

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CENTAUREA PTEROCAULA TRAUTV. (ÇORUŞBOZAN)
BİTKİSİNİN FARKLI EKSTRELERİNİN YARA İYİLEŞTİRİCİ
ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Kimyager Barış ÖTÜN

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

VAN-2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CENTAUREA PTEROCAULA TRAUTV. (ÇORUŞBOZAN)
BİTKİSİNİN FARKLI EKSTRELERİNİN YARA İYİLEŞTİRİCİ
ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Kimyager Barış ÖTÜN

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

VAN-2015

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı tarafından
2014SBEYL055 no'lu proje olarak desteklenmiştir.


T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CENTAUREA PTEROCAULA TRAUTV. (ÇORUŞBOZAN) BİTKİSİNİN FARKLI
EKSTRELERİNİN YARA İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Kimyager Barış ÖTÜN
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ


Prof. Dr. Orhan YILMAZ
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hikmet DİNÇ
Üye

TEZ KABUL TARİHİ
10 / 07/ 2015

TEŞEKKÜR

Deęerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalıőmalarımın yönlendirilmesinde ve devam etmesinde her türlü desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL'e, tezimin patolojik çalıőmalarındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Zabit YENER, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sema USLU ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet UYAR'a, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Prof. Dr. Sıddık KESKİN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Fahrettin ÖZBEY'e, ayrıca bitkinin toplama aőamasında katkıda bulunan Sayın Biyolog Muzaffer MÜKEMRE'ye, bitkiyi teşhis eden Sayın Doç. Dr. Fevzi ÖZGÖKÇE'ye, tez çalıőmama maddi destek sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na, hayatımın her aőamasında bana destek olan, sevgi ve ilgilerini benden esirgemeyen değerli aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Tüm Bilim Emekçilerine...

| İÇİNDEKİLER | Sayfa |
|--|--------------|
| Kabul ve onay..... | I |
| Teşekkür..... | II |
| İçindekiler..... | III |
| Simgeler ve kısaltmalar..... | V |
| Şekiller..... | VI |
| Tablolar..... | VII |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.Yara..... | 3 |
| 2.1.1.Yaranın sınıflandırılması..... | 5 |
| 2.1.2.Yara iyileşmesi..... | 5 |
| 2.1.2.1. Yara iyileşmesi tipleri..... | 6 |
| 2.1.2.2. Yara iyileşme aşamaları..... | 8 |
| 2.1.2.3. Yara iyileşmesini değerlendirmede hayvan modeli..... | 13 |
| 2.2. Türkiye’de bitkilerle tedavi..... | 15 |
| 2.2.1. <i>Asteraceae</i> familyası ve <i>Centaurea</i> cinsi..... | 16 |
| 2.2.2. <i>Centaurea pterocaula</i> Trautv..... | 17 |
| 2.2.3. <i>Centaurea</i> türlerinin halk tıbbında kullanımı..... | 18 |
| 2.2.4. Yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler ve bitkisel ekstreler..... | 21 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM..... | 24 |
| 3.1.Gereçler..... | 24 |
| 3.1.1.Deney hayvanları..... | 24 |
| 3.1.2.Kimyasal gereçler..... | 24 |
| 3.1.3.Cihazlar..... | 24 |
| 3.1.4.Diğer gereçler..... | 24 |
| 3.1.5.Bitki materyali..... | 25 |

| | |
|--|----|
| 3.2.Yöntemler..... | 25 |
| 3.2.1. Bitki ekstralarının hazırlanması..... | 25 |
| 3.2.2. Deney grupları..... | 25 |
| 3.2.3. Yara oluşturulması ve takibi..... | 26 |
| 3.2.4. Histopatolojik inceleme..... | 27 |
| 3.2.5. İstatistik analiz..... | 28 |
| 4. BULGULAR..... | 29 |
| 4.1 Yara alanı ölçümlerine ait bulgular..... | 29 |
| 4.2 Histopatolojik bulgular..... | 32 |
| 5. TARTIŞMA..... | 36 |
| 5.1 Yara alanı ölçümlerine ait bulguların değerlendirilmesi..... | 37 |
| 5.2 Histopatolojik değerlendirmeler..... | 39 |
| 6.SONUÇ..... | 41 |
| KAYNAKLAR..... | 43 |
| ÖZET..... | 55 |
| ABSTRACT..... | 56 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 57 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm : santimetre

çöz. : çözelti

enj. : enjeksiyon

ekst. : ekstre

g : gram

İ.M. : intramusküler

İ.V. : intravenöz

İ.Ü. : ünite

kg : kilogram

M.T. : mason trikrom

m : metre

m² : metrekare

mg : miligram

ml : mililitre

mm : milimetre

µm : mikrometre

°C : santigrat derece

ort. : ortalama

sig. : significance (anlamlılık)

sol. : solüsyon

std. : standart

yük. mol. ağı. : yüksek molekül ağırlıklı

ŞEKİLLER

Sayfa

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Derinin anatomisi..... | 4 |
| Şekil 2: Epiderminin yapısı..... | 4 |
| Şekil 3: Primer ve sekonder yara iyileşme aşamaları..... | 7 |
| Şekil 4: <i>Centaurea pterocaula Trautv</i> | 18 |
| Şekil 5: Yara alanı sterilizasyonu..... | 27 |
| Şekil 6: Yara oluşturulması..... | 27 |
| Şekil 7: Yara alanı hesaplamaları..... | 27 |
| Şekil 8: Metanol ekstre grubu doku örneği..... | 32 |
| Şekil 9: Etil asetat ekstre grubu doku örneği..... | 32 |
| Şekil 10: N-hekzan ekstre grubu doku örneği..... | 33 |
| Şekil 11: Distile su ekstre grubu doku örneği..... | 33 |
| Şekil 12: Taşıt grubu doku örneği..... | 34 |
| Şekil 13: Referans grubu doku örneği..... | 34 |
| Şekil 14: Kontrol grubu doku örneği..... | 35 |

TABLolar

Sayfa

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Yara iyileşme basamakları..... | 9 |
| Tablo 2: Doğu Anadolu'da (Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iędir, Van ve Bitlis) yara iyileşmesi amaçlı kullanılan <i>Centaurea</i> türleri.... | 20 |
| Tablo 3: Yara alanı karşılaştırmalı sonuçları..... | 29 |
| Tablo 4: Günlere göre iyileşen yara alanları..... | 30 |
| Tablo 5: Günlere göre yara alanı iyileşmeleri..... | 31 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi, travmatik, cerrahi, idiopatik veya çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşan doku hasarı sonucu organizmada; doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan ardışık, karmaşık, hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünüdür (Witte ve Barbul, 1997). Bu süreçte oluşacak herhangi bir gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır. Gecikmiş yara kapanması veya yara dudaklarının açılması cerrahide güncel bir problem olarak önemini hala korumaktadır.

Piyasada, yara iyileşmesinde tedavi amaçlı kullanılmak üzere pansuman malzemeleri adı altında pek çok ürün bulunmaktadır. Fakat piyasada bulunan bu pansuman malzemelerinin temini kolay olmamakta ve maliyet açısından da ek külfet getirmektedir. Bu nedenle kronik yaraların tedavisinde, piyasadaki pansuman malzemelerine alternatif olabilecek ürünlerin arayışına gidilmiş, bu nedenle pek çok çalışma yapılmıştır. Yara iyileşmesinde çeşitli mekanizmalarla etki eden pek çok alternatif ürünün bu amaçlı kullanılabilmesi gösterilmiştir. Tıbbi bitkiler cilt hastalıkları ve özellikle kesik, yara, yanık gibi dermatolojik rahatsızlıkların tedavisi amacıyla eskiden beri kullanılmaktadır (Jain ve ark., 2006).

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanılmaları binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Halk arasında kullanılan bu bitkilerin gerçek iyileştirici etkisinin olup olmadığı her zaman araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Doğal olarak yetişen bu şifalı bitkilere karşı ilginin fazla olmasının birçok nedeni vardır. Son yıllarda artan hastalıklara karşı sentetik ilaçların ve terapötik maddelerin yetersiz kalması ve yan etkilerinin saptanması, doğal ürünlerin kullanılma zorunluluğunu artırmıştır. Bitkisel ilaçların çok eski çağlardan beri kullanılıyor olması, onların yan etkilerinin daha iyi bilinmesine kolaylık sağlamıştır (Baytop, 1984). Çoğu sentetik ve kimyasal ilaç hammaddelerine göre bitkilerin daha az yan etkiye sahip olması bitkisel ilaç hammaddelerinin önemini artırmaktadır.

Türkiye endemik tür bakımından oldukça zengin bir coğrafyaya sahiptir. *Asteraceae* familyası da ülkemizde ender bulunan cinslerini barındırır. Bunlardan biri olan *Centaurea* türleri içinde *Centaurea pterocaula* Trautv. ülkemizde ve özellikle

Doğu Anadolu Bölgesinde yaygın olarak bulunur. Birçok *Centaurea* bitkisi hemoroid, yara ve soğuk algnlığı gibi değişik hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999; Kargiođlu ve ark., 2008; Kargiođlu ve ark., 2010; Sezik ve ark., 1997). *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisi ise Türkiye’de “Çoruşbozan” ismiyle bilinir ve halk arasında bitkinin yaprakları ezilip toz haline getirilerek yara ilacı olarak kullanılır (Altundag ve Ozturk, 2011; Sezik ve ark., 1997).

Halk tarafından yara iyileştirici amaçla kullanılmasına karşın, daha önceki çalışmalarda Farklı *Centaurea* türlerinin yara iyileştirici etkileri araştırılmışken *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yara iyileştirici etkisinin belirlenmesi yönünde bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yara iyileştirici etkisinin olup olmadığını deneysel olarak belirlenmesi ve böylece, insan yaşamı üzerine ciddi etkileri olan cilt yaralarının tedavisine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara

Deri, insan bedeninin en büyük organıdır. Toplam vücut alanının yaklaşık 1,8 m²'sini kaplar ve yaşamın sürdürülmesinde önemli roller oynar (Schaefer ve Redelmeier, 1996). Deri, vücudu bir örtü gibi kaplayarak fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal dış etkenlere, ultraviyole (UV) radyasyona ve serbest radikallerin tahrip edici etkilerine karşı koruyan bir kılıf oluşturur ve altındaki dokuların su kaybını önler. Deri vücut hareketi sonucunda kalıcı kıvrımlar oluşturmayacak kadar esnek, ancak uyarıları algılayabilecek kadar incedir. Derinin aynı zamanda sentez, metabolizma ve vücut sıcaklık kontrolünü sağlayan ter salgısının üretimi ve terleme yoluyla atık ürünlerin atılımı gibi ek görevleri de vardır (McGrath ve ark., 2004). Bunlardan başka deri, vücudu antijenik uyarılardan da korur (Lynch ve ark., 1987).

Deri kompleks, multikomponent yapıda bir organdır. Genelde üç anatomik bölgeye ve birçok alt bölgeye ayrılır: *Epidermis*, *Stratum Korneum*, *Lucidium*, *Granulosum*, *Spinosum* ve *Basal*'ı içerir; *Dermis*, *Papilar Tabaka* ve *Retiküller Tabaka*; *Subkütanöz Doku* da ter bezlerini içerir. Tüm tabakalar aşırı oranda kan damarları ile desteklenir ve motor ve duyuşal nöronlarla innerve edilmişlerdir (Raffa ve ark., 2007).

beslenme bileşenlerini muhafaza eden bu bariyer yok edilmiş olur. Böylece cilt yaraları, insan yaşamı ve sağlığını ciddi biçimde etkiler (Xu ve ark., 2015).

2.1.1. Yaranın sınıflandırılması

Genel olarak 2 tür yara vardır;

- Kronik yaralar
- Akut yaralar

Akut yaralar dermisin üstü ve epidermisi içerecek şekilde yüzeysel olabilir veya subkutanöz tabakayı tehlikeye atabilecek kalınlıkta olabilir (Korting ve ark., 2011). Akut yara örnekleri cerrahi kesikler, termal yaralar, sıyrıklar ve enfeksiyon ile bağlantılı komplikasyonlara sahip derin kesiklerdir (Dreifke ve ark., 2015).

Geç veya güç iyileşen ya da hiç iyileşmeyen yaralar kronik yara olarak adlandırılır (Aktaş, 2012). Kronik yaralar; deride epidermis, dermis ve altında bulunan subkütanoz yağ dokusunu da içeren bütün tabakaların zarar görmesiyle sonuçlanabilir (Dreifke ve ark., 2015).

Kronik yaralar, doğası gereği normal iyileşme aşamaları boyunca gelişiminde başarısız olunan ve böylece patolojik inflamasyona giren yaralardır. Sonuç olarak iyileşme süreci ertelenmiş, tamamlanmamış ve tedavi protokolü kesilmiş olur; akabinde zayıf anatomik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşılır (Lazarus ve ark., 1994).

Kronik yara kapsamında diyabetik ayak yaraları, bası yaraları, venöz ülserler, iskemik ülserler, çeşitli vaskülitlere bağlı yaralar bulunmaktadır (Aktaş, 2012).

Genel olarak akut yaralar 3 hafta içinde iyileşme eğilimindeyken kronik yaralar en az 3 ay direnç gösterme eğilimindedir (Korting ve ark., 2011).

2.1.2. Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi, travmatik, cerrahi, idiyomatik veya çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşan doku hasarı sonucu organizmada; doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan

ardışık, karmaşık, hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünüdür (Witte ve Barbul, 1997).

İyileşen bir yara, geçici olmasına rağmen, bazı durumlarda bir organ olarak dikkate alınabilecek kadar son derece karmaşık ve dinamik bir dokudur (Kumar ve ark., 2004).

Yara iyileşmesinde bir dizi kompleks, fakat büyük bir koordinasyon içinde iç içe geçmiş bir dizi biyokimyasal, sitolojik olaylar cereyan eder (Altındaş, 2001). Yara iyileşme süreci, inflamasyon, hücre çoğalması (proliferasyon) ve kollajen örgü büzülmesi gibi çeşitli süreçleri içerir (Bodeker ve Hughes, 1998). Ayrıca, iyileşme süreci serbest oksijen radikallerinin varlığı ve mikrobiyal enfeksiyon tarafından engellenebilir (Houghton ve ark., 2005).

2.1.2.1. Yara iyileşmesi tipleri

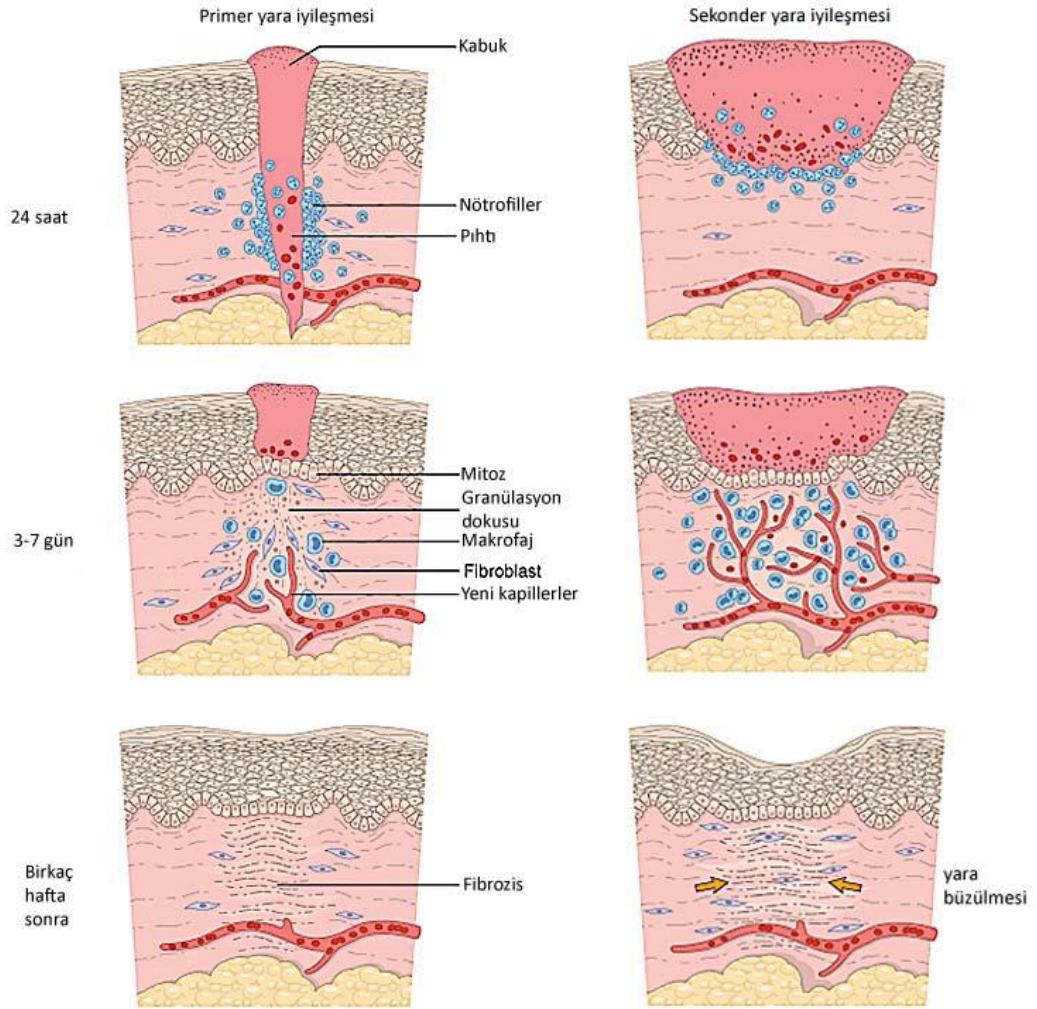
Genel olarak 4 tip yara iyileşmesi vardır: primer, gecikmiş primer (tersiyer), sekonder ve parsiyel kalınlıktaki yaraların iyileşmesi (Önerci ve Haberal, 2001).

a) Primer yara iyileşmesi: Primer yara iyileşmesinde yara kenarlarında doku kaybı olmaz ve flebin önceki anatomik pozisyonuna adezyonu fibrinin yapıştırıcı etkisi ve dikişlerle sağlanır (Siervo, 2008). İyileşme minimal ödem ve çok ince bir skar dokusuyla enfeksiyon olmadan tamamlanır. İyileşme sonrası yara, önceki gücünün %85-90'ını geri kazanır. Bu tip iyileşme en çok tercih edilendir (Önerci ve Haberal, 2001).

b) Tersiyer yara iyileşmesi: Gecikmiş primer iyileşme, tersiyer iyileşme olarak da bilinir. Bu tip iyileşmede kontamine olan veya olabileceği düşünülen yara, enfeksiyonu engellemek için açık bırakılır. Bu süre zarfında normal yara bakımı ve debridmanı yapılır. Yeterli granülasyon dokusu gelişince deri kapatılır. Bu yaralarda da kollajen metabolizması bozulmaz ve primer iyileşme ile kapanır (Önerci ve Haberal, 2001).

c) Sekonder yara iyileşmesi: Sekonder iyileşmede tam kat yara, özellikle doku kaybı olan vakalarda açık bırakılarak, granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizasyon ile iyileşmesi sağlanır. Bu yaralara dikiş konulmaz. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizasyonun tamamlanması 4-8 haftayı alabilir (Önerci ve Haberal, 2001). Sekonder iyileşmede her zaman skar oluşumu vardır, iyileşme rejenerasyonla değil tamirle meydana gelir (Siervo, 2008).

d) Parsiyel kalınlıktaki yara iyileşmesi: Parsiyel kalınlıktaki yaralarda iyileşme epitel ve yüzeysel dermisi içerir ve esasen epitelizasyonla olur. Yağ bezleri, saç folikülleri ve deri ekleri çevresindeki epitelin ilerlemesi ile yara kapanır. Bu tip yaralarda kollajen birikimi minimaldir ve kontraksiyon yoktur (Önerci ve Haberal, 2001).



Şekil 3: Primer ve sekonder yara iyileşme aşamaları

2.1.2.2. Yara iyileşme aşamaları

Yara iyileşmesinde birbiri içine geçmiş 3 ana faz görülür;

- 1.Faz, inflamatuvar faz, eksudasyon fazı, substrat (hazırlık) fazı
- 2.Faz, proliferasyon fazı, kollajen yapım fazı
- 3.Faz, matürasyon (olgunlaşma) fazı (Altındaş M, 2001)

Yara iyileşmesi, zarar görmüş cilt dokusundaki yenilenmedir ve en önemli tedavisel hedeflerden biridir. Süreç inflamasyon, proliferasyon (hücre yenilenmesi) ve remodelling (yeniden oluşma)'den oluşur (Kasuya ve Tokura, 2014).

Bazı kaynaklarda akut yara iyileşmesinin 4 aşamada gerçekleştiği belirtilir. Örneğin; Geleneksel olarak akut yara iyileşmesi birbiri içine girmiş hemostaz, inflamasyon, hücresel proliferasyon ve remodelling olarak bilinen 4 faza ayrılır. Kronik yaralarda bu normal ilerleme şüphelidir ve yavaş iyileşme ya da hiç iyileşmeme meydana gelebilir (Greaves ve ark., 2013; Williamson ve Harding, 2004).

Tablo 1: Yara iyileşme basamakları (Williamson ve Harding, 2004'den derlenmiştir.)

| |
|---|
| <p><u>İlk etki</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hemostaz• Fibrin dolgu oluşumu <p><u>İnflamasyon</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Nötrofil istilası-yarayı yabancı antijenlerden temizler• Makrofaj istilası- tanecikli doku oluşumu için büyüme faktörlerini sağlar <p><u>Doku oluşumu</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Anjiyogenez• Epitelizasyon• Fibroblast toplanması → kollajen sentezi <p><u>Remodelling</u> Kollajen sentezi</p> <ul style="list-style-type: none">• Kollajen erimesi• Ağırlıklı olarak kollajen tip III → kollajen tip I <p><u>Büzülme</u></p> <p>Açık yarada meydana gelir.</p> |
|---|

a) Hemostaz fazı: Yara iyileşmesi, doku bütünlüğünün travmatik olarak bozulduğu andan itibaren başlar. Bu duruma ilk fizyolojik yanıt hemostazdır. Yara içindeki zedelenmiş endotelyum, içeriğindeki von-Willebrand faktörü (vWF)'nü ve doku tromboplastinini açığa çıkarır. vWF, plateletlerin endotel tabakası altı kollajenlere yapışmasını sağlar ve adozin difostat (ADP) ve tromboksan A₂'yi aktive ederek plateletlerin agregasyonuna yol açar. Plateletlerdeki alfa granülleri, platelet dönüştürücü büyüme faktörü (PDGF)'nü ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β)'yı serbest bırakır. PDGF, fibroblastlar, nötrofiller ve monositler için kemotaksiktir ve TGF- β ile birlikte kollajen yapımının artmasına yol açar. Doku tromboplastini, fibrin üretimi ile koagülasyon yolaklarını aktive eder (Engelmayer ve ark., 2008; Nawaz ve Bentley, 2010).

Hemostatik evre, kendinden sonra başlayacak olan inflamatuvar evreye de etkilidir. İnflamasyon (yangı), vasküler geçirgenliğin artması ve prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF; Tümör nekroz faktör, TGF, bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder. Bunlardan ilki nötrofillerdir. Daha sonra makrofaj ve lenfositler gelir. Ancak bu hücrelerin etkili olabilmesi için aktive olmaları gerekir. Özellikle makrofajların etkin çalışması önemlidir. Bu hücreler, hücre yıkım ürünlerini, bakterileri ve artıkları yok eder. Ayrıca, makrofajlar sitokinler aracılığı ile lenfositleri ve nitrik oksit aracılığı ile monosit, fibroblast ve endotel hücrelerini etkinleştirirler (Nursal ve ark., 1999; Yüksel, 2009).

b) İnflamasyon fazı: Nötrofiller, yara bölgesine ilk gelen ve akut inflamasyonu başlatan lökositlerdir. Bu hücreler, bakterisidal ve fagositik özellikleri sayesinde, lokal bakteriyel kontaminasyonu ve enfeksiyon oluşumunu engelleyen immünolojik öneme sahiptirler. Ayrıca nötrofiller, elastaz, kollajenaz vb. proteazları salarak, hasarlı ve denatüre olmuş hücre dışı matris elemanlarını ortadan kaldırır ve ölü dokuların sıyrılmasını sağlarlar (Schreml ve ark., 2009).

Trombosit ve nötrofillerden salınan TGF- β , monositler için en güçlü kemotaktik maddelerden biridir. Damar dolaşımındaki monositler, yara yerine geldiği zaman etkinleşerek makrofajlara dönüşürler; bakterilerin yok edilmesini ve yara yerinin sıyrılıp atılmasını sağlarlar. Makrofajların önemi, yara iyileşmesinde hücre sel ve biyokimyasal olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörü salgılamasından gelir (Alves ve ark., 2010; Nursal ve ark., 1999).

İnflamasyon fazı, yüksek damarsal geçirgenliğin artmasından dolayı ödeme birlikte başlar. Eş zamanlı olarak, cildi oluşturan hücrelerde sitoliz gerçekleşir. “Hasar ile ilişkili moleküler desenler” (damage-associated molecular patterns; DAMPs)’i içeren zarar görmüş hücreler, epidermis ve dermisin hücreler arası boşluklarına yayılırlar (Kasuya ve Tokura, 2014).

c) Proliferasyon fazı: İnflamasyon evresi 3-4 gün içinde gerilemeye başlar. Bunun yerini alan proliferatif evrede fibroblastlar, endotel hücreleri ve monositlerden zengin aşırı bir hücre artışı vardır. Bu hücreler kalıcı ekstrasellüler matriksi oluşturmak

üzere geçici matriksin içine doğru ilerler. Bunun sonucunda yara alanında mekanik bir bütünlük sağlanır. Proliferatif evrede ana aktiviteler şunlardır;

- Epitelizasyon
- Neoangiogenezis
- Kollajen yapımı
- Fibroplazi

1. Epitelizasyon: Epitel tabakasının yeniden yapılanmasıdır. Epidermin büyüme şablonunda belirgin bir kendini yenileme özelliği vardır. Epidermiste kayıp olunca geride kalan keratinositlerde yara alanına migrasyon oluşumu için hızlı bir transformasyon olur. Bazal keratinositlerden bağ dokusunu parçalayan enzimler açığa çıkarılır. Bu da yeni ortaya çıkan ekstrasellüler matrikse doğru hücreler bir hareket başlatır. Sonunda granülasyon dokusunu kaplayan göçebe epitel hücreleri enfeksiyona bir bariyer oluşturur ve sıvı kaybını önler. Epitelizasyon sırasında hücreler; a) birbirinden ayrılır (detaşman), b) göç eder (migrasyon), c) ürer (proliferasyon), d) farklılaşır (diferansiasyon) (Altındaş, 2008).

Yaralanmadan sonraki ilk 24 saat içinde bazal hücre tabakası kalınlaşır. Bazal hücreler birbirinden ayrılır ve bu hücreler yaralı alana doğru göç ederler. Yaranın sütürle kapanmasından 48 saat sonra yara hattı boyunca bazal hücrelerin tam bir migrasyonu görülür, üst tabakaları tamamlamak üzere diferansiasyon devam eder ve epidermis yeniden yapılır. Açık yaralarda ve yanıklarda bazal hücreler yara boyunca göç ederler. Epitel hücreleri göç evresinde kontakt inhibisyon özelliğini kaybeder. Diferansiasyonla olgun ana hücreler embriyolojik evreye geri dönerler (Altındaş, 2008).

2. Angiogenesis: Yara iyileşmesinin proliferatif fazının gözle görülen önemli bir unsurudur. İyileşen bir yarada, yeni damar oluşumuyla hızla çoğalan hücrelere oksijen ve gıda desteği sağlanır. Yara alanlarındaki yeni damar oluşumu dikkatle düzenlenmiş bir şablonu izler. Yara iyileşmesinin proliferatif fazında da yeni kapiller oluşumu, yaralanmamış normal dokudaki kapiller yoğunluğunun 3 katı olana kadar devam eder. Yara iyileşmesinin maturasyon fazında pek çok kapiller damar kaybolur ve geride

normal veya normalin biraz üstünde bir damar ağı kalır. Damarların bu şekilde çok düzenli artması ve regresyonu memelilerde sadece birkaç fizyolojik durumda gözlemlenir. Örneğin yara iyileşmesinde, uterus endometriyumunun periodik değişikliğinde ve ovaryumun foliküler değişikliğinde, memenin laktasyon döneminde benzer damar artışı görülür. Bu özellik, düzensiz kapiller artışı gösteren malign tümör, retinopati, psoriasis gibi patolojik hastalıklarla tam bir zıtlık gösterir. Yara içindeki yeni damar oluşumu diğer dokularda olduğu gibi pek çok faktörle bağlantılıdır. Büyüme faktörleri, hücreler arası ve hücre ekstrasellüler matriks etkileşimi, proteazların aktivasyonu yeni damar oluşumunu etkiler. Hem yara iyileşmesi gibi fizyolojik angiogenezisin, hem de malign tümör gibi patolojik angiogenesisin, angiogenetik stimulusun pozitif ve negatif mediatörler arasındaki dengeye bağlı olduğuna inanılmaktadır (Altındaş, 2008).

3. Kollajen sentezi: İnflamatuar reaksiyondan sonra oval nükleuslu iğ şeklindeki fibroblastlar yara alanında hızla artar. Kollajen molekülü sentez ve sekresyonu bu hücrelerden olur. Neovaskularizasyon endotel hücrelerinin yaraya doğru göçüne neden olur. Bu hücrelerde potansiyel olarak plasminojen aktivatörü vardır. Fibroblastlar yaralı alana ilerler, yoğun fibrinolizis görülür, bununla fibrin ağı parçalanır ve kollajen depolanma imkânı doğar. Dermisin rejenerasyonunda tip 1 ve tip 3 kollajen rol alır. Tip II kollajen kırıldakta bulunur. Aselüler, fibrinden zengin skar dokusu Tip I kollajen moleküllerinden oluşmuş fibrilleri içerir. Tip 3 kollajen ve prokollajen normal yara iyileşmesinin erken fazında, genellikle ilk 24-48 saatte bulunmuştur. 72 saat sonra yarada matür fibroblastlarla birlikte tipi kollejende hızlı bir artış olur (Altındaş, 2008).

4. Fibroplazi: Yara iyileşmesinin son fazında nedbe oluşumu vardır. Bu süreçte gevşek örgülü ve çok fazla hücre içeren granülasyon dokusu yavaş yavaş kollejenden zengin daha az vasküler doku içeren ekstra sellüler matrikse dönüşür. Kapiller çapta ve yoğunlukta sürekli bir azalma gözlenir. Yara bölgesindeki gelişmiş kollejen lifleri normal deridekine benzer bir düzene geçer. Ancak birçok hastada haftalar, aylar sonra kollejen lif organizasyonu, normal çevre doku konsantrasyonu ve oriyantasyonuna ve lif kalınlığına ulaşacaktır. Yara mikroskopik düzeyde izlendiğinde, yara yüzeyindeki izler kaybolursa bile nedbeleri ayırtetmek mümkündür. Nedbe oluşumu klinikte yara kontraksiyonuyla birlikte görülür. Bu süreç bağ dokusu içindeki hücresel unsurlar

tarafından başlatılır. Hem fibroblastlar hem de daha spesifik myofibroblastlar kontraktilemanlardır (Altındaş, 2008).

d) Remodelling fazı (olgunlaşma evresi, 6-14 gün): Bu dönem yeniden şekillenme ve olgunlaşma dönemidir. Bu fazda, akut ve kronik inflamatuvar hücreler yavaş yavaş azalır, anjiogenez sonlanır ve fibroplazi biter. Yaralanmadan sonraki iki ile üçüncü hafta arasında başlar, ortalama bir yıl kadar devam eder. Yaralanmanın ilk haftasında sentezlenen kollajen, remodelizasyon fazında yerini daha çok stabil örgü halindeki kollajene bırakır. Lifler arasındaki kovalent bağlar artarak stabilizasyon sağlanır. Başlangıçta rastgele dizilmiş olan kollajen lifleri, kademeli olarak mekanik güçlerin etkisiyle organize olurlar. Maturasyon evresinde kollajen sentezi devam etmekle birlikte, yıkımı da başladığı için net kollajen miktarında artış olmaz. Kollajen lifleri, mekanik kuvvetlerin yarattığı stres hattı boyunca dizilime uğrar ve yarada daha fazla gerilim kuvveti meydana gelir. Yaranın direnç kuvveti kollajen miktarından öte, dizilimine bağlı olarak artar. Kollajen yıkımı kollajenaz enzimi tarafından yapılır. Kollajenaz çinko içeren metalloproteaz bir enzimdir; matur kollajenin a- heliks zincirleri arasına girerek yıkımı gerçekleştirir. Diğer proteazlar da kollajen yıkımında görev alırken, tip I, II, III kollajeni yıkan major enzim kollajenazdır. Maturasyon evresinde depolanan yeni kollajen lifleri stabil çapraz bağlar kurarak kalıcı hale gelirler. Kollajen çapraz bağları yaraya direnç ve bütünlük kazandırır. Komşu kollajen lifleri arasında da çapraz bağlar oluşur ve 3 boyutlu triple heliks yapısını kazanır. Maturasyon evresinde diğer değişiklikler, interselüler matris moleküllerinde olur. Hyaluronik asit, kondroidin-4-sülfat gibi GAG'ların ve proteoglikanların miktarı dermiste bulunan normal düzeylerine iner; dokuların su içeriği kademeli olarak azalır normale döner. Kollajen kalınlaşır ve yoğunlaşır; kan damarları giderek konstrükte olup kaybolur (Altındaş, 2001; Öcal, 2012). Remodelling fazı yara kapandıktan sonra aylarca devam edebilir (Jeffcoate ve ark., 2004).

2.1.2.3. Yara iyileşmesini değerlendirmede hayvan modeli

Yara iyileşme süreci heterojen bir yapıya sahiptir. Birçok faktörün etkin olduğu bu sürece ilişkin araştırmalarda karmaşıklığı ortadan kaldırarak adım adım bu süreci incelemek ve uygun sonuçları elde etmek için modellerin kullanılması kaçınılmazdır.

Deneysel modellerin oluşturulması bir ürün ya da maddenin bu sürece etkisini ve klinik kullanımda etkinliğini saptayabilmek amacıyla da oldukça gereklidir. İlaçların keşfi, toksik maddelerin saptanmasının ötesinde modeller farmakokinetik parametreleri tanımlamak, klinik endikasyonları, uygun formülasyonları saptamak içinde kullanılır (Gottrup ve ark., 2000).

Deneysel hayvan modeli kalıtsal, doğal kazanılmış veya tetiklenmiş patolojik süreçlerde, bir veya daha çok boyutta insana en yakın benzerliği gösterecek yaşayan organizma olarak tanımlanır. Bu organizmalar tek hücrelilerden şempanzelere kadar farklı bir yelpazede olabilir. Model oluşturulurken bazı ölçütler sorgulanmalıdır. Bu ölçütler lezyonun tam olarak yaratılabilmesi, birçok araştırmanın yapılabilmesi, çok sayıda biyopsi alınabilmesi, deney dışı bırakılabilmesi, hayvan aktivitesi ile uyumluluk gösterebilmesi, uğraşmada zorluk çıkarmaması, kullanılabilir sonuçlara ulaşacak zamana imkân sağlaması ve birden çok türe ulaşılabilmesi olarak sıralanabilir. Uygun hayvan modeli seçilen yaranın etyopatogenezini yansıtmalı ve klinik duruma uygun bir benzerlik sergilemelidir (Gottrup ve ark., 2000; Ramos ve ark., 2008).

Yara iyileşmesinde hayvan modelleri seçilirken sıçanların kullanımı oldukça yaygındır. Ancak bu durum avantajlar kadar dezavantajlara da sahiptir. Deri morfolojisindeki farklılıklara bağlı olarak sıçanlarda yara iyileşmesi, insan derisindeki iyileşme özelliği ile tam benzerlik göstermez. Yara kontraksiyonu sıçanlarda Panniculus Carnosus kası ve endojen vitamin C kaynağı nedeniyle daha hızlı iken, insanlarda epitelizasyon daha hızlıdır. Avantajları arasında uzun yıllardır araştırmalarda kullanıldığı için çok iyi bilinen bir model olması, lezyon oluşturmak için uygun alan büyüklüğüne sahip olması ve kolayca denetlenebilir modeller olması sayılabilir. Yapılan birçok araştırmada sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen yara modellerinde en sık lokalizasyonu sırttır. Bunun nedeni yüzey genişliği olarak açıklanabilir. Wistar Albino cinsi sıçan kolay üreme, soy devamlılığı sağlama ve ağırlık olarak en büyük deney sıçanı olma özellikleri ile yara iyileşmesi modellerinde en sık kullanılan cinstir. Cinsiyet seçiminde androjenin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri bilinse de yapılan çalışmaların çoğunluğunda erkek sıçan kullanılmaktadır. Yara iyileşmesi modellerinde önerilen sıçan ağırlıkları yara iyileşmesine obezitenin olumsuz etkileri olması sebebi ile 150-299 g arasındadır. 3-6 aylık sıçanlar insanlarda genç populasyon ile

bağdaştırılmaktadır. Eđer çalışmalarda özel yaş sınırlaması gerektiren parametreler yok ise genç sıçanlar önerilmektedir. Anestezi uygulamasında maliyet, uyuma süresi ve yara iyileşmesine olumsuz etkilerinin olmaması dikkate alınmalıdır ve bu nedenlerden ötürü en sık Na-pentobarbital, ketamin ve xylazin kullanılmaktadır (Dorsett-Martin, 2004).

2.2. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi

Bitkisel tedavi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, iyi kültürel kabul edilebilirliği, insan bedeniyle iyi uyumu ve düşük yan etkisiyle, hala, dünya nüfusunun % 75-80’i kadarının başlıca dayanak noktasıdır (Kamboj, 2000).

Türkiye coğrafi konumu, iklim ve bitki çeşitliliği, tarımsal potansiyeli, geniş yüzölçümü sayesinde tıbbi ve aromatik bitkiler ticaretinde önde gelen ülkelerden biridir. Türkiye’nin bu önemi gelişmiş ülkelerdeki yerleşmiş bitkisel ilaç, bitki kimyasalları, gıda ve katkı maddeleri, kozmetik ve parfümeri sanayilerinin girdisini oluşturan pek çok bitkisel ürünü veren bitkilerin ülkemiz florasında bulunmasından kaynaklanmaktadır (Bayram ve ark., 2010).

Türkiye’de yaklaşık 11 000 bitki türü olduğu bilinmektedir ve bunların yaklaşık üçte biri Türkiye’ye özgü (endemik) türlerdir (Atik ve ark., 2010).

Türkiye’de tıbbi olarak kullanılan bitkilerin sayısı kesin olarak bilinmemekle birlikte, 500 civarında olduğu tahmin edilmekte; yaklaşık 200 tıbbi ve aromatik bitkinin ihraç potansiyelinin olduğu belirtilmektedir (Aydın, 2004; Baytop, 1999; Ekim ve ark., 2000).

Anadolu’da tarih öncesi dönemden başlayarak Mezopotamya, eski Mısır, Hitit, Yunan, Roma, Selçuklu ve Osmanlı dönemlerinde bitkisel ilaçlar kullanılmıştır. Cumhuriyet Dönemi’nde de halk tıbbı (tıbbî folklor) araştırmaları yapılmıştır. Anadolu’da Yontma Taş Devri’nden beri insanların yaşadığı ve yaklaşık 50.000 yıldan beri bitkilerden çeşitli amaçlarla yararlandığı bilinmektedir (Özbek, 2005).

Türkiye’nin sahip olduğu geniş flora sayesinde, Türkiye’de ağrı tedavisinden kansere, gastrointestinal hastalıklardan jinekolojik rahatsızlıklara, romatizmal

hastalıklardan dermal rahatsızlıklara kadar tıbbın hemen hemen her alanında halkın bitkisel ürün kullandığı bilinir.

Doğu Anadolu, Türkiye'nin en geniş coğrafi bölgesidir. Bölge kıyı sıradağları tarafından çevrelendiği için deniz esintilerinin ılıman etkisinden izoledir. İşte bu sebepten kışlar her zaman soğuk ve uzun geçer ve aylarca süren kar yağışları meydana gelir. Çok kısa ve yağışlı bir ilkbaharın ardından sıcak ve kurak bir yaz gelir (Tabata ve ark., 1994).

Doğu Anadolu'da yaşayan insanlar genellikle, yaygın ve küçük rahatsızlıkların (örneğin gastrointestinal rahatsızlıklar, soğuk algınlığı, grip, öksürük ve diğer solunum problemleri, romatizmal ağrı, böbrek taşı, hemoroit, göz hastalıkları vs.) ve küçük cilt problemlerinin tedavisinde bitkisel ilaçlar kullanırlar (Tabata ve ark., 1994).

Türkiye'de değişik familyalardan değişik türde bitkiler medikal amaçlı kullanılmaktadır ve bunlardan biri de *Asteraceae* familyasından olan *Centaurea* cinsidir.

2.2.1. Asteraceae familyası ve Centaurea cinsi

Centaurea cinsinin taksonomideki yeri (Cronquist, 1968);

- Kingdom (Alem)→Plantae (Bitkiler)
- Phylum (Şube)→Magnoliophyta (Kapalı Tohumlular)
- Class (Sınıf)→Magnoliopsida (Çift Çenekliler)
- Order (Takım)→Asterales
- Family (Familya)→Asteraceae (Papatyagiller)
- Genus (Cins)→Centaurea L.
- Species (Tür)→Centaurea pterocaula Trautv.

Centaurea, *Asteraceae* familyasının en geniş cinsidir (Zengin ve ark., 2010).

Türkiye, ikliminin ılıman olması, üç floristik bölgesinin ortasında bulunması ve yükselti farklarının fazla olması gibi faktörlere bağlı olarak zengin bir bitki biyoçeşitliliğine sahiptir. Türkiye'de yayılış gösteren bitki türlerinin sayısının Avrupa

kıtasının tamamında yayılış gösteren bitki türlerinin sayısına çok yakın olduğu ve bu bitki türlerinin büyük kısmının da endemik olduğu belirtilmektedir (Erik ve Tarıkahya, 2004). Türkiye florasında 63 familyaya ait yaklaşık 3000 endemik bitki türü bulunmaktadır ve Türkiye florasının endemizm oranı yaklaşık %34 civarındadır (Kaya ve Aksakal, 2005).

Ülkemizde yaklaşık 1186 tür içeren *Asteraceae* familyası Türkiye florasının en fazla tür ihtiva eden familyası olup, dünyada yaklaşık 1535 cins ve 23000 tür ile tohumlu bitkilerin en geniş familyalarındandır (Uysal, 2006). Familyanın bu özelliği türlerin ekolojik hoşgörülerinin yüksek olması ve tohumlarının kolayca dağılmasına bağlı olarak oldukça geniş sahalara yayılmasından kaynaklanmaktadır. Bu familyadaki bitkiler, tek, iki veya çok yıllık, otsu, çalimsı, tırmanıcı veya nadiren ağaçsı bitkilerdir. Papatyagiller olarak bilinen *Asteraceae* familyası ismini yıldız şeklinde çiçekleri bulunan bir cins olan *Aster* türünden alır. Ayrıca bu familya yaklaşık 430 endemik türü ile ülkemizde en fazla endemik tür ihtiva eden familya konumundadır (Seçmen, 1996). Bu familyaya ait *Centaurea* cinsi dünya üzerinde yaklaşık 500 türle, Türkiye’de ise yaklaşık 179 türle temsil edilir ve bunun yaklaşık 111 tanesi endemiktir (Wagenitz, 1975). *Centaurea* bu sayı ile *Astragalus* ve *Verbascum*’dan sonra en fazla endemik tür içeren üçüncü cins konumundadır ve bu durum bitkinin gen merkezinin Türkiye (özellikle doğu ve güneydoğu bölgesi) olduğunun bir göstergesidir (Uzunhisarcıklı ve ark., 2005). Bu cinsteki bitkiler, tek, iki veya çok yıllık otsu, nadiren dikenli, dallanan, çok sık rastlanan sapsız salgı tüylü, nadiren tüysüz, çok hücreli tüyler skabrozdan hirsuta kadar veya tomentoz, herdem yeşil yapraklı daha geniş yarı çalılar veya küçük çalılardır. Bitkinin toprak üstü kısımları peygamber çiçeği, zerdali diken, çoban kaldırın, timur diken, boğa diken gibi isimlerle anılmaktadır (Baytop, 1999).

2.2.2. *Centaurea pterocaula* Trautv.

Centaurea pterocaula Trautv. bitkisi çok yıllık, boyu 2 m’ye varabilen, sarı çiçekli bir bitkidir. Bu bitki, Türkiye’de ‘Çoruşbozan’ olarak isimlendirilir ve bitki yaprakları toz haline getirilerek haricen yara iyileşmesinde kullanılır (Altundag ve Ozturk, 2011; Tabata ve ark., 1994).

Centaurea pterocaula Trautv. Van/Çatak bölgesinde yöresel olarak ‘Tahliş’ adıyla bilinir. Bitkinin toprak üstü kısımları mayıs-ağustos dönemlerinde toplanarak kurutulur, dövülerek toz haline getirilir ve özellikle hayvanların iltihaplı yaralarını tedavi etmede kullanılır (Mükemre, 2013).



Şekil 4: *Centaurea pterocaula* Trautv.

2.2.3. *Centaurea* türlerinin halk tıbbında kullanımı

Centaurea cinsine ait birçok tür uzun zamandan beri geleneksel tıpta kullanılmış ve hala çok sayıda tür Anadolu’da halk hekimliğinde kullanılmaktadır. *Centaurea* türleri halk tababetinde tek başına veya diğer bitkilerle birlikte antidiyabetik, antidiyareik, antiromatizmal, antiinflamatuvar, kolagog, koleretik, dijestif, stomahik, diüretik, adet söktürücü, astrenjan, hipotansif, antipiretik, sitotoksik, antibakteriyel amaçla kullanılmaktadır (Barrero ve ark., 1997; Baytop, 1999; Orallo ve ark., 1998). Örneğin, *C. drabifolia*, *C. pulchella* ve *C. solstitialis* abse, hemoroid ve soğuk algınlığı tedavisinde, *C. aspera* kan şekerini düşürücü, *C. behen* sarılık tedavisinde ve afrodisyak olarak, *C. calcitrapa* diüretik, temizleyici, tonik etkili ve sarılık ile soğuk algınlığı tedavisinde, *C. cyanus* ise diüretik, kan durdurucu olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, *C. acaulis*, *C. centaurium*, *C. cyanus*, *C. monantha*, *C. nigra*, *C. Salonitana* ve *C. scabiosa* anti-kanser ve anti-tümör özelliklere sahiptir (Grieve, 1977; Sezik ve ark., 2001).

Ayrıca batı ve Güneybatı Anadolu’ da yaygın olan *C. cyanus* türünün kurutulmuş çiçekleri halk arasında % 5’lik infüzyonları halinde ishal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı ve göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır. Doğu Anadolu’ da yetişen *C. behen* ak behmen ve zerdali dikenini olarak bilinmekte ve çiçekleri mideyi ve adet getirici olarak kullanılmaktadır. Kuzeybatı Anadolu’ da yetişen ve çoban kaldıran, Timur dikenini olarak bilinen *C. calcitrapa*’nın % 2-6’lik infüzyonları dahilen ateş düşürücü olarak, çayır peygamberi ismiyle bilinen ve Kuzeydoğu Anadolu’ da yaygın olarak yetişen *C. jacea* ateş düşürücü, adet getirici, kabız yapıcı ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Eğirdir (Isparta) yöresinde geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin saptanmasına yönelik yapılan bir araştırmada, *C. iberica*’nın mide ağrılarına ve böcek ve yılan sokmalarına karşı kullanıldığı saptanmıştır (Erol ve Tuzlacı, 1997).

Çin geleneksel tababetinde *C. uniflora* ateş tedavisinde ve zehirlenmelere karşı kullanılmaktadır. Ayrıca bitkinin etil asetatlı ekstresinin membran lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve antiaterosklerotik etkilerinin olduğu da bilinmektedir (Wei ve ark., 1997).

C. chilensis bitkisinin sulu ekstresi halk arasında antipiretik ve antiromatizmal olarak kullanılmaktadır (Negrete ve ark., 1984; Sepulveda ve ark., 1994).

İspanya’ da *C. aspera*, *C. seridis var. maritima*, *C. melitensis* gibi pek çok *Centaurea* türü infüzyon halinde halk arasında hipoglisemiyen olarak kullanılmaktadır. (Chucla ve ark., 1988).

C. melitensis acı lezzetinden dolayı halk arasında dijestif ve tonik olarak kullanılmaktadır. Diüretik ve hipoglisemiyen etkileri de bulunmaktadır (Kamanzi ve ark., 1983).

İspanya’nın Barros bölgesinde *C. ornata* halk arasında depüratif, kolagog ve antiromatizmal amaçla kullanılmaktadır. Bitkinin toprak üstü kısımları Portekiz’ de hipoglisemiyen, toprak altı kısımlarından hazırlanan ekstreler ise antispazmotik amaçla kullanılmaktadır. (Bastos ve ark., 1994; Vazquez ve ark., 1997).

C. pallescens Mısır'da, acı lezzetinden dolayı stomahik, dijestif ve diüretik olarak kullanılmaktadır (Ali ve ark., 1987). Mısır halk tababetinde yer alan diğer bir *Centaurea* türü olan *C. sinaica* sitostatik, diüretik, antipiretik, antimalaryal, astrenjan, fitotoksik, antineoplastik, allerjenik, stomaşik, tonik ve emanogog olarak bilinmektedir (Al-Easa ve ark., 1992; Arif ve ark., 2004).

Doğu Anadolu'nun Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır, Van ve Bitlis illerinde *Centaurea* cinsinin 3 üyesi medikal amaçlı kullanılmaktadır (Sezik ve ark., 1997; Tabata ve ark., 1994).

Tablo 2: Doğu Anadolu'da (Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır, Van ve Bitlis) yara iyileşmesi amaçlı kullanılan *Centaurea* türleri (Sezik ve ark., 1997'den derlenmiştir.)

| Tür | Yerel Adı | Kullanılan Kısım | Kullanım Yeri ve Uygulaması |
|-------------------------------------|-------------|------------------|---|
| <i>Centaurea balsamita</i> Lam. | Kılıçotu | Yaprak | Çıban iltihaplanması, haricen |
| <i>Centaurea iberica</i> Trev. | Çakırdikeni | Yaprak | Yara iyileşmesi, haricen |
| <i>Centaurea pterocaula</i> Trautv. | Çoruşbozan | Yaprak | Yara iyileşmesi, haricen |
| <i>Centaurea virginata</i> Lam. | Şaladir | Yeşil Kısım | Yara iyileşmesi, kül+yağ karışımı(merhem) |

Türkiye' de medikal amaçlı kullanılan *Centaurea* türlerinden biri de çalışmaya konu olan *Centaurea pterocaula* Trautv.'dur.

2.2.4. Yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler ve bitkisel ekstraler

Yara iyileşmesi ve dokuların oksidatif hasardan korunması için antioksidan içeren bileşiklerin topikal uygulanmasının faydalı olacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2007).

Dünya sağlık örgütü (WHO) hasta olan insan populasyonunun yaklaşık %80'nin bitkilere dayalı ilaçları kullandığını tahmin etmektedir. Bazı bitkiler taze yaraların tedavisinde kullanılırken diğerleri kronikleşmiş yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (Khalil ve ark., 2007).

Yara iyileşmesinin koagülasyon, inflamasyon, kollagen yapımı, epitel oluşumu gibi çeşitli aşamalarına etki eden tıbbi bitkiler bilimsel literatürde yerini almıştır. İsrail'de bulunan *Ajuga* türünün hipoglisemik, anti-bakteriyel etki gösterdiği yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. *İnula* türü ise Filistin, İsrail ve İtalya'da enfeksiyon ve deri hastalıklarıyla yara iyileşmesinde antifungal ve anti inflamatuvar olarak kullanılmaktadır (Abu-Al-Basal, 2001).

Sıcak ve nemli iklimlerde kolaylıkla yetişen ve tropik bitki olan *Aloe vera* uzun yıllardan beri yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli formlarında kullanılan *A. vera*'nın 1. ve 2. yanıkların tedavi süresini kısalttığı, iyileşme ve epitel oluşum hızını artırdığı belirlenmiştir. *A. vera* jel ekstresinin yanık dokularda vaskularizasyonu sağladığı bildirilmiştir. *A. vera* içerdiği acemanan (mannoz 6-fosfat) ile fibroblastları uyarak kollagen sentezini ve epitelizasyonu artırmakta, anti-inflamatuvar, anti mikrobiyal ve nemlendirici etki yapmaktadır. *A.vera* ürünlerinin (krem, vazelin) topikal kullanımının güvenli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup herhangi bir ciddi yan etkiye rastlanılmamıştır (Maenthaisong ve ark., 2007).

Bazı *A.vera* ekstralarının anti-inflamatuvar, antikanser, antioksidant, anti-diyabetik ve makrofaj aktivitesini artırıcı özellik gösterdiği bilinmektedir. Oral ülserle sahip hayvanlarla yapılan çalışmalar *A.vera* bitkisine ait polisakkaritlerin doğal bağışıklığa katkıda bulunduğunu ve oksidatif hasarı baskıladığını ortaya koymuştur. Yu ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada *A.vera* polisakkaritlerinin belirgin bir şekilde

plazmadaki süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesini artırdığı ve malondialdehit (MDA) düzeylerini azaltıldığı gösterilmiştir.

Crockett ve arkadaşları ise *Hypericum empetrifolium* bitkisinin fitokimyasal içeriklerini araştırmışlar ve Türkiye’de endemik olan bu türün açıl floroglucinol türevleriyle in vitro anti-inflamatuar aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir. *Hypericum* cinsine ait bazı türlerin de sitotoksik, antibakteriyel ve antioksidan biyoaktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir. *Hypericum* türleri antihelmintik ve diüretik olarak ayrıca yara iyileşmesini hızlandırmak için dışarıdan yıkamak suretiyle kullanılmaktadır.

Devi ve arkadaşları (2007) gastrik ülser oluşturulmuş ratlara uygulanan *Terminalia arjuna* ekstresinin ülser yarasının iyileşmesinde etkili olduğunu gözlemişlerdir. *T. arjuna* gastrik sistemi koruyucu ajan olarak görev yapmaktadır. Ekstre bu işlevini serbest radikalleri süpürmek suretiyle hücreleri koruyarak gerçekleştirmektedir.

Sumitra ve arkadaşları (2005) *Butea monosperma*’nın atlarda deri yaraları üzerinde iyileştirici etkisini incelemişlerdir. Bitkiden elde edilen ekstre yara bölgesinde sadece hücresel proliferasyon ve kollagen sentezini değil, bunun yanı sıra DNA, total protein ve total kollagen içeriğini de artırmıştır. *B. monosperma* ekstresinin topikal uygulaması epitel oluşumu ve yara kontraksiyonunu hızlandırdığı histopatolojik incelemelerle tespit edilmiştir. Uygulama yapılan yaralarda DNA içeriğindeki artış hücresel hiperplazi olduğunu işaret etmektedir. Bununla paralel olarak total protein içeriğindeki artış granülasyon dokusunda matriks proteinlerinin aktif sentezi ve birikimi olduğunu göstermektedir. *B. monosperma* bitkisi kollagen sentezi ve birikimini artırmaktadır. *B. monosperma* uygulanan yaralarda hekzoamin ve üronikasidin de artış gösterdiği belirlenmiştir. Bir çok tıbbi bitkide olduğu gibi *B. monosperma*’nın da belirgin antioksidan kapasiteye sahip olduğu ve oksidatif hasarı engelleyerek yara iyileşmesini de teşvik ettiği belirlenmiştir.

Onosma (emzik otu) cinsine ait bazı türler (Örn: *Onosma orgentatum*) Türkiye’de yara iyileşmesi ve yanıklar için kullanılmaktadır. Bu bitkilerin köklerinden N-hekzan diklorometan ile elde edilen ekstrenin insan embriyosundaki amniyon kılıfı fibroblastların büyümesini uyarıp uyarmadığı araştırılmıştır. Bitki köklerinde mevcut

olan shikanin derivatının yara iyileşmesinde etkili olabileceği bulunmuştur (Ozgen ve ark., 2006).

Hindistan'da *Embelia* cinsinin bazı türlerinde bitkinin tamamı romatizma ve ateş gibi rahatsızlıkların giderilmesinde anti-inflamatuar olarak kullanılmaktadır. Meyvesi tümör tedavisinde, tohumları antibiyotik antihelmintik olarak kullanılır, yaprakları ise deri yaralanmalarında kullanılmaktadır. *Embelia* türlerinin yapraklarından ekstre edilen embelin etkisini kollagen liflerin arasında meydana gelen çapraz bağların oluşumunu artırarak göstermektedirler. Kollagen içeriğindeki artışa bağlı olarak yeni oluşan doku sağlamlığı da artmaktadır (Özkorkmaz ve Özay, 2009).

Kumara Swamy ve arkadaşları (2007) ratlarla yapmış olduğu çalışmada Embelin uygulanan yaralarda epitelizasyon periyodunun azaldığı ve yara kontraksiyonun arttığı gözlemlenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Deney hayvanları

Bu çalışmada ortalama 150-250 gram ağırlığında, 56 adet erkek Wistar-Albino ırkı sıçan kullanıldı. Y.Y.Ü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli izin (Karar sayısı:2013/294) alındıktan sonra Y.Y.Ü Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen hayvanlar, yine aynı yerde deney süresince 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ışıklandırılması olan, ısı (22 ± 2 °C) ve nemi (%45-50) otomatik olarak ayarlanmış odalarda barındırılarak, şehir şebeke suyu ve standart pelet yem (Van Yem Fabrikası) ile beslendi; yem ve su alımı serbest bırakıldı.

3.1.2. Kimyasal gereçler

Bu çalışmada kullanılan metanol, N-hekzan ve etil asetat Sigma-Aldrich'den, vazelin Akkimya'dan, Polividon-İyot (Batticon®) Adeka'dan, ketamin hidroklorid (Alfamine® %10) Ege Vet'ten, Madecassol Bayer'den temin edilmiştir.

3.1.3. Cihazlar

Bu çalışmada cihaz olarak rotavapor (Heidolph Laborota 4001 digital), soxhlet ekstraktörü (Elektromag 6MX25, Turkey), etüv (Binder ED 53), bitki öğütücü (Lavion), dijital hassas terazi (Kern, Almanya), buzdolabı (Profilo, Almanya), distile su cihazı (Şimşek Laborteknik SS-200, Türkiye), rat kıllarına uygun tıraş makinesi (Remington) ve fotoğraf makinesi (Sony® Cyber-shot-DSC T99) kullanıldı.

3.1.4. Diğer gereçler

Çalışmada kullanılan diğer malzemeler biyopsi punch (Huot instrument, LLC), asetat kağıdı (Valley), cam malzemeler (beher, balon joje, mezür, huni), süzgeç kağıdı, nonsteril eldiven ve insülin enjektörüdür (Hayat).

3.1.5. Bitki materyali

Centaurea pterocaula Trautv. bitkisi 2013 yılı Ağustos ayında 2200 m. rakımlı Van İli, Çatak İlçesi, Konalga Köyü'ne bağlı Tanrıverdi mezarında bulunan stepten (GPS değerleri: 37° 50' 992" N, 43° 09' 828" E) toplanarak, Doç. Dr. Fevzi ÖZGÖKÇE (Y.Y.Ü Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü) tarafından identifiye edildi. Örnekler Y.Y.Ü Herbaryum'unda (Herbaryum no: 163783) kurutulmuş muhafaza edildi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Bitki ekstraktlarının hazırlanması

Kurutulan *Centaurea pterocaula Trautv.* yaprakları, öğütücü yardımıyla ince toz haline getirildi. Toz haline getirilmiş bitki örneklerinden her ekstre için 25 g. alınarak distile su, metanol, N-hekzan ve etil asetat ile her çözücüden 500 ml. olmak şartıyla 24 saat soxhlet cihazında ekstraksiyona tabi tutuldu. Ekstraksiyon sonrası çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı. İçinde ekstre olan balonların ağırlıkları ve balonların daraları tartılıp aradaki fark alınarak ekstraktların ağırlıkları bulundu. Elde edilen ekstraktlar 35'er g. vazelinle homojenize oluncaya kadar karıştırılıp 4 adet pomad formunda ürün elde edildi.

3.2.2. Deney grupları

56 adet rat her grupta 8 adet hayvan olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Bu gruplardan dördü farklı ekstraktların uygulandığı, üçü ise kontrol grupları olarak aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

1. Metanol ekstre grubu: Çalışma boyunca, bu gruptaki sıçanların sırtındaki yara bölgesine yaklaşık 0,5 g. *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yaprak kısmının metanol ekstresi ile hazırlanan pomad 12 gün boyunca uygulanmıştır.

2. Etil asetat ekstre grubu: Çalışma boyunca, bu gruptaki sıçanların sırtındaki yara bölgesine yaklaşık 0,5 g. *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yaprak kısmının etil asetat ekstresi ile hazırlanan pomad 12 gün boyunca uygulanmıştır.

3. N-hekzan ekstre grubu: Çalışma boyunca, bu gruptaki sıçanların sırtındaki yara bölgesine yaklaşık 0,5 g. *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yaprak kısmının N-hekzan ekstresi ile hazırlanan pomad 12 gün boyunca uygulanmıştır.

4. Distile su ekstre grubu: Çalışma boyunca, bu gruptaki sıçanların sırtındaki yara bölgesine yaklaşık 0,5 g. *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yaprak kısmının distile su ekstresi ile hazırlanan pomad 12 gün boyunca uygulanmıştır.

5. Taşıt (Vazelin) grubu: Çalışmada hazırlanan 4 farklı ekstrenin yara bölgesine uygulanmasını kolaylaştırmak için bu ekstreler vazelin ile pomad formuna getirilmiştir. Pomad formunda hazırlanan bu ekstrelerde taşıt maddenin yara üzerine etkisini değerlendirmek için bu gruptaki hayvanların sırtındaki yara bölgesine çalışma boyunca her gün sadece 0,5 g. vazelin uygulanmıştır.

6. Referans grubu: Bu gruptaki sıçanların sırtındaki yara bölgesine referans ilaç olarak her gün sadece 0,5 g. Madecassol® uygulanmıştır. Referans ilaç olarak bu merhem seçilmesinin sebebi etken madde olarak bitki ekstresi içermesidir. Çünkü bu merhem 1 g.'ında 10 mg *Centella asiatica* bitkisinin titre edilmiş ekstresi bulunmaktadır.

7. Kontrol (Serum fizyolojik) grubu: Bu gruptaki hayvanların sırtındaki yara bölgesine de çalışma boyunca her gün sadece 0,1 ml serum fizyolojik uygulanmıştır.

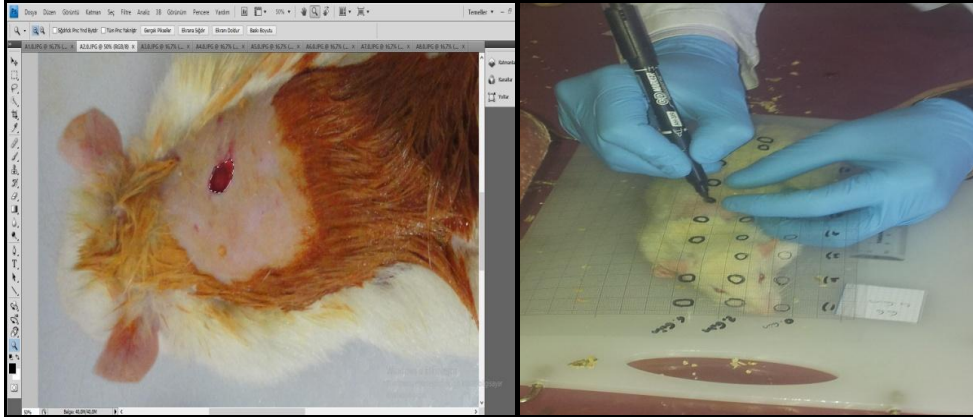
3.2.3. Yara oluşturulması ve takibi

Gruplara ayrılan hayvanlara 50 mg/kg dozunda %10 Ketamin HCl intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Anestezi derinliği parmak kıstırma testiyle doğrulandı. Anestezi sonrası hayvanların sırt kılları elektrikli tıraş makinesiyle tıraş edildi. Tıraş edilen bölgeye Polividon-iyot sürülerek cerrahi işlem bölgesinde sterilizasyon sağlandı. Hayvanların interscapular bölgelerinde 6 mm punch kullanılarak tam kat yaralar oluşturuldu.



Şekil 5: Yara alanının sterilizasyonu **Şekil 6:** Yara oluşturulması

Yaraların oluşturulduğu gün 0. (sıfır) gün kabul edilerek 12 gün boyunca gruplar için hazırlanan pomatlar hayvanların yaralarına topikal olarak uygulandı. Günlük pansuman edilen hayvanların yaraları 0, 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. günlerde bir fotoğraf makinesi yardımıyla görüntüledi ve aynı günler yara izdüşümleri milimetrik asetat kağıtlarına çizildi. Günaşırı görüntülenen yara alanları hem milimetrik kağıtlar hem de görüntüler kullanılarak (Adobe® Photoshop® CS4 programı) mm² cinsinden hesaplandı.



Şekil 7: Yara alanı hesaplamaları

3.2.4. Histopatolojik inceleme

12. günün sonunda sakrifiye edilen hayvanlarda yaranın bulunduğu, yaklaşık 2mm² lik alanı içeren kısımdan bölge traş edilerek, epidermis ve dermisi içeren doku örnekleri %10 tamponlu nötr formole alındı; 24-48 saat tespit edildi. Yıkama ve rutin doku takibinin ardından paraplast ile bloklandı. Bloklardan 6µm kalınlığındaki kesitler alındı. Kesitler Crosmon tarafından modifiye edilen Mallory'nin tiple boyası ile boyandı (Bancroft ve Cook, 1984). Gerekli yerlerin fotoğrafları çekildi.

3.2.5 İstatistik analiz

Üzerinde durulan özellik (yara alanı) için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellik bakımından grup ortalamalarını ve periyotları (0. gün ,..., 12. gün) karşılaştırmada iki faktörlü ve faktörlerden biri tekrarlanan ölçümlü varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben, farklı grupları belirlemede Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programından yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Yara Alanı Ölçümlerine Ait Bulgular

Yara alanı için gruplara ve zamana göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları (ortalama±standart sapma)

Tablo 3: Yara alanı karşılaştırmalı sonuçları

| GÜN | Metanol ekst. grubu | Etil asetat ekst. grubu | N-hekzan ekstr. grubu | Distile su ekst. grubu | Taşıt grubu | Referans grubu | Kontrol grubu |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 0. Gün | ^a 19,63±0 ^A | ^a 19,63±0 ^A | ^a 19,63±0 ^A | ^a 19,63±0 ^A | ^a 19,62±0 ^A | ^a 19,62±0 ^A | ^a 19,63±0 ^A |
| 2. Gün | ^{ab} 16,40±6 ^B | ^{ab} 15,32±6 ^B | ^b 14,99±3 ^B | ^{ab} 15,62±3 ^B | ^a 17,63±2 ^A | ^{ab} 15,04±3 ^B | ^{ab} 16,37±4 ^B |
| 4. Gün | ^a 13,67±12 ^C | ^b 11,39±3 ^C | ^b 9,12±3 ^C | ^a 13,97±4 ^B | ^b 8,96±2 ^B | ^b 9,46±4 ^C | ^b 10,69±3 ^C |
| 6. Gün | ^a 18,69±22 ^{AB} | ^b 9,90±2 ^C | ^c 4,50±2 ^D | ^c 6,25±3 ^C | ^c 3,96±2 ^C | ^c 5,68±3 ^D | ^c 5,61±3 ^D |
| 8. Gün | ^a 11,29±12 ^D | ^b 6,58±4 ^D | ^c 0,00±0 ^E | ^c 2,36±2 ^D | ^c 0,19±1 ^D | ^c 1,43±1 ^E | ^c 2,15±1 ^E |
| 10. Gün | ^a 3,75±3 ^E | ^a 3,11±2 ^E | ^b 0,00±0 ^E | ^b 0,32±1 ^D | ^b 0,00±0 ^D | ^b 0,00±0 ^E | ^{ab} 1,53±1 ^E |
| 12. Gün | ^a 2,53±3 ^E | ^{ab} 1,72±1 ^E | ^b 0,00±0 ^E | ^{ab} 0,00±0 ^D | ^{ab} 0,00±0 ^D | ^{ab} 0,00±0 ^E | ^{ab} 1,10±1 ^E |
| $p_{\text{grup}} = 0.001;$ $p_{\text{zaman}} = 0.001;$ $p_{\text{grup} \times \text{zaman}} = 0.001;$ | | | | | | | |

A, B, C: ↓ Aynı sütunda farklı büyük harfi alan dönemler (gün) arası fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

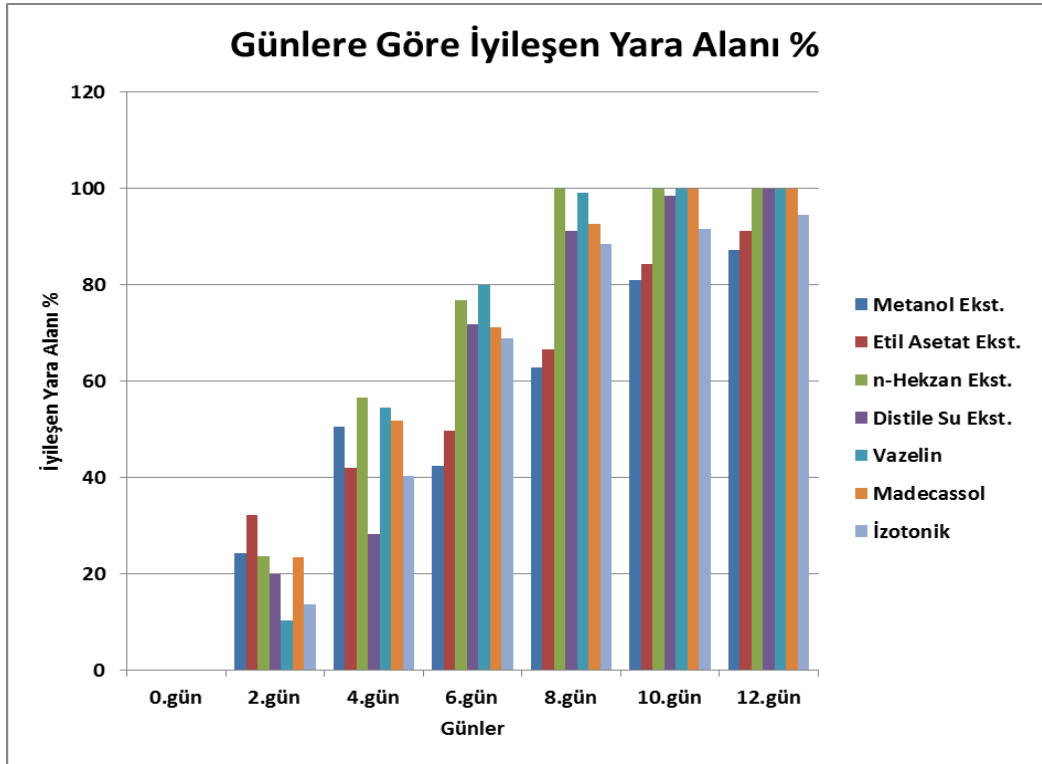
a, b, c: → Aynı satırda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarda, grupları kendi içinde günler arası farklılığa göre değerlendirdiğimizde; bütün gruplarda Metanol ekst. ve etil asetat ekst. grubunda 10. güne kadar, diğer gruplarda ise 8. güne kadar günler arası fark istatistik olarak önemlidir. Ancak belirtilen günlerden sonra günler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur.

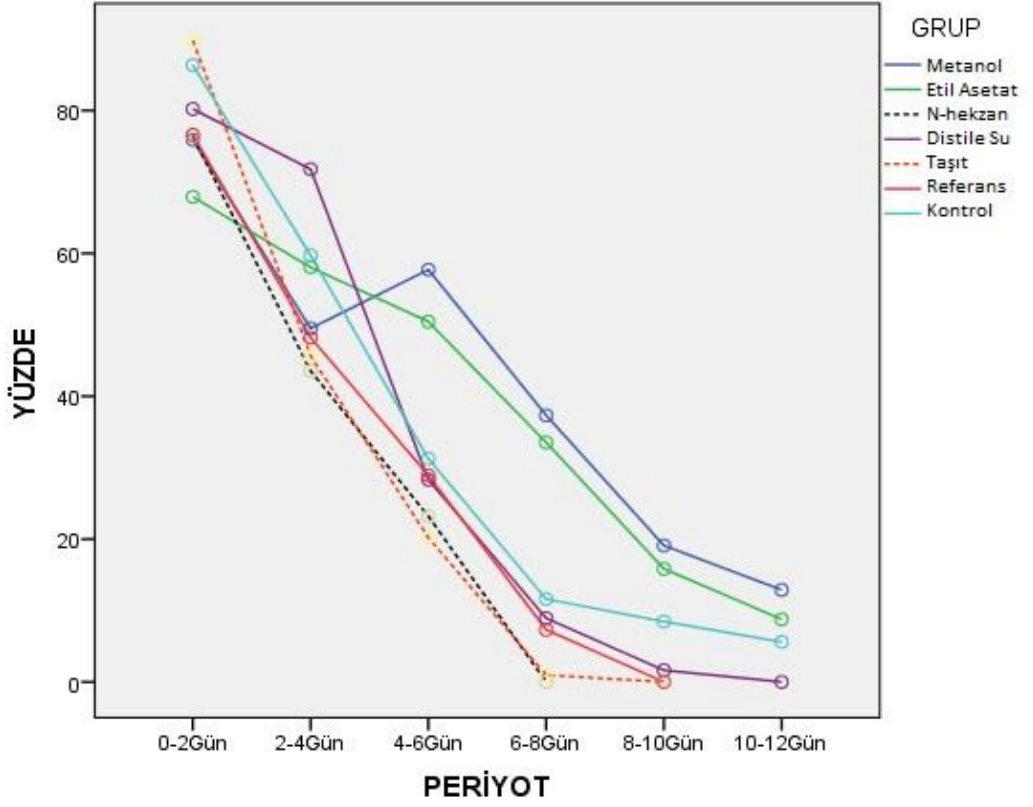
Sonuçları günlere bağlı olarak gruplar arasındaki farka göre değerlendirdiğimizde;

0. günde gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmezken, 2. günde N-hekzan grubu ile taşıt grup arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiş, ancak diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. 4. günde ise metanol grubu ve distile su grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. 6. ve 8. günde metanol grubu ile diğer gruplar arasında ve etil asetat grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. 10. günde metanol grubu ve etil asetat grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, bu iki grup ile diğer gruplar arasında bulunan fark istatistiksel olarak önemlidir. 12. günde ise metanol grubu ile N-hekzan grubu, distile su grubu, taşıt grubu ve referans grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 4: Günlere göre iyileşen yara alanları

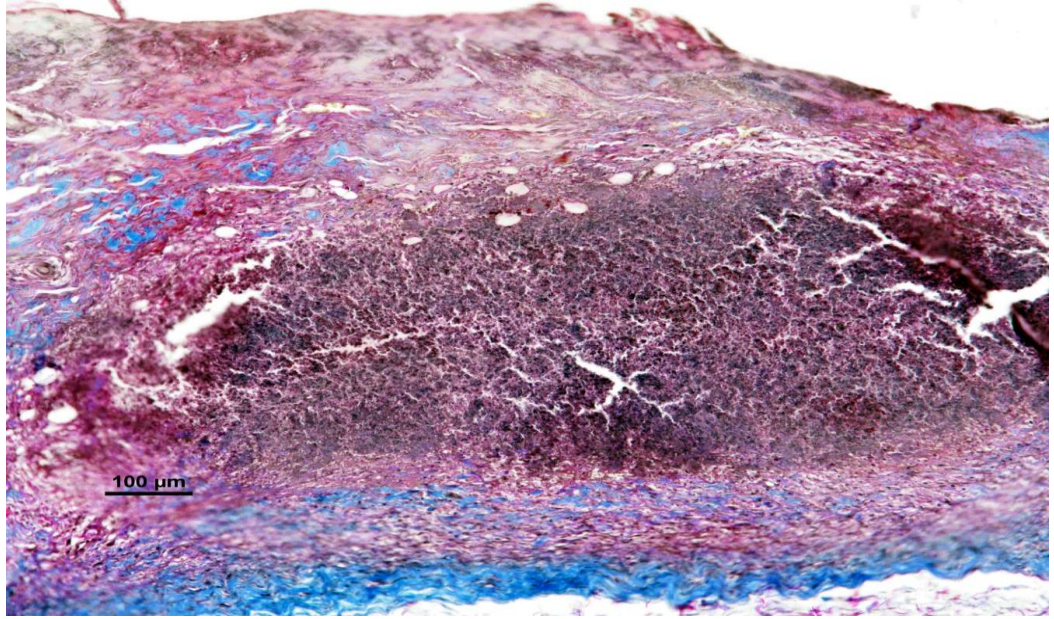


Tablo 5: Günlere göre yara alanı iyileşmeleri



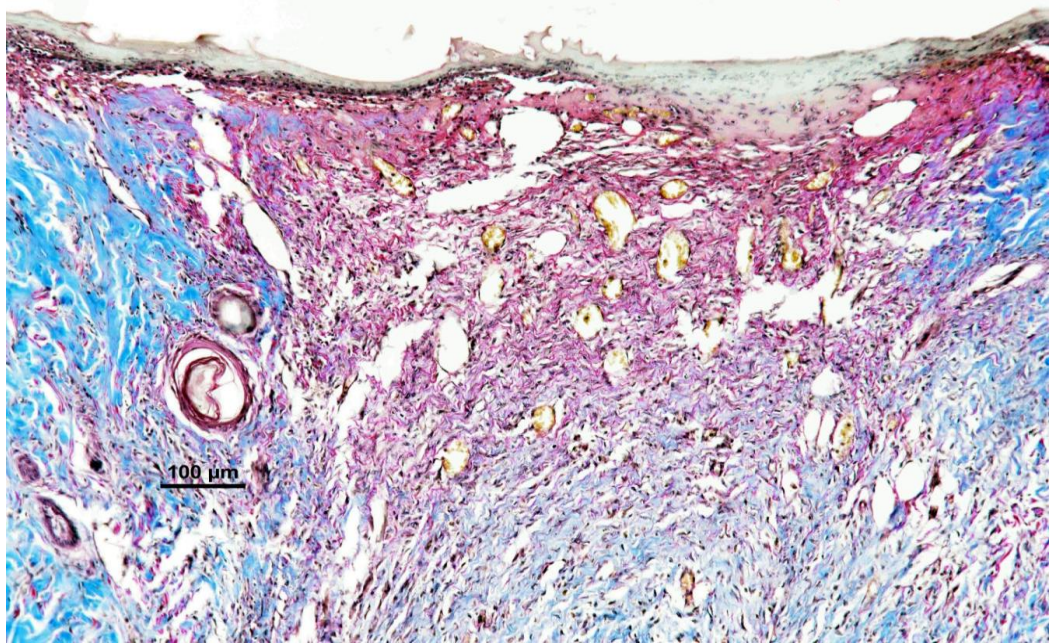
Tüm grupların yara alanı değişimleri birleştirildiğinde yukarıdaki şekil elde edilmiştir.

4.2. Histopatolojik Bulgular



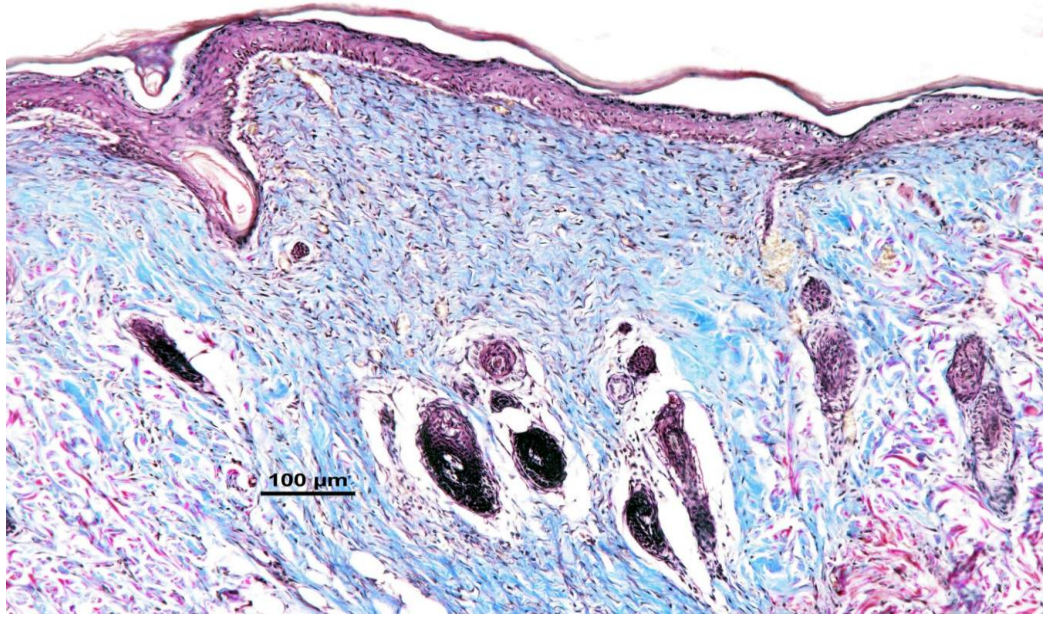
Şekil 8: Metanol ekstresi grubu

Epidermiste rejenerasyon henüz başlamamış, ensizyon alanında akut purulent yangısal eksudat ile az miktarda kollajen doku proliferasyonu izlenmekte. Masson trikrom (M.T.), Bar; 100µ.



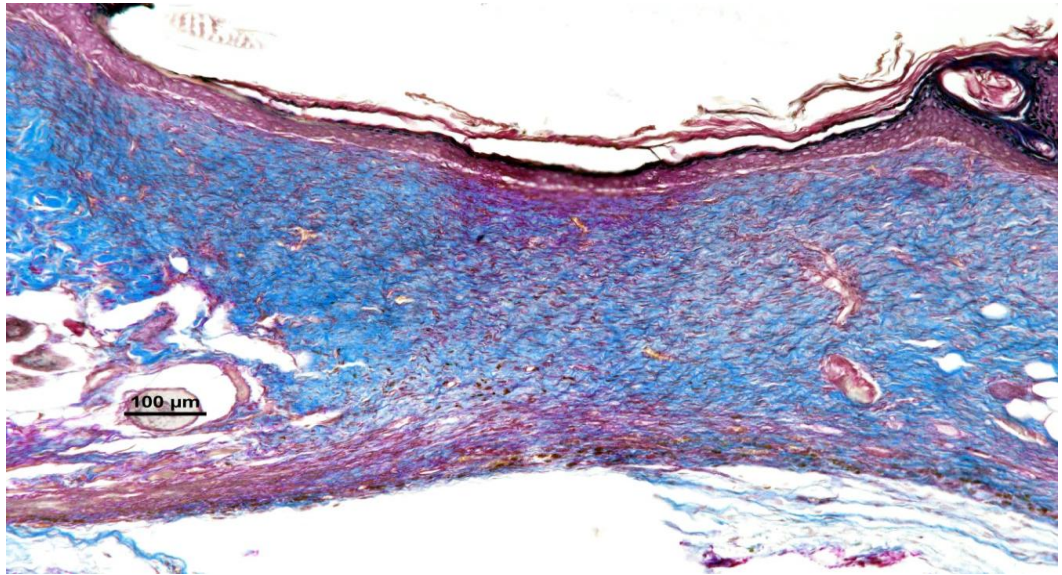
Şekil 9: Etil asetat ekstresi grubu

Ensizyon bölgesinde yara kenarlarından başlayan epidermal rejenerasyon çabası henüz tamamlanmamış ve dermiste kapillar damarlardan zengin bağdoku doku proliferasyonu izlenmekte. M.T., Bar; 100µ.



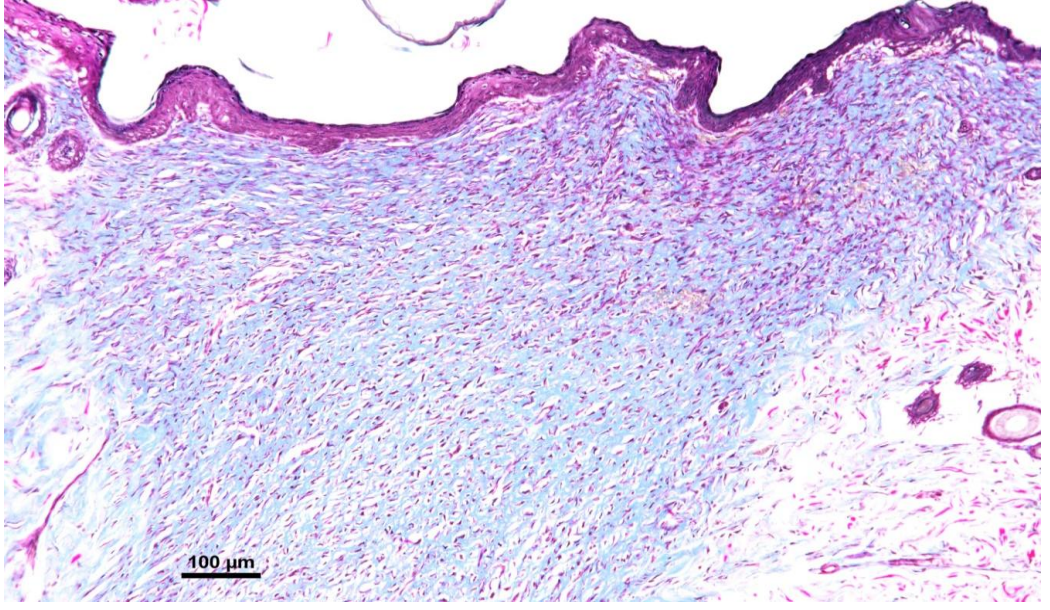
Şekil 10: N-hekzan ekstresi grubu

Ensizyon bölgesinde epidermiste rejenerasyon tamamlanmış ve yara kenarlarıyla hemen hemen aynı seviyeye gelmiş durumda, dermiste damarlardan ve yeni hücrelerinden fakir ancak olgun bağdokudan zengin proliferasyon izlenmekte. M.T., Bar; 100µ.



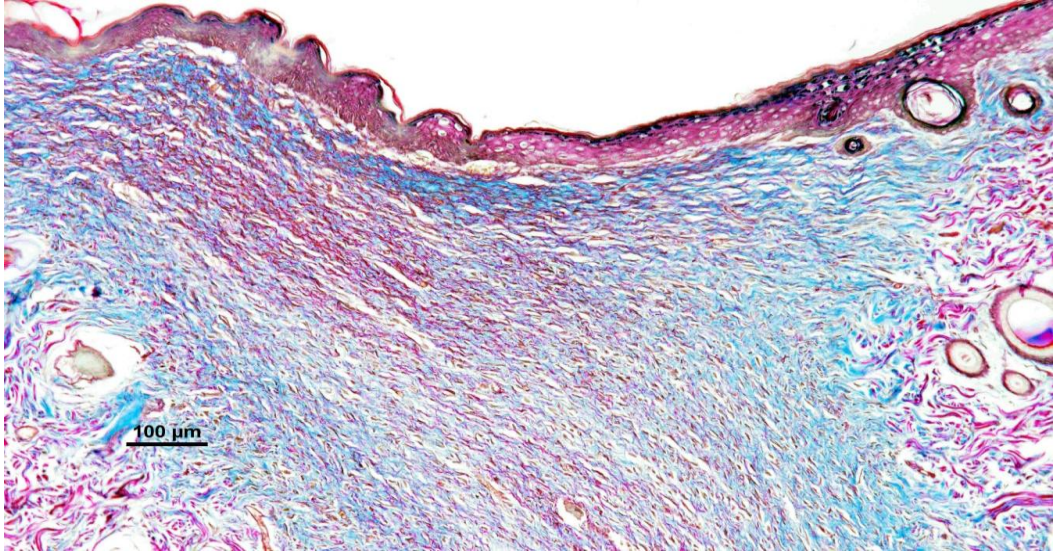
Şekil 11: Distile su ekstresi grubu

Ensizyon bölgesindeki epidermiste rejenerasyon tamamlanmış ve rejenerasyon epidermis içbükey görünüme sahip. Dermiste ise kapillar damar ve bağdoku proliferasyonu izlenmekte. M.T., Bar; 100µ.



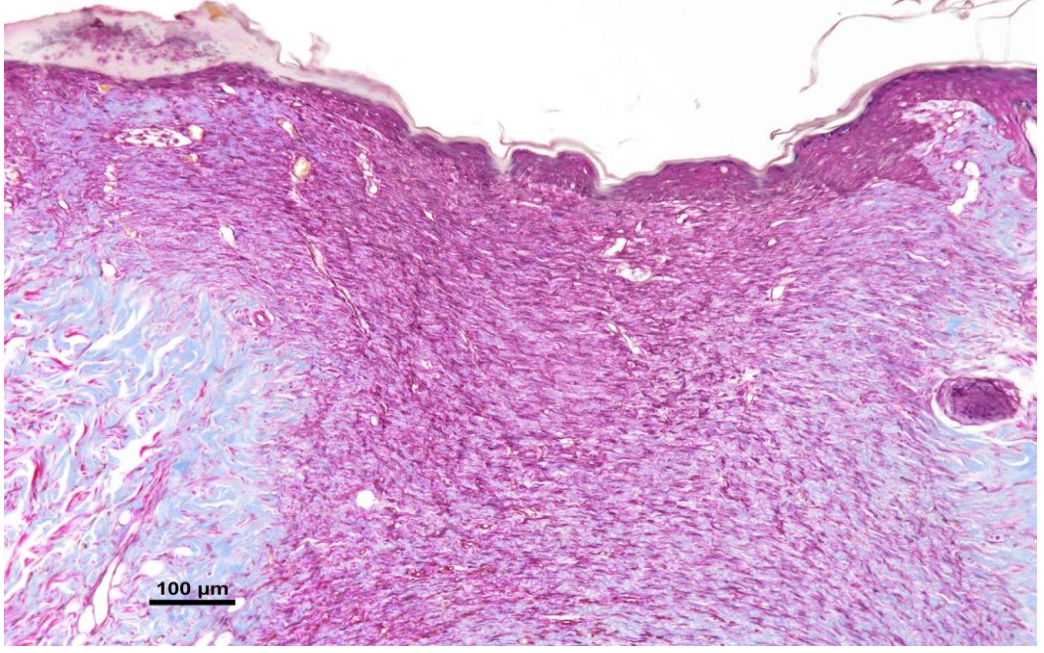
Şekil 12: Taşıt grubu

Ensizyon bölgesinde epidermiste rejenerasyon tamamlanmış durumda, ayrıca rejenere epidermis girintili-çıkıntılı bir yüzeye sahip ve yara kenarlarıyla hemen hemen aynı seviyeye gelmiş, dermiste ise damarlardan ve yangı hücrelerinden fakir ancak olgun bağdokudan zengin proliferasyon izlenmekte. M.T., Bar; 100μ.



Şekil 13: Referans grubu

Ensizyon bölgesindeki epidermiste rejenerasyon tamamlanmış ve rejenere epidermis içbükey görünüme sahip. Dermiste ise kapillar damar ve bağdoku proliferasyonu izlenmekte. M.T., Bar; 100μ.



Şekil 14: Kontrol grubu

Ensizyon bölgesindeki epidermiste rejenerasyon tamamlanmamış ve bölge içbükey görünüme sahip. Dermiste ise kapillar damar ve bağdoku proliferasyonu izlenmekte. M.T., Bar; 100µ.

5. TARTIŞMA

Bitkiler içerdikleri maddelerle beslenmenin yanı sıra insan ve hayvan sağlığı açısından da büyük öneme sahiptir. Günümüzde sentetik ilaçların yerine doğal bitkisel ilaçlarla tedavi yaygınlaşmaya başlamıştır (Dimayuga ve Garcia, 1991). Tıbbi bitkiler özellikle gelişmekte olan ülkelerde birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ülkelerdeki gerek ekonomik şartların zorluğu, gerekse tıbbi tedavilerin yetersizliğinin insanları bu alana yönlendirdiği düşünülmektedir (Alkofahi ve ark., 1990). Bu duruma uygun olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde insanların yaklaşık %80'nin tedavide geleneksel ilaçları tercih ettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca bitkilerden elde edilen etken maddelerin ilaçlarda önemli yere sahip olduğu ve 1984'de Amerika ve Kanada'da ilaçların yaklaşık %25'nin doğal bitki ürünleri olduğu tespit edilmiştir. Sentetik ilaçların yan etkilerinin fazla oluşu, bitkisel ilaçların daha ucuz ve kolay temin edilmesi tıbbi bitkiler ile bunlardan elde edilen biyolojik olarak aktif bileşiklere ilgi odağı haline getirmiştir (Baytop, 1999).

Türkiye'nin sahip olduğu geniş flora sayesinde, Türkiye'de ağrı tedavisinden kansere, gastrointestinal hastalıklardan jinekolojik rahatsızlıklara, romatizmal hastalıklardan dermal rahatsızlıklara kadar tıbbın hemen hemen her alanında halkın bitkisel ürün kullandığı bilinir. Türkiye'de tıbbi olarak kullanılan bitkilerin sayısı kesin olarak bilinmemekle birlikte, 500 civarında olduğu tahmin edilmekte; yaklaşık 200 tıbbi ve aromatik bitkinin ihraç potansiyelinin olduğu belirtilmektedir (Aydın, 2004; Baytop, 1999; Ekim ve ark., 2000).

Cilt, insan bedeninin en büyük organıdır ve yaşamın sürdürülmesinde önemli roller oynar. Bilim adamları günümüzde cilt yaralarının tedavi edilmesi için yeni yöntemler ve ilaçlar geliştirmek için çalışmaktadırlar. Düşük maliyet, yüksek etkinlik ve güvenilirlik, düşük yan etki insidansı gözetilerek yapılan bu çalışmaların temeli insan sağlığına katkı sunmaktır.

5.1. Yara Alanı Ölçümlerine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Zamana göre gruplar değerlendirildiğinde, metanol ve etil asetat ekst. grubunda 10. güne kadar, diğer gruplarda ise 8. güne kadar her grupta günler arasında farklılık görülmüştür. Bu farklılık yara iyileşme süreci gereği olması gereken bir durumdur. Ancak belirtilen günlerden sonra yara iyileşme sürecinin tamamlanıyor olmasına bağlı olarak farklılık tespit edilmemiştir.

Gruplara göre değerlendirme yaptığımızda 0. günde gruplar arasında fark görülmezken, 2. günde N-hekzan ekst. grubunun yara iyileşmesi diğer gruplara göre daha iyi olduğu görülmektedir. 4. ve 6. günde N-hekzan ekst. ve taşıt grupta yara iyileşmesi diğer gruplara göre daha iyi gerçekleşmiştir. Ancak 6. güne kadar yara iyileşme oranı diğer gruplara yakın seyreden metanol grubunun 6. günde yara ölçülerinde artış vardır. 8. günde N-hekzan grubu tamamen iyileşmiştir. 10. günde ise taşıt ve referans grupta iyileşme tamamlanmıştır. 12. günde distile su grubundaki hayvanlarda da yara iyileşmesi tamamlanırken, metanol ekstresi, etil asetat ekstresi ve kontrol grubunda iyileşme tamamlanmamıştır.

Bu sonuçlara göre yara iyileşmesi sürecini değerlendirdiğimizde; N-hekzan ekstresi uygulanan sıçanlarda yara iyileşmesini daha kısa sürede gerçekleştirmiştir. Taşıt maddenin de yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi vardır. Ancak taşıt madde N-hekzan ile birlikte veya tek başına yara iyileşmesini hızlandırırken, metanol ve etil asetat ekstreleri ile birlikte bu etki görülmemektedir.

Genel olarak değerlendirdiğimizde N-hekzan ekstresi ve taşıt madde, referansa göre daha hızlı yara iyileştirici etkiye sahiptir. Bu nedenle yara iyileşmesinin tedavisinde bu iki maddeden yararlanılabilir. Ayrıca distile su ekstresi uygulanan grupta da yara iyileşme hızı kontrol grubuna göre daha iyidir. Bu nedenle distile su ekstresinin de yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğu söylenebilir. Metanol ve etil asetat ekstrelerinin ise kontrol grubu ile hemen hemen aynı etki sahip oldukları için yara iyileşmesi hızlandırıcı etkilerinin olduğu söylenemez. 6. günde metanol grubunda yara iyileşmesinin ters yönde etkilenmesi, yani yara çapları küçülecekken daha da artması o grubun maruz kaldığı stres durumuna veya benzeri durumlara bağlanabilir. Çünkü stresin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği ve yara iyileşmesini geciktirdiğine

dair birçok çalışma mevcuttur (French ve ark 2006; Kiecolt-Glaser ve ark., 1995; Marucha ve ark., 1998; Padgett ve ark., 1998;).

N-hekzan ekstresinin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi, çözdüğü maddenin antioksidan, antinflamatuar ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı olabilir. Çünkü yapılan birçok çalışmada *Centaurea* türlerinin antioksidan (Baykan Erel ve ark., 2014; Chougule ve ark., 2012; Zengin, 2010), antiinflamatuar (Garbacki ve ark., 1999; Negrete ve ark., 1993), antimikrobiyal (Barreo ve ark., 1995; Lonergan ve ark., 1992; Sür-Altner ve ark., 2000) etkisi olduğu tespit edilmiştir. Hatta, Tekeli ve ark., (2008) yaptıkları bir çalışmada Konya’da yetişen *Centaurea pterocaula* Truatv.’ın fenolik yapısı ve antioksidan etkisini incelemiş ve bitkinin antioksidan etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir.

Bitkisel drogların vücutta meydana getirdiği etkilerden bünyelerinde taşıdıkları kimyasal bileşikler sorumludur (Başer, 1997). Droglarda selüloz, nişasta, pektin, protein, şeker vs. gibi tedavi yönünden etkisiz maddeler yanında çok az miktarda bile, farmakolojik etkilere sahip bileşikler de bulunmaktadır (Baytop, 1999). Bu etken maddeler genelde çok az miktarda olup, kimyasal yapılarına göre glikozitler, alkaloidler, organik asitler, tanenler, sabit yağlar, uçucu yağlar, vitaminler vs. şeklinde sınıflandırılabilirler. Ekstre ve distilasyon işlemleriyle bu etken maddelerce zengin karışımlar elde edilebilir (Başer, 1997). Ayrıca bitkiler serbest radikal yakalayan ve bu şekilde serbest radikalleri etkisiz hale getiren fenolik bileşikler, azotlu bileşikler, vitaminler, terpenler ve bazı iç metabolitler gibi güçlü antioksidan aktiviteye sahip çeşitli bileşikleri de içerir (Velioğlu ve ark., 1998). Yapılan çalışmalarda bitkisel ekstraların antioksidan kapasitelerinin sentetik antioksidanlardan daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Pokorny, 1991). Bitkilerin bu antioksidan etkinliği, yapısındaki sekonder metabolitlerin miktarıyla yakından ilişkilidir. Bu metabolitlerin miktarı bireysel (morfojenetik, ontogenetik ve ekolojik faktörler), genetik ve genom farklılıklarından dolayı bitkiden bitkiye değişmektedir (Sellapan ve ark., 2002).

Centaurea cinsi ile ilgili daha önce yapılmış olan kimyasal çalışmalar göstermiştir ki seskiterpen laktonlar (germakranolid, elemanolid, guaianolid ve eudesmanolid) sistematik olarak bu cinsin en önemli bileşenlerinden olup, buna ek

olarak steroidler, triterpenler, hidrokarbonlar, polyesetilenler, flavanoitler, alkaloidler, lignanlar ve uçucu yağlar gibi bileşenleri de içerdikleri belirlenmiştir (Kılıç ve ark., 2014; Wagner, 1977). Seskiterpenlerin çoğu uçucu yağların terkininde yer alırlar ve bu uçucu fraksiyonların farmakolojik etkilerinden sorumludurlar. Seskiterpen laktonlar önemli biyolojik aktiviteleri olan fakat doğada sınırlı sayıda bulunan bileşik gruplarıdır ve bunların antimikrobiyal, antitümoral aktivite gibi, çok farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir (Robbers ve ark., 1996). Ayrıca, bu türde bulunan poliasetilenler, flavonoidler (flavones, flavonols, flavanones and flavanonols) ve diğer fenolik bileşikler (karakteristik olarak sinnamik asid türevleri) (Wagner, 1977) bu türün diğer önemli ve karakteristik bileşikleridir. Flavonoidler, serbest radikal süpürücü etkilerinin yanısıra glikolitik enzimler veya protein sentezi gibi çeşitli metabolik ara yolları etkileyerek de antioksidan (Cao ve ark., 1997; Rice-Evans ve ark., 1996), antiinflamatuvar (Ferrandiz ve Alcazar, 1991), antimikrobiyal (Cushnie ve Lamb, 2005) ve antikanser (Hertog ve ark., 1993) etki gösterirler.

5. 2. Histopatolojik Değerlendirmeler

Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, bu çalışmada yara iyileşmesi üzerine bitkinin çeşitli ekstrelerinin ve kontrol gruplarının içinde N-hekzan ekstre grubunun en iyi sonuç verdiği, bu grubun çalışmada karşılaştırmak amacıyla kullanılan gruplardan referans grubu ve taşıt grubu ile benzer görünüme sahip olduğu ancak N-hekzan ekstre grubunun daha etkili olduğu söylenebilir.

Bitkisel ekstreler yüzyıllardır yara iyileşmesinde kullanılmakta olup, günümüzde de bu durum geçerliliğini korumaktadır. Bu amaçla birçok bitkinin yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiştir.

Koca ve ark. (2009) bir *Centaurea* türü olan *Centaurea iberica* Trev.'in yara iyileştirici ve antiinflamatuvar etkinliğini incelemiş, bu amaçla bitkinin metanol ekstresinin dikkate değer bir yara iyileştirici etkisi bulunduğunu ve ayrıca anlamlı derecede doza bağlı antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

Csupor ve ark. (2010) *Centaurea sadleriana* Janka (*Asteraceae*)'in farklı ekstrelerinin ratlar üzerindeki yara iyileştirici etkisini incelemiş ve özellikle bu bitkinin

metanollü ekstresinin N-hekzan fraksiyonunun önemli ölçüde yara iyileşmesini hızlandırdığı ve düzenli topikal uygulanmaları sonucu geleneksel kullanımlarını doğruladığını tespit etmişlerdir.

Akkol ve ark. (2009) *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae)'ın yara iyileştirici etkisini araştırmış, farklı ekstreleri ratlar üzerinde denenmiş ve N-hekzan ekstresinin diğer ekstrele göre daha iyi yara iyileştirme aktivitesine sahip olduğunu bulmuşlardır.

Das (2013) *Stevia rebaudiana* (Asteraceae)'nın sulu ekstresinin yara iyileştirici etkisini araştırmış, farklı dozlarda hazırlanan sulu ekstreleri ratlarda denemiştir. *Stevia rebaudiana* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrelerin yara iyileştirici etkisi kanıtlanmış ve doza bağlı olarak etkisinin artabileceğini bulmuştur.

Sasidharan ve ark. (2012) *Elaeis guineensis* (Arecaceae) yapraklarının metanollü ekstrelerinden merhem formu oluşturarak yaptıkları çalışmalarında bitki ekstresinin ratlarda negatif kontrol grubuna göre 4.günden itibaren yara kapanma hızında belirgin bir fark oluşturduğunu, bitki ekstresi grubundaki hayvanların 16. günde, kontrol grubunda bulunanların 25. günde tamamen iyileştiğini belirlemişlerdir.

Gopalakrishnan ve Rajameena (2012) *Desmodium gyrans* DC (Fabaceae) yaprağının farklı ekstrelerinin ratlar üzerindeki yara iyileştirici etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında bitkinin etanol ekstresiyle hazırlanan merhem formunun kontrol grubuna göre yara büzüşmesini ve deri gerilim kuvvetini arttırdığını tespit etmişlerdir.

Kosger ve ark. (2009) N-hekzan ile hazırlanan *Arnebia densiflora* bitki kökü ekstrelerinin ratlardaki yara iyileştirici etkilerini incelemiş ve %10'luk bitki kökü ekstresinin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Centaurea pterocaula Trautv. bitkisinin halk arasındaki kullanımını bilimsel olarak doğrulamak amacıyla yaptığımız bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar; Csupor ve ark., Akkol ve ark., Kosger ve ark.'nın yaptıkları çalışmaların sonucu ile benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇ

Ülkemizde önemli bir yeri olan *Centaurea* cinsinin değişik kısımlarının gerek halk arasındaki kullanılışı gerekse ulusal ve uluslararası birçok biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılıyor olması göz önüne alınacak olursa bu bitkilerden tıp alanında değişik amaçlarla yararlanılabileceği ve bu açıdan üzerinde daha fazla çalışmaya değer olduğu anlaşılmaktadır.

Bu bitkilerin geleneksel kullanımlarının bilimsel olarak açıklanması, bitkilerin ne için ve nasıl kullanılmalrı gerektiği ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Yaptığımız çalışmada, bu çeşit araştırmaların sonuçlarının pratikte uygulanabilirliğine dair bazı temel bilgiler belirlenmeye çalışılmıştır.

Geleneksel halk ilaçları arasında tıbbi bitkiler yaygın olarak kullanılmakta olup sağlık üzerindeki istenmeyen etkileri ve tıbbi kullanımları ile ilgili ayrıntılı bilimsel çalışmalar son derece azdır. Çalışmamızda kullandığımız *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yaprakları her ne kadar halk arasında yara iyileştirici olarak kullanılmakta ise de bu tedavi şeklinin bilimsel olarak yararı tartışmalıdır ve bugüne kadar yara iyileştirici özelliğiyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamış olması, araştırma bulgularımız, bitkinin tıbbi kullanımına bilimsel bir ışık tutması ve yeni ilaç geliştirme çalışmaları açısından önemlidir.

Netice olarak bulgularımıza göre:

1- Bitkisel kökenli ilaç kullanımının binlerce yıl öncesine dayanmasından yola çıkarak çalışmamıza konu olan *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yara iyileştirici etkisini incelediğimizde istatistiksel ve histopatolojik sonuçlara göre N-hekzan ekstresinin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkiye sahip olduğunu tespit ettik.

2- *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yara iyileştirici etkisine içerdiği antioksidan etkili fenolik bileşikler ve flavanoidlerin katkısının olduğu düşünülmüştür. Ancak, fitokimyasal bir analizle bitkinin bileşenlerinin izole edilmesi ve aktiviteden sorumlu etken maddenin araştırılması etki mekanizmasını anlamak için gereklidir. *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin antioksidan etkisine ilaveten antimikrobiyal ve antiseptik özelliklerinin de yara iyileşmesine katkıda bulunabilir.

3- *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin klinik kullanımı için yeni ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında önemli olacağı kanaatine varılmıştır.

4- Halk tababetinde kullanılan bitki ve bitkisel materyallerin klinik önemleri olduğu yadsınamaz. Bu nedenle, bitkilerle ileri düzeylerde yapılan çalışmalar son derece önemlidir ve desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

Abu-Al-Basal M (2001). The influence of some local medicinal plants extracts on skin wound healing activity: evaluated by histological and ultrastructural studies, PhD. Thesis, University of Jordan, Amman, Jordan.

Akkol EK, Koca U, Pesin I, Yilmazer D (2011). Evaluation of the wound healing potential of *Achillea biebersteinii* afad. (Asteraceae) by in vivo excision and incision models, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 20, 1-7.

Aktaş Ş (2012). Kronik yarada lokal faktörler ve yardımcı tedaviler, ANKEM Dergisi, 26, 217-222.

Al-Easa HS, Kamel A, Rızık AF (1992). Flavonoids from *Centaurea sinaica*, Fitoterapia, 63, 5, 468-469.

Ali YE, Omar AA, Sarg TM, Slatkin DJ (1987). Chemical constituents of *Centaurea pallescens*, Planta Medica, 53,5, 503-504.

Alkofahi AS, Abdelaziz A, Mahmoud I, Abuirjie M, Hunaiti A, El-Oqla A (1990). Cytotoxicity, mutagenicity and antimicrobial activity of forty jordanian medicinal plants, International Journal of Crude Drug Research, 28, 2, 139-144.

Altındaş M (2001). Yara-açık yara, Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, 18-19 Ekim 2001 İstanbul, 81-88.

Altındaş M (2008). Kronik yara tedavisi ve bakımında tıbbi sorunlar, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Yara Bakımı ve Tedavisi Sempozyum Dizisi, 67, 237-247.

Altundag E, Ozturk M (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey, Procedia Social and Behavioral Sciences, 19, 756-777.

Alves CC, Torrinhas RS, Giorgi R, Brentani MM, Logullo AF, Arias V, Mauad T, Silva LFF, Waitzberg L (2010). Short-term specialized enteral diet fails to attenuate

malnutrition impairment of experimental open wound acute healing, *Nutrition*, 26, 873–879.

Anonim (2015). Epiderminin Yapısı, <http://en.wikipedia.org/wiki/Epidermis>.

Arif R, Küpeli E, Ergun F (2004). The biological activity of *Centaurea L.* Species, *Gazi University Journal of Science*, 17, 4, 149-164.

Atik AD, Öztekin M, Erkoç F (2010). Biyoçeşitlilik ve Türkiye'deki endemik bitki örnekleri, *Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 30, 1, 219-240.

Aydın S (2004). Anadolu diyagonalı: ekolojik kesinti tarihsel-kültürel bir farklılığa işaret edebilir mi?, *Kebikeç İnsan Bilimleri için Kaynak Araştırmaları Dergisi*, 17, 117-137.

Bancroft JD, Cook HC (1984). *Manual of histological techniques*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1984.

Barrero AF, Oltra JE, Rodriguez I, Barragan A, Gravalos DG, Ruiz P (1995). Lactones from species of *Centaurea*. Cytotoxic and antimicrobial activities, *Fitoterapia*, 66, 3, 227-230.

Barrero AF, Herrador MM, Arteaga P, Cabrera E, Rodriguez-Garcia I, Garcia-Moreno M, Gravalos DG (1997). Cytotoxic activity of flavonoids from *Carthamus arborescens*, *Ononis natrix ssp. ramosissima* and *Centaurea malacitana*, *Fitoterapia*, 68, 3, 281-283.

Bastos MMSM, Kijjoa A, Pinto MMM (1994). Constituents of *Centaurea ornata ssp. ornata*, *Fitoterapia*, 65, 2, 191.

Başer KHC (1997). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin İlaç ve Alkollü İçki Sanayilerinde Kullanımı, Anadolu Üniversitesi Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi (TBAM), İstanbul Ticaret Odası, Yayın no: 39, İstanbul.

Baykan Erel Ş, Ballar P, Karaalp C (2014). Antioxidant activities of phenolic compounds of *Centaurea ensiformis* P.H. Davis, *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 1, 19-24.

Bayram E, Kırıcı S, Tansı S, Yılmaz G, Arabacı O, Kızıl S, Telci İ (2010). Tıbbi ve aromatik bitkiler üretiminin artırılması olanakları, ziraat mühendisliği VII. teknik kongresi, Bildiriler Kitabı-1, 11-15 Ocak 2010 Ankara, 437-457.

Baytop T (1984). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Yayın No.3255, İstanbul.

Baytop T (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

Bodeker G, Hughes MA (1998). Wound healing, traditional treatments and research policy. “Alınmıştır” In Etkin N, Prendergast H, and Houghton P.(Eds), Plants for Food and Medicine, 345-349.

Cao G, Sofic E, Prior RL (1997). Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure- activity relationships, Free Radical Biology and Medicine, 22, 5, 749-60.

Chougule P, Pawar R, Limaye D, Joshi YM, Kadam V (2012). *In-vitro* antioxidant activity of ethanolic extract of *Centaurea behen*, Journal of Applied Pharmaceutical Science, 02, 04, 106-110.

Chucla MT, Lamela M, Gato A, Cadavid I (1988). *Centaurea corcubionensis*: a study of its hypoglycemic activity in rats, Planta Medica, 43, 107-109.

Crockett SL, Wenzig EM, Kunert O, Bauer R (2008). Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*, Phytochemistry Letters, 1, 1, 37-43.

Cronquist A (1986). Evolution and Classification of Flowering Plants (Riverside Study in Biology), Thomas Nelson & Sons Ltd, London.

Csupor D, Blazsó G, Balogh Á, Hohmann J (2010). The traditional Hungarian plant *Centaurea sadleriana* Janka accelerates wound healing in rats, Journal of Ethnopharmacology, 127, 193-195.

Cushnie TP, Lamb AJ (2005). Antimicrobial activity of flavonoids, International Journal of Antimicrobial Agents, 26, 5, 343-56.

Das K (2013). Wound healing potential of aqueous crude extract of *Stevia rebaudiana* in mice, *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23, 2, 351-357.

Devi RS, Narayan S, Vani G, Devi CSS (2007). Gastroprotective effect of *Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer, *Chemico-Biological Interactions* 167, 71–83.

Dimayuga RE, Garcia SK (1991). Antimicrobial screening of medicinal plants from Baja California Sur. Mexico, *Journal of Ethnopharmacology*, 31, 181-192.

Dorsett-Martin WA (2004). Rat models of skin wound healing: a review, *Wound Repair and Regeneration*, 12, 591-9.

Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC (2015). Current wound healing procedures and potential care, *Materials Science and Engineering C*, 48, 651-662.

Ekim T, Koyuncu M, Vural M, Duman H, Aytac Z, Adigüzel N (2000). Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı Eğrelti ve Tohumlu Bitkiler, Türkiye Tabiatını Koruma Derneği, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Yayınları, Ankara.

Engelmayer J, Blezinger P, Varadhachary AMD (2008). Talactoferrin stimulates wound healing with modulation of inflammation, *Jornal of Surgical Research*, 149, 278-286.

Ergin DN (2009). Farklı Dikiş Materyallerinin Gingivada Oluşturduğu Doku Reaksiyonunun Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara.

Erik S, Tarıkahya B (2004). Türkiye florası üzerine, *Kebikeç*, 17, 139-163.

Erol MK, Tuzlacı E (1997). Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Ed. Coşkun, M, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:75, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 466-475.

Ferrandiz ML, Alcazar MJ (1991). Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids, *Agents and Actions Supplements*, 32, 3, 283-288.

French SS, Matt KS, Moore MC (2006). The effects of stress on wound healing in male tree lizards (*Urosaurus ornatus*), *General and Comparative Endocrinology*, 145, 2, 128-32.

Garbacki N, Gloaguen V, Damas J, Bodart P, Tits M, Angenot L (1999). Anti-inflammatory and immunological effects of *Centaurea cyanus* flower-heads, *Journal of Ethnopharmacology*, 68, 235-241.

Gopalakrishnan S ve Rajameena R (2012). Evaluation of ethanolic extract of *Desmodium gyrans DC* leaves on wound healing activity in rats, *Pharmaceutica Analytica Acta*, 3, 3-7.

Gottrup F, Agren MS, Karlsmark T (2000). Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue, *Wound Repair and Regeneration*, 8, 83-96.

Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A (2013). Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing, *Journal of Dermatology Science*, 72, 206-217.

Grieve M (1977). *A Modern Herbal: The Medicinal, Culinary, Cosmetic and Economic Properties, cultivation and folklore of herbs, grasses, fungi, shrubs and trees with all their modern scientific uses*, Penguin Books, CA, USA.

Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB (1993). Estimation of daily intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determination in the Netherlands, *Nutrition and Cancer*, 20, 21-29.

Houghton PJ, Hylands PJ, Mensah AY, Hensel A, Deters AM (2005). In vitro tests and ethnopharmacological investigations: wound healing as an example, *Journal of Ethnopharmacology*, 100, 100-107.

Jain M, Tyagi AK, Khurana JP (2006). Molecular characterization and differential expression of cytokinin-responsive type-A response regulators in rice (*Oryza sativa*), *BioMed Central Plant Biology*, 6, 1, 1-11.

Jeffcoate JW, Price P, Harding GK (2004). Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 20, 78–89.

Kamanzi K, Raynaud J, Voirin B (1983). The c-glycosyl flavonoids from flowers of *Centaurea melitensis*, *Plantés Medicinal et Phytoterapié*, 17, 1, 47-51.

Kamboj VP (2000). Herbal medicine, *Current Science*, 78, 1, 35-39.

Kargiođlu M, Dayan S, Konuk M, Cenkei S (2008). In vitro propagation of an endangered plant species *Thermopsis turcica*, *Biologia*, 63, 5, 1-6.

Kargiođlu M, Serteser A, Konuk M, Vural G, Cenkei S (2010). Traditional uses of wild plants in the Middle Aegean Region, Turkey, *Human Ecology*, 38, 3, 429-450.

Kasuya A, Tokura Y (2014). Attempts to accelerate wound healing, *Journal of Dermatological Science*, 76, 169-172.

Kaya Y, Aksakal Ö (2005). Endemik bitkilerin dünya ve Türkiye’deki dağılımı, *Erzincan Eğitim Fakültesi Dergisi*, 7, 1, 85-99.

Khalil EA, Afifi FU, Al-Hussaini M (2007). Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*), *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 104–112.

Kılıç Ö, Esim N, Güneş H (2014). Türkiye’den iki *Centaurea* (*Asteraceae*) türünün kimyasal kompozisyonu, *Ulusal Biyoloji Kongresi*, 23-27 Haziran, Eskişehir.

Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R (1995). Slowing of wound healing by psychological stress, *The Lancet*, 346, 1194–1196.

Koca U, Süntar İP, Keleş H, Yeşilada E, Akkol EK (2009). In vivo anti-inflammatory and wound healing activities of *Centaurea iberica* Trev. ex Spreng, *Journal of Ethnopharmacology*, 126, 551-556.

- Korting HC, Schöllmann C, White RJ (2011). Management of minor acute cutaneous wounds: importance of wound healing in a moist environment, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, 130-137.
- Kosger HH, Ozturk M, Sökmen A, Bulut E, Ay S (2009). Wound healing effects of *Arnebia densiflora* root extracts on rat palatal mucosa, *European Journal of Dentistry*, 3, 96-99.
- Kumar B, Vijayakumar M, Govindarajan R, Puspangadan P (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing: exploring medicinal plants of India, *Journal of Ethnopharmacology*, 114, 103–113.
- Kumar S, Wong PF, Leaper DJ (2004). What is new in wound healing?, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 34, 147-160.
- Kumara Swamy HM, Krishna V, Shankarmurthy K, Abdul Rahiman B, Mankani KL, Mahadevan KM, Harish BG, Raja Naika H (2007). Wound healing activity of embelin isolated from the ethanol extract of leaves of *Embelia ribes Burm.*, *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 3, 529-534.
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC (1994). Definitions and guidelines for assesment of wound and evaluation of healing, *Archieves of Dermatology*, 130, 489-493.
- Lonergan G, Routsis E, Georgiadis T, Agelis G, Hondrelis J, Larsen LK, Caolan FR (1992). Isolation, NMR studies and biological activities of onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*, *Journal of Natural Products*, 225, 228.
- Lynch DH, Roberts LK, Daynes RA (1987). Skin immunology: The Achilles heel to transdermal drug delivery, *Journal of Controled Release*, 6, 39-50.
- Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C (2007). The efficacy of *Aloe vera* used for burn wound healing: A systematic review, *Burns*, 33, 713 – 718.
- Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M (1998). Mucosal wound healing is impaired by examination stres, *Psychosomatic Medicine*, 60, 362–65.

McGrath JA, Eady RAJ, Poepe FM (2004). Anatomy and Organization of Human Skin. Rook's Textbook of Dermatology, 7th Edition. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, Blackwell Publishing, USA.

Mükemre M (2013). Konalga, Sırmalı, Dokuzdam Köyleri (Van-Çatak) ve Çevrelerinin Etnobotanik Özellikleri, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van.

Nawaz Z, Bentley G (2010). Surgical incisions and principles of wound healing, Surgery, 29, 59-62.

Negrete R, Backhouse N, Avendano S, San Martin A (1984). Dehydrocostus lactone and 8 β - hydroxydehydrocostus lactone in *Centaurea chilensis* Hook & Arn., Planta Medica, 18, 4, 226-232.

Negrete R, Backhouse N, Cajigal I, Delporte C, Cassels BK, Breitmaier E, Eckhardt G (1993). Two new antiinflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*, Journal of Ethnopharmacology, 40, 3, 149-153.

Nursal TZ, Baykal A, Hamaloglu E (1999). Wound healing in the elderly: is there a difference?, Turkish Journal of Geriatrics, 2, 29-32.

Orallo F, Lamela M, Camina M, Uriatre E, Calleja M (1998). Preliminary study of the potential vasodilator effects on rat aorta of centaurein and centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*, Planta Medica, 64, 2, 116-119.

Ozgen U, Ikbali M, Hacimuftuoglu A, Houghton PJ, Gocer F, Dogan H, Coskun M (2006). Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots, Journal of Ethnopharmacology, 104, 6, 100–103.

Öcal K (2012). Yara İyileşmesi ve Yara Bakımı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Ders Notları, Mersin.

Önerci M, Haberal İ (2001). Temel Cerrahi Teknikleri, Ankara Selim Ofset Basımevi, Ankara.

Özbek H (2005). Cinsel ve jinekolojik sorunların tedavisinde bitkilerin kullanımı, Van Tıp Dergisi, 12, 170-174.

Özkorkmaz EG, Özay Y (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler, Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2, 2, 63-67.

Padgett DA, Marucha PT, Sheridan JF (1998). Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice, Brain Behavior and Immunity, 12, 64-73.

Pokorny J (1991). Natural antioxidants for food use, Trends in Food Science and Technology, 9, 223-227.

Raffa RB, Rawls SM, Beyzarov EP (2007). Netter'in Resimli Farmakolojisi, Çeviri: İsbir M, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM (2008). Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring?, Journal of Burn Care and Research, 29, 363-8.

Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids free radic, Biology and Medicine, 20, 7, 933-56.

Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE, Tyler VE (1996). Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology, Wolter Kluwer Publishers, Baltimore, USA.

Sasidharan S, Logeswaran S, Latha LY (2012). Wound healing activity of *Elaeis guineensis* leaf extract oinment, International Journal of Molecular Sciences, 13, 336-347.

Schaefer H, Redelmeier TE (1996). Skin Barrier In Principles of Percutaneous Absorption, Kager Medical and Scientific Publishers, Basel.

Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Landthaler M, Babilas P (2009). Wound healing in the 21st century, American Academy of Dermatology, 10, 1-16.

Seçmen Ö (1996). Türkiye Florası, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Teksirler serisi No: 120, İzmir.

Sellapan S, Akoh CC, Krewer G (2002). Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia grown blueberries and blackberries, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2432-2438.

Sepulveda S, Delhvi S, Koch B, Zilliken F (1994). Constituents of *Centaurea chilensis*, *Fitoterapia*, 65, 1, 88-89.

Sezik E, Yeşilada E, Tabata M, Honda G, Takaishi Y, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y (1997). Traditional medicine in Turkey VIII. folk medicine in East Anatolia; Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır provinces, *Economy Botany*, 51, 195-211.

Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T (2001). Traditional medicine in Turkey X. folk medicine in Central Anatolia, *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 95-115.

Siervo S (2008). *Suturing Techniques In Oral Surgery*, Quintessence Publishing, Milano, Italy.

Sumitra M, Manikandan P, Suguna L (2005). Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats, *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37, 566– 573.

Sür-Altın D, Gürkan E, Sarıoğlu İ, Tuzlacı E (2000). *Centaurea hermannii* bitkisinin antibakteriyel ve antifungal etkileri, XIII. XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Ed. Coşkun M, Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Birimi, İstanbul.

Tabata M, Sezik E, Honda G, Yeşilada E, Fukui H, Goto K, Ikeshiro Y (1994). Traditional medicine in Turkey III. folk medicine in East Anatolia Van and Bitlis provinces, *International Journal of Pharmacognosy*, 32, 1, 3-12.

Tekeli Y, Sezgin M, Şanda MA (2008). Konya’da yetişen *Centaurea pterocaula Trautv.*’ın fenolik yapısı ve antioksidan etkisi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi (E-Dergi)*, 3, 1, 35-41.

- Uysal T (2006). Türkiye *Centaurea* (Asteraceae) cinsi *Cheirolepis* (Boiss.) O. Hoffm. seksiyonunun morfolojik, karyolojik ve moleküler revizyonu, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Konya.
- Uzunhisarcıklı ME, Teksen M, Dogan E (2005). *Centaurea marashica* (Asteraceae), a new species from Turkey, *Annales Botanici Fennici*, 42, 4, 309-312.
- Vazquez FM, Suarez MA, Perez A (1997). Medicinal plants used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain), *Journal of Ethnopharmacology*, 55, 81-85.
- Velioğlu YS, Mazza G, Gao L, Oomah BD (1998). Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables and grain products, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46, 4113-4117.
- Wagenitz G (1975). *Centaurea L*, Flora of Turkey and the East Aegean Islands 5. UK Edinburgh University Press, Edinburgh.
- Wagner H (1977). *Cynareae* - chemical review. Editors Heywood VH, Harborne JB, Turner BL, *The Biology and Chemistry of the Compositae*, Academic Press Inc., London.
- Wei HX, Gao WY, Tian YK, Guan YK, Huang MH, Cheng DL (1997). New eudesmane sesquiterpene and thiophene derivatives from the roots of *Rhaponticum uniflorum*, *Die Pharmazie*, 52, 3, 245-247.
- Williamson D, Harding K (2004). Wound healing, *Medicine*, 32,12, 4-7.
- Witte MB, Barbul A (1997). General principles of wound healing, *Surgical Clinics of North America*, 77, 509-528.
- Xu R, Luo G, Xia H, He W, Zhao J, Liu B, Tan J, Zhou J, Liu D, Wang Y, Yao Z, Zhan R, Yang S, Wu J (2015). Novel bilayer wound dressing composed of silicone rubber with particular micropores enhanced wound re-epithelialization and contraction, *Biometaterials*, 40, 1-11.

Yu ZH, Jin C, Xin M, Jianmin H (2009). Effect of *Aloe vera* polysaccharides on immunity and antioxidant activities in oral ulcer animal models, *Carbohydrate Polymers*, 75, 307–311.

Yüksel E (2009). Sistemik Meperidin Uygulamasının Ratlarda Kütanöz Yara İyileşmesi Üzerinde Etkileri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri.

Zengin G (2010). Bazı *Centaurea* Türlerinin Bazı Biyokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Konya.

Zengin G, Cakmak YS, Guler GO, Aktumsek A (2010). In vitro antioxidant capacities and fatty acid compositions of three *Centaurea* species collected from Central Anatolia region of Turkey, *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2638-2641.

ÖZET

ÖTÜN B, *Centaurea pterocaula Trautv.* (Çoruşbozan) Bitkisinin Farklı Ekstrelerinin Yara İyileştirici Etkisinin Belirlenmesi, Y.Y.Ü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2015.

Bu çalışmanın amacı, sıçan sırtında biyopsi punch ile oluşturulan 6 mm'lik yara üzerinde *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin distile su, metanol, N-hekzan ve etil asetat ile hazırlanan ekstrelerinin etkisini değerlendirmektir. Bu amaçla bitkinin yaprakları toz haline getirilerek distile su, metanol, N-hekzan ve etil asetat ile ekstre edilmiş ve vazelin ile pomad formunda ürünler elde edilerek yaralara topikal olarak uygulanmıştır. 0, 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. günlerde yapılan yara ölçümleri ve 12. günde yapılan histopatolojik inceleme sonucunda *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin N-hekzan ekstresinin uygulandığı hayvanlarda yara alanı küçülmelerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu ve bağ doku bileşeni olan kollajen sentezinin ise yara dokusunda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre: Doğu Anadolu'da halk arasında yara iyileştirilmesinde kullanılan *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin N-hekzanlı ekstresinin yara üzerinde iyileşmeyi hızlandırıcı etkisi olduğu ve iyileşme sürecine olumlu bir katkıda bulunduğu söylenebilir. Ancak, mekanizmayı tam olarak aydınlatılabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. *Centaurea pterocaula Trautv.* bitkisinin yara iyileştirici özelliği ile yeni ilaç geliştirme çalışmaları için gelecek vaat ettiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Centaurea pterocaula Trautv.*, Ekstre, N-hekzan, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

OTUN B, Determination of Wound Healing Activity of Different Extracts of *Centaurea pterocaula Trautv.* (Corusbozan), Yuzuncu Yil University, Health Sciences Institute, Department of Pharmacology and Toxicology, Master Thesis, Van, 2015.

This study aims to evaluate the wound healing activity of distilled water, metanol, n-hexane and ethyl acetate extracts of *Centaurea pterocaula Trautv.* on dorsal interscapular surface of rats which are wounded with 6 mm punch. The powdered leaves of *Centaurea pterocaula Trautv.* are extracted in distilled water, methanol, N-hexane and ethyl acetate and these extracts are prepared in the form of ointment mixed with petrolatum and the ointment form of extracts are pomaded to the wounds of rats topically. In the end of the measurement of wound area at 0, 2, 4, 6, 8, 10 and 12th days it is determined that the rats, N-hexane extract is implemented, have a significant difference from the other groups in terms of the contraction of wound area statistically and as a the result of histopathological research at 12th day it is founded that collagen synthesis, the component of ligament, has increased significantly on wound tissue.

According to our study results; it can be said that the N-hexane extract of *Centaurea pterocaula Trautv.* which is used traditionally in the Eastern Anatolia of Turkey for wound healing has accelerating effect on wound healing and also it can be said that it has positive contribution to healing process. However, further studies are needed for enlightening the mechanism exactly. It is concluded that the wound healing effect of *Centaurea pterocaula Trautv.* is promising for “new drug development” studies.

Key words: *Centaurea pterocaula Trautv.*, Extract, N-hexane, Wound healing

ÖZGEÇMİŞ




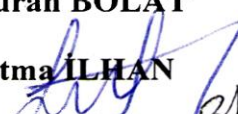
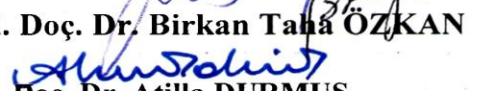



1980 yılında Bitlis’te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Bitlis’te tamamladıktan sonra 1998 yılında Çukurova Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde lisans eğitimine başladı. 2002 yılında mezun olduktan sonra 2002-2003 yılları arasında Çukurova Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Kimya Öğretmenliği alanında tezsiz yüksek lisans yaptı. Özel bir ilaç firmasında 5 yıl çalıştıktan sonra 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Aynı yıl Bitlis Eren Üniversitesi Hızan Meslek Yüksekokulunda öğretim görevlisi olarak göreve başladı. Halen bu görevi yürütmekte ve İngilizce bilmektedir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

| | |
|------------------------------------|--|
| Araştırmanın Adı | <i>Centaurea Pterocaula</i> Trautv.(Çoruşbozan) Bitkisinin Farklı Ekstrelerinin Yara İyileştirici Etkisinin Belirlenmesi |
| Araştırmanın Yürütücüsü | Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL |
| Yardımcı Araştırmacılar | Öğr. Gör. Barış ÖTÜN |
| Kurumu | Veteriner Fakültesi |
| Araştırmanın Tahmini Süresi | 12 Ay |
| Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı | Sıçan 60 Adet |
| Destekleyecek Kuruluş (lar) | YYÜ. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı |
| Başvuru Tarihi | 25.08.2013 |

| | | |
|------------------------|--|-------------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2013/10-... | Tarih:03.10.2013 |
| | Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği/_oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. | |

| ETİK KURUL ÜYELERİ | |
|--|---|
| BASKAN | BASKAN YARDIMCISI |
| Prof. Dr. İdris TÜREL  | Prof. Dr. Hasan ÜLKER  |
| ÜYELER | |
| Prof. Dr. Murat DEMİREL | Prof. Dr. Duran BOLAT |
| Doç. Dr. Fazıl ŞEN  | Doç. Dr. Fatma İLHAN  |
| Doç. Dr. Sıddık KESKİN | Yrd. Doç. Dr. Birkan Taha ÖZKAN  |
| Yrd. Doç. Dr. Fatih GARÇA  | Yrd. Doç. Dr. Atilla DURMUŞ  |
| Yrd. Doç. Dr. Barış Atalay USLU  | Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU |
| Vet. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN | Orhