vitaminler bakımından da çok zengin olduğu bilinmektedir. Özellikle vitamin C (33mg/100gr-taze *E. arvense*) ve vitamin E'yi (4.9 mg/100gr-taze *E. arvense*) büyük miktarlarda içermektedir. Ayrıca bitki de büyük miktarda alkaloit ve saponin içermesine ek olarak fazla miktarda flavon, izoflavon, flavonol ve flavanol gibi flavonoidleri de bulunmaktadır. Bu maddelere ek olarak bitkide Na, K, Ca, Mg, P, Fe, Zn, Cu, Mn, Si, Sr ve Ti elementlerini de içermektedir. Maddeler içerisinde bulunan potasyum (640mg/100gr) insan hücrelerindeki osmotik basıncın düzenlenmesinde hayati derecede önemli bir elementtir. Bakır (0.22mg/100gr) ve çinko (1.1mg/100gr) aktif oksijen türlerine karşı hareket eden süperoksit dismutazlar için gerekli elementlerdir [138, 158]. Daha önce yapılan çalışmalarla vitamin A ve vitamin C özellikle demir, çinko gibi eser elementlerin eksikliklerinin giderilmesi yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. *E. arvense* bitkisinde zengin oranlarda bulunan bu vitamin ve eser elementlerin çalışmamızda görülen yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerin olabileceği düşünülebilir.

*E. arvense* bitkisi yukarıda belirtildiği gibi birçok etken madde grubunu içermektedir. Yapılan literatür taramalarında bu etken madde gruplarının birçok bitkide görülen antimikrobiyal, anioksidan, antiviral, antiinflamatuvar gibi aktivitelerden sorumlu olduğu görülmüştür. *E. arvense* bitkisi üzerinde yapılan diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızda da görülen etkilerinin bu maddelerin herhangi birinden kaynaklandığı yapılan literatür çalışmaları da göz önünde bulundurularak söylenebileceği gibi bu maddelerin birlikte birbirilerinin etkisini destekleyerek daha etkili sonuçların elde edilmesini de sağladığı düşünülebilir. Daha ileri çalışmalarla bitkide bulunan madde gruplarının tek tek çalışılması yara iyileşmesi mekanizmaları üzerine etkilerinin anlaşılması açısından uygun olabilir.

Klinikte, diyabetik yara gelişmiş antibiyotiklere rağmen tedavisinde en çok zorlanılan vakalardandır. *E. arvense* bitkisinden elde edilen merhem sığınlardaki uygulamalarında diyabetik

yara iyileşmesi üzerine önemli sonuçlar elde edilmiştir. Bu bitkinin insanlardaki uygulamaları için uygun düzenleme ve çalışmaların yapılması gereklidir.

### 5.3. Öneriler

1. *E. arvense* bitkisinde bulunan biyokimyasal maddelerin tek tek yara iyileşmesi üzerine çalışılması önerilebilir. Elde edilen sonuçlar ile merhemlerin etkileri karşılaştırılarak etkinin tek bir maddeden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya bu maddelerin birbirini etkileyerek yara iyileşmesini olumlu yönde sinerjik olarak veya olumsuz yönde antagonist olarak etkileyip etkilemediği gözlenebilir.
2. Bu çalışmaya ek olarak bitki bileşenleri tek tek antioksidan aktivitelerine bakılarak aktivite gösteren maddelerin yara iyileşmesi üzerine etkileri çalışılabileceği gibi, bitkinin bu aktivitesinin yara iyileşmesi üzerine etkilerine de bakılabilir.
3. *E. arvense* bitkisinin antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkili olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüş olup diyabetik yara yapılmış sıçanlarda bu aktivitelerin yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenebilir.
4. *E. arvense* bitkisinin diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkilerinin çalışılmasına ek olarak biyokimyasal analizler yapılabilir. Yara iyileşmesi sırasında yara iyileşmesinden olumlu veya olumsuz olarak sorumlu olan ve yarada *E. arvense* bitkisinin etkisi ile artan ya da azalan madde birikimleri biyokimyasal analizler ile hesaplanabilir.
5. Geleneksel olarak hayvan yaralanmalarında kullanılan *E. arvense* bitkisinin yara tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir. İnsanlardaki yara tedavileri için uygun çalışmalarında yapılması önerilebilir.



## 6. KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] 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.
- [2] Koç H. , 2002, *Bitkilerle Sağlıklı Yaşam*. Sayfa 66
- [3] Kayaalp, S.O. 1990, *tıbbi Farmakoloji*, Cilt 1, Feryal Matbaacılık, Ankara
- [4] Demir S, Demir Y., 2002, *Acrochordon and impaired carbohydrate metabolism*. *Acta Diabetol*, 39:57-59.
- [5] Laing P. 1998, *The development and complications of diabetic foot ulcers*. *Am J Surg Aug 176 (Suppl 2A): 11–19*
- [6] Levin ME. 1996, *Foot lesions in patients with diabetes mellitus*. *End Metab Clin North Am.*; 5 (2): 448-54.
- [7] Mark P, Sloven Ki. 1998, *Foot problems in diabetes*. *Med Clin North Am.*; 82 (4):949-71.
- [8] Akalın, S.,Aslan, M., Başkal, N. ve ark.; 2000, *Diabetes Mellitüs*, Ed., Yılmaz, C., Yılmaz, M.T., İmamoğlu, Ş., Gri Tasarım, İstanbul.
- [9] Dinçer, A.; 2002, *Diabetes Mellitüs*, *Hipokrat Dergisi*, 18.
- [10] Pınar, R., 1992, *Diabetes Mellituslu Hastaların Ayak Komplikasyonlarının Ortaya Çıkışını Kolaylaştıran Faktörler ve Eğitim Gereksinimlerinin Saptanması*, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [11] Bozyer, İ., Baybek, H., Eksen M., Türkcan Düzöz, G., Yavaş, S., 2004, *Muğla Devlet Hastanesi Ve Sosyal Sigortalar Kurumu Muğla Hastanesi Dâhiliye Kliniklerinde Yatan Diyabetli Hastaların Ayak Bakımına İlişkin Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi*, *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, ISSN: 1303-5134.
- [12] Baktıroğlu S. 2000,*Diyabet ve infeksiyon*. *Cerrahi infeksiyon*. in: Sayek İ.(ed). Ankara: Güneş Kitabevi, 64-73.
- [13] Başkal N, Güllü S, Ilgın ŞD, Erdoğan G., 1998, *Evaluation of the patients vvith diabetic foot ulcerations*. *Turkish Journal of End Metab*.2 (1): 31-35.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [14] Ünlühızarıcı, K., Doğanay, M., Keleştimur, F., 1995-6, Diabetik ayak infeksiyonları. Türk Diyabet Yıllığı 98-102.
- [15] Akgül, E.A., 1997, Diyabetik Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Rolünün Deneysel Olarak Araştırılması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi.
- [16] Qiu Z., Kwon A.,Kamiyama Y., 2007, Efecs Of Plasma Fibronectin On The Healing Of Full-Thickness Skin Wounds İn Streptozotocin- Induced Diabetic Rats,Journal of Surgical Research 138,64-70
- [17] Cheng B., Liu H., Fu X.,Sun T.,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
- [18] Petrovic, S.D., Dobric, S., Bokonjic, D., Niketic, M., Garcia-Pineres, A. and Merfort, I., 2003, Evaluation of *Tanacetum larvatum* for an antienflamatuar activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats. J. Ethnopharm., 87, 109-113.
- [19] Ömeroğlu, S., Çam, M., Erdoğan, D., Görgün, M., Lortlar, N., Dinçer, S., 2003, Streptozotosin ile Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlardaki Deri Yaralarında, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I'ın Lokalizasyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Gösterilmesi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 5 (2): 5-8.
- [20] Pandian, R.S., Anuradha, C.V. and Viswanathan, P., 2002, Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ülcer in rats, J. Ethnopharm., 96, 171-176.
- [21] Wagner S, Coerper S, Fricke J, Hunt TK, Hussain Z, Elmlinger MW, Mueller JE, Becker HD, 2003, Comparison of Inflammatory and systemic sources of growth factors in chronic human wounds. Wound Repair Regen. 11:253-260.
- [22] Demirçay, Z., Gün, D., 2003, Diyabetik bir hastada topikal GM-CSF'nin yara tedavisinde kullanımı. Türkderm, 37:49-51.
- [23] Anadolu, Y. R., Boyvat, A., Ekmekçi, P.K., 1998, Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. Türk J. Dermatopathol, 7 (3-4): 100-108.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [24] Cantürk, N.Z., Vural, B., Esen, N., Cantürk, Z., Oktay G., Kırkali, 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.
- [25] Alkan, A., 1998, Doksisisiklin'in experimental diabetes mellitusta kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine olan etkisinin histomorfometrik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [26] Eroğlu, L., Orak, İ., Şimşek, T., 2004, Ekstravazasyon Yaralanmasının Tıbbi Sülük Kullanımı: Ön Çalışma, *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg.* Cilt:12, Sayı:3
- [27] Bhora FY, Dunkin BJ, Batzri S, Aly HM, Bass BL, Sisawy AN, Harmon JW, 1995, Effect of Growth Factors on Cell Proliferation and Epithelization in Human Skin. *J Surg Res* 59:236–244.
- [28] Akthar, M.S., Akthar, A.H., 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.
- [29] 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.
- [30] Umamaheswari, U., Asokkumar, K., Rathidevi R., Sivashanmugam A.T., Subhadradevi V., Ravi T.K. 2007, Antiulcer and in vitro antioxidant activities of *Jasminum grandiflorum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 110 , 464–470.
- [31] Wagner, W. F., 1981, *The Dysvascular Foot: A System for Diagnosis and Treatment.* *Foot Ankle.*; 2: 62-122.
- [32] Yesilada, E., Gurbuz, I., Ergun, E., 1997. Effects of *Cistus laurifolius* L. Flowers on gastric and duodenal lesions. *Journal of Ethnopharmacology* 55, 201–211.
- [33] Moghbel, A., Hemati, A., Ghalambor, A., et al. 2007. Wound healing and toxicity evaluation of *Aloe vera* crem. *Toxicology letters.* 172 S,S1-S240.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [34] Broudiscou L.P., Papon Y., Broudisco A.F., 2000, Effects of dry plant extracts on fermentation and methanogenesis in continuous culture of rumen microbes. *Animal Feed Science and Technology* 87, 263 ± 277.
- [35] Junior J., Monte F., Blanco M., et al., 2005, Cognitive enhancement in aged rats after chronic administration of EA L. With demonstrated antioxidant properties in vitro, *Pharmacolgy, Biochemistry and Behavior* 81,593-600
- [36] Mekhfi H., El Haouari M., Legssyer A., et al., 2004, Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants, *Journal of Ethnopharmacology* 94,317-322.
- [37] Monte F.H.M., Santos J.G.D., Russi M., et al., 2004, Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from EA L. In mice, *Pharmacological Research* 49,239-243.
- [38] Oh H., Kim D., Cho J., Kim Y., 2004, Hepatoprotective and free radical scavenging activities of phenolic petrosins and flavonoid isolated from EA, *Journal of Ethnopharmacology* 95, 421-424.
- [39] Santos J.G., Blanco M.M.,Monte F.H.M, et al., 2005, Sedative and anticonvulsant effects of hydroalcoholic extract of EA, *Fitoterapia* 76, 508-513.
- [40] Açar, K.G., 2006-İstanbul, Diabetik Ayakta Tedavi Yaklaşımları Ve Wagner Sınıflamasının Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolü T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
- [41] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Jan 2005; 28: 37–42.
- [42] 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).
- [43] Giayson ML. 1995, Diabetic foot infections. *Antimicrobial therapy. Infact Dis. Clin. N. Am.* 9: 143-161.
- [44] Kim E, Rumack J. Highlights From Complications in Surgery. 1995, pp 12–17
- [45] Levin M. 1993, The Diabetic Foot. Mosby Year Book. St Louis, pp 17–60.

### **KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [46] Pickup JC, Williams G. 1997, *Textbook of Diabetes*. 2 nd ed. Volume 2. Plackwell Science Hol. pp 22-34.
- [47] National Diabetes Data Group, 1979, *Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance*. *Diabetes*. 28: 1039-1057.
- [48] World Health Organization. 1985, *Diabetes Mellitus*. Report of WHO Study Group. Geneva, World Healt Org.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] The Expert Committee On the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee On the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-1197.
- [52] Nwomeh B C, Yager D R, Cohen I K., 1998, *Physiology of Chronic Wound*. *Clin Plast Surg.*; 25: 341–365.
- [53] Demir, Y. , Demir, S. , Gökçe Ç. , 2004, *Diabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. *Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe* 5: 1–12
- [54] Siemionow M, Demir Y., 2004, *Diabetic neuropathy: Pathogenesis and treatment*. *J Reconstr Microsurg*. 20:241-52.
- [55] Temple ME, Nahata MC. , 2000, *Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers*. *J Am Geriatr Soc*; 48:822-828.
- [56] Altındaş M., *Diyabetik Yara*. , 2001, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, *Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu*, İstanbul, s. 121–126.
- [57] Boulton A. Belts RR. 1983, *Dynamic foot pressure and other studies an diagnostic and management aids in diabetic neuropathy*. *Diabetes Care*;6:26-33.
- [58] Caputo GM, Joshi N, Weitekamp MR. 1997, *Foot infections in patients with diabetes*. *Am Fam Phys*, 56:195-202.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [59] Ellenberg, M., 1982, Diabetic neuropathy. *Compr Ther*; 8( 1 ): 21-31.
- [60] Reiber, G.E., Lipsky, B.A., 1998, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg Aug*; 176 (Suppl 2A): 5-10.
- [61] Eren Z, Davutoğlu M, Ulay M, Özsoy Z, Olcay E., 1998-99, Diabetik ayak infeksiyonları. *Türk Diyabet Yıllığı*: 323-327.
- [62] 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 pp. 11-21.
- [63] Unger RH, Foster DW. 1998 Diabetic foot syndrome. in Wilson. İD, Foster D\W Eds. *Vvilliams Textbook of Endocrinology. 9 th Edition. USA: W.B. Saunders Com-pany. Philadelphia: pp: 1017-1018.*
- [64] DeFronzo RA, Reasner C: DCCT Study: İmplications for the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 551-6.
- [65] Mondracchia V J, Yoho R M, Buddecke D E, Pendervis S A. 1999, The Diabetic Foot: Treatment Strategies. *Hosp Med.*; 35: 27-33.
- [66] Bennet, N., Schultz, A., 1993, Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am. J. Surg.* 165: 728-737.
- [67] Nursal T.Z. , Baykal A. , Hamaloğlu E. , 1999, Yaşlılarda Yara İyileşmesi: Fark Var Mı? *Turkish Journal of Geriatrics Geriatri*2(1): 29-32.
- [68] Witte MB, Barbul A. 1997, General principles of wound healing. *Surg Clin N Amer*; 77:509-528.
- [69] Altındaş M., 2001, Yara - Açık Yara İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, İstanbul, s. 81-88.
- [70] Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 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;. p. 47-61.*
- [71] Compton, C.C., Gill, J.M., Bradford, D.A., Regauer, S., Gallico, G.G., 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.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [72] Laato, M., Heino, J., Kahari, V.M. et al., 1989, Epidermal growth factor prevents methylprednisolone in-duced inhibition of wound healing. J Surg Res, 17:354-359.
- [73] Brown, G.I., Nanney, L.B., Griffen, J. et al., 1989, Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. N Engl J Med., 321:76-79.
- [74] Brown, G.L., Curtsinger, L., Jurkiewics, M.J. et al. 1991;Stim-ulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. Plast Reconst Surg, 88:189-196.
- [75] Lawrence, W.T., Diegelmann, R.F., 1994, Growth factors in wound healing. Clinics in Dermatology,12:157-169.
- [76] McGee GS, Davidson JM, Buckley A et al. 1988, Recombi-nant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. J Surg Res,; 45:145-153.
- [77] Mooney DP, O'Reilly, Gamelli RL. 1990, Tumor necrosis factor and wound healing. Ann Surg,211:124-129.
- [78] Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT et al. 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.
- [79] Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW et al. 1987, Effects of growth factors in vivo. Am J Pathol, 129:601-613.
- [80] Baytop, A., 1977, Farnosotik Botanik, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları İstanbul, No:25, S,92.
- [81] Baytop, T., 1984. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul, No:3255, S, 171-172.
- [82] Phillipson, J.D., Melville, C.J., 1960, J. Pharm. And Parmacolog., 12, 506.
- [83] Heather A. Currie, Carole C. Perry, 2006, Resolution of complex monosaccharide mixtures from plant cell wall isolates by high pH anion exchange chromatography. Journal of Chromatography A, 1128, 90–96.
- [84] Cornelia Beckert, Christian Horn, Jorg-Peter Schnitzler, Andrea Lehning, Werner Heller And Markus Veit, 1997, Styrylpyrone Biosynthesis In *Equisetum arvense*, Phytochemistry, VoL 44, No. 2, pp. 275-283.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [85] Kurisu, G., Nishiyama, D., Kusunok, M., Fujikawa, S., Katoh, M., Hanke, G.T., Hase, T., and Teshima, K., 2005, A Structural Basis of *Equisetum arvense* Ferredoxin Isoform II Producing an Alternative Electron Transfer with Ferredoxin-NADP<sup>+</sup> Reductase. *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, Issue 3, 2275-2281.
- [86] D'Agostino M, Dini A, Pizza C, Senatore F, Aquino R., 1984, Sterols from *Equisetum arvense*. *Boll Soc Ital Biol Sper*;60(12):2241-5.
- [87] McCacken, M., Lemons, J. E., Rahemtulla, F., Prince, C. W., Feldman, D.2000, Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, 15: 345-354.
- [88] Onay, A., 1997, Hipergliseminin endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız vasküler gevşeme yanıtları üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [89] Sasaki, T., Kaneko, H., Ramamurthy, N. S., Golub, L. M. , 1991, Tetracycline administration restores osteoblast structure and function during experimental diabetes. *Anat Rec.*, 231: 25-34.
- [90] Stoenoiu MS, De Vriese AS, Brouet A, et al. 2002, Experimental diabetes induces functional and structural changes in the peritoneum. *Kidney Int*, 62: 668-678.
- [91] Gümüşçü Karahan, E., Özemsi, Ç., Süer, C., Gölgeci, A., Dolu, N., 2005, The Effects Of Hyperglycemia On Evoked Potentials İn Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *Journal of Health Sciences* 14(3) 171-176.
- [92] Take, G., Karabay, G., Yazıcı, A.C., Erdoğan, D., 2004, Dişi Sıçanlarda Streptozotosin İle Oluşturulmuş Diyabetin Kalp Kası Üzerine Etkisinin Ultrastrüktürel Düzeyde Gösterilmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 30 (3) 199-204.
- [93] Altavilla, D., Saitta, A., Cucinotta, D., Galeano, M., et al., 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.
- [94] Yücel, E., Tülükoğlu, A., 2000, Gediz (Kütahya) Çevresinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. *Ekoloji Çevre Dergisi*, Cilt: 9 Sayı: 36, 12-14.
- [95] Oladejo, O.W., Imosemi, I.O., Osuagwu, F.C., Oyedele, O.O., et al., 2003, A comparative study of the wound healing properties of honey and *Ageratum conyzoides*. *Afr J Med Med Sci*. 32(2):193-6.



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [96] Phan, T.T., Lee, S.T., Chan, S.Y., Hughes, M.A., Cherry, G.W., 2000, Investigating plant-based medicines for wound healing with the use of cell culture technologies and in vitro models: a review. *Ann Acad Med Singapore*;29(1):27–36.
- [97] Krishnan, P., 2006, The scientific study of herbal wound healing therapies: Current state of play, *Current Anaesthesia & Critical Care*, 17, 21–27.
- [98] Priya, K.S., Gnanamani, A., Radhakrishnan, N., Babu, M., 2002. Healing potential of *Datura alba* on burn wounds in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology* 83, 193–199.
- [99] Grynopas, M. D., Allen, P. P., Simmons, D. J. 1986. The Changes In Quality Of Mandibular Bone Mineral In Otherwise Totally Immobilised Rhesus Monkeys. *Calcif Tissue Int.*, 39: 57-62.
- [100] Mori, H., Manabe, M., Kurachi, Y., Nagumo, M., 1997. Osseointegration Of Dental Implants In Rabbit Bone With Low Mineral Density. *J Oral Maxillofac Surg.*, 55: 351-361.
- [101] Spanheimer, R. G. 1989. Collagen production in bone and cartilage after short-term exposure to streptozotocin. *Matrix Vol.*, 9: 172-174.
- [102] Funk, J. R., Hale, J. E., Carmines, D., Gooch, H. L., Hurwitz, S. R. 2000. Biomechanical Evaluation Of Early Fracture Healing In Normal And Diabetic Rats. *J Orthop Res.*, 18: 126-132.
- [103] Houghton, P.J., Hylands, P.J., Mensah, A.Y., Hensel, A, Deters, A.M., 2005, In vitro tests and ethnopharmacological investigations: wound healing as an example. *J. Ethnopharmacol*;100(1–2): 100–7.
- [104] El Deeb, M., Roszkowski, M. T., Sawk, J., El Hakim, I. 1991, Extracranial and mandibular augmentation with hydroxyapatite-collagen in induced diabetic and non diabetic rats. *J Oral Maxillofac Surg.*, 49: 165-170.
- [105] Györfi, A., Fazekas, A., Feher, E., Ender, F., Rosivall, L., 1996, Effects of streptozotocin-induced diabetes on neurogenic inflammation of gingivomucosal tissue in rats. *J Periodontal Res.*, 31: 249-255.
- [106] Shyng, Y. C., Devlin, H., Sloan, P., 2001, The effect of streptozotocin-induced experimental diabetes mellitus on calvarial defect healing and bone turnover in the rat. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 30: 70-74.
- [107] Lien, Y. H., Tseng, M. M., Stern, R. 1992. Glucose and glucose modulate collagen metabolism. *Exp Mol Pathol.*, 57: 215-219.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [108] Grenwald, D.P., et all. 1993, Endogenous versus toxin induced diabetes in rats: A mechanical comparison of two skin wond-healing models. *Plast. Reconst. Surg.* 1087–1093.
- [109] Spanheimer, R.G., Umpierrez, G.E., Stumf, V. 1988, Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes*, Vol. 37:371–376.
- [110] Schaeffer, P., Bernat, A., 2006, Effect of SR58611A, a potent beta-3 adrenoceptor agonist, on cutaneous wound healing in diabetic and obese mice. *European Journal of Pharmacology* 529, 172–178.
- [111] Nayak, B.S., Anderson, M., Pinto Perreira, L.M., 2007. Evaluation of wound healing potential of *Catharanthus roseus* leaf extract in rats. *Fitoterapia*, 78,540–544.
- [112] Williams, C.A., Shih, M.F., Taberner, P.V., 1999. Sustained improvement in glucose homeostasis in lean and obese mice following chronic administration of the beta 3 agonist SR 58611A. *Br. J. Pharmacol.* 128,1586–1592.
- [113] Shukla, A., Rasik, A.M. Jain, G.K., Shankar, R., Kulshrestha, D.K, Dhawan, B.N. 1999, In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *Journal of Ethnopharmacology*, 65 1–11.
- [114] Baie, S.Hj., Sheishk, K.A., 2000, The wound healing properties of *Channa striatus* – cetrimide cream – wound cotraction and glycoaminoglycan measurement. *Journal of Ethnopharmacology* 73, 15 – 30.
- [115] Arul, V., Kartha, R., Jayakumar, R., 2007, A therapeutic approach for diabetic wound healing using biotinylated GHK incorporated collagen matrices. *Life Sciences* 80, 275–284.
- [116] Huang, M.H., Yang, M.C., 2008, Evaluation of glucan/poly (vinyl alcohol) blend wound dressing using rats models. *International Journal of Pharmaceutics*, 346, 38 – 46.
- [117] Li, X., Zheng, L., et all., 2007, Recombinant thymosin beta 4 can promete full – thickness cutaneous wound healing. *Protein Expression and Purifacition* 56, 229 – 236.
- [118] Abdullah KM, Abdullah A, Johnson ML, Bilski JJ, Petry K, Redmer DA, et al. 2003, Effects of Aloe vera on gap junctional intercellular communication and proliferation of human diabetic and nondiabetic skin fibroblasts. *J Altern Complement Med*;9(5):711–8.
- [119] Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G., 1998. Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 59(3):195–201.
- [120] Rodriguez-Bigas M, Cruz NI, Suarez A., 1988. Comparative evaluation of *Aloe vera* in the management of burn wounds in guinea pigs. *Plast Reconstr Surg.* 81(3):386–9.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [121] Leitch IO, Kucukcelebi A, Robson MC. 1993. Inhibition of wound contraction by topical antimicrobials. *Aust NZ J Surg.* 63(4):289–93.
- [122] Maquart, F.X., Bellon, G., Gillery, P., Wegrowski, Y., Borel, J.P., 1990. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connective Tissue Research* 24, 107–120
- [123] Veechai, A.D., Senmi, J., Gassan, G., Mohinara, M., 1984. Effect of *Centella asiatica* on the biosynthetic activity of fibroblast in culture. *Farmacie Edition* 39, 355–364.
- [124] Hennessey, P.J., Ford, E.G., Black, T., Andrassy, R.J., 1990, Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *J. Pediatr. Surg.* Vol 25:75–78.
- [125] Singh, M., et al., 2006, Antimicrobial, wound healing and antioxidant activity of *Plagiochasma appendiculatum* Lehm. et Lind. *Journal of Ethnopharmacology* 107, 67–72.
- [126] Aliyeva, E., Umur, S., Zafer, E., Acigoz, G., 2004. The effect of polylactide membranes on the levels of reactive oxygen species in periodontal flaps during wound healing. *Biomaterials* 25, 4633–4637.
- [127] Thiem, B., Grosslinka, O., 2003. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves. *Fitoterapia* 75, 93–95.
- [128] Baboir, B.M., 1978. Oxygen dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *New England Journal of Medicine* 298, 629–668.
- [129] Griendling, K.K., 2000. NADPH oxidase: role in cardiovascular biology and diseases. *Circulation Research* 86, 494–501.
- [130] Ielpo, M.T.L., Sole, P.D., Basile, A., Moscatiella, E.L., Costaldo, R., Cobianchi, C., Vuotto, M.L., 1998. Antioxidant properties of *Lunularia cruciata* (Bryophyte) extract. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 20, 555–556.
- [131] Steenkampa, V., Mathivhaa, E., Gouwsb, M.C., Van Rensburga, C.E.J. 2004 Studies on antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of wound healing remedies from South Africa. *Journal of Ethnopharmacology.* 95, 353–357.
- [132] Doi K, Kojima T, Fujimoto Y. 2000, Mulberry leaf extract inhibits the oxidative modification of rabbit and human low density lipoprotein. *Biol Pharm Bull*;23(9):1066–71.
- [133] Kim DW, Yokozawa T, Hattori M, Kadota S, Namba T. 2000, Inhibitory effects of an aqueous extract of *Apocynum venetum* leaves and its constituents on Cu(2+)-induced oxidative modification of low density lipoprotein. *Phytother Res*;14(7):501–4.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [134] Yesilada E, Tsuchiya K, Takaishi Y, Kawazoe K. 2000, Isolation and characterization of free radical scavenging flavonoid glycosides from the flowers of *Spartium junceum* by activity-guided fractionation. *J Ethnopharmacol*;73(3):471–8.
- [135] Lee MH, Lin RD, Shen LY, Yang LL, Yen KY, Hou WC. 2001, Monoamine oxidase B and free radical scavenging activities of natural flavonoids in *Melastoma candidum* D. Don *J Agric Food Chem* ;49(11):5551–5.
- [136] Kang HW, Yu KW, Jun WJ, Chang IS, Han SB, Kim HY, et al. 2002, Isolation and characterization of alkyl peroxy radical scavenging compound from leaves of *Laurus nobilis*. *Biol Pharm Bull* ;25(1):102–8.
- [137] Luo XD, Basile MJ, Kennelly EJ. 2002, Polyphenolic antioxidants from the fruits of *Chrysophyllum cainito* L. (Star Apple). *J Agric Food Chem*;50(6):1379–82.
- [138] Nagai, T., Myoda, T., Nagashima, T., 2005, Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) *Equisetum arvense* L. *Food Chemistry* 91 389–394.
- [139] Stajner, D., Popovic, B.M, Canadanovic-Brunet, J., Boza, P., 2006, Free radical scavenging activity of three *Equisetum* species from Fruška gora mountain. *Fitoterapia*, 77, 601–604.
- [140] Dickinson, J. M., 1993, *Natural Products Reports*, , 10, 71.
- [141] Beckert, C., Horn, C., et al., 1996, Styrylpyrone Biosynthesis *In Equisetum Arvense* PII: S0031-9422, 00543-2.
- [142] Radulovic, N., Stojanovic, G., Palic, R., 2006, Composition and antimikrobiyal of *Equisetum arvense* L. Essential oil. *InterScience*, Volum 20, issue L, page 85-88.
- [143] Milavanovic, V., Radulovic, N., Todorovic, Z., Stojanovic, M., and Stojanovic, G., 2007, Antioxidant, antimikrobiyal and genotoxicity screening of hydroalcoholic extrates of five Serbian *Equisetum* Species. *Journal Plant Foods For Human Nutrition*, volume 62, number 3.
- [144] Moon EJ, Lee YM, Lee OH, Lee MJ, Lee SK, Chung MH, et al. 1999. A novel angiogenic factor derived from *Aloe vera* gel: betasitosterol, a plant sterol. *Angiogenesis*, 3(2):117–23.
- [145] Deepak M, Handa SS., 2000, Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis*. *Phytother Res*,14(6):463–5.
- [146] Park EH, Kahng JH, Lee SH, Shin KH., 2001, An anti-inflammatory principle from cactus. *Fitoterapia*;72(3):288–90.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [147] Capasso F, Cerri R, Morrica P, Senatore F., 1983, Chemical composition and anti-inflammatory activity of an alcoholic extract of *Teucrium polium* L. Boll Soc Ital Biol Sper;59(11):1639–43.
- [148] Senatore F, Mscisz A, Mrugasiewicz K, Gorecki P., 1989, Steroidal constituents and anti-inflammatory activity of the horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) bark. Boll Soc Ital Biol Sper;65(2): 137–41.
- [149] Santos A.R., Niero R., Filho V.C, Yunes R.A., Pizzolatti MG, Dele Monache F, et al. 1995, Antinociceptive properties of steroids isolated from *Hyllanthus corcovadensis* in mice. Planta Med;61(4):329– 32.
- [150] Gomez M.A, Saenz M.T, Garcia M.D, Fernandez M.A., 1999, Study of the topical anti-inflammatory activity of *Achillea ageratum* on chronic and acute inflammation models. Z Naturforsch [C];54(11):937– 41.
- [151] Navarro A, De las Heras B, Villar A., 2001, Anti-inflammatory and immunomodulating properties of a sterol fraction from *Sideritis foetens* Clem. Biol Pharm Bull;24(5):470–3.
- [152] Brodsky, J.W., 1993, Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons Instructional Course Lectures. Volume 42, pp: 121-139.
- [153] Leichter, S.B., Schaefer, J.C., O'Brian, J.T., 1991, New concepts in managing diabetic foot infections. Geriatrics, 46(5): 24-30.
- [154] Bartlett, M.K., Jones, F.M., Ryan, A.E., 1942, Vitamin C and wound healing II: ascorbic acid content and tensile strength of healing wounds in human beings. *N Engl J Med*;226:474.
- [155] David Rahm, M.D., Manhattan Beach, C.A., 2004, A Guide to Perioperative Nutrition. *Aesthetic Surg J.*, 24: 385–390.
- [156] Ernst, E., 2002, The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginko, St. John's Wart, Gingseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med*;136:42–53.
- [157] Wicke C, Halliday B, Allen D, et al. 2000, Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg*;135:1265–1270.
- [158] Kagawa, Y., 2002,. Standard tables of food composition in Japan, Kagawa Nitrition University Publishing Division, Tokyo, Japan. Science and Technology Agency.

## ÖZGEÇMİŐ

27.04.1980 Yılında Mersin İline bağlı Karacailyas Kasabasında doğdu. İlk öğrenimini Mersin Karacailyas İlkokulunda 1991 yılında, ortaöğrenimini Mersin Karacailyas Ortaokulunda 1994 yılında ve lise öğrenimini Mersin Tefik Sırrı Gür Lisesi'nde 1997 yılında tamamladı.

Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümünde 2002 yılında lisans eğitimini tamamladıktan sonra, 2004 yılında Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans programından mezun oldu. 2008 yılında Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında doktora programını tamamladı.

Yusuf ÖZAY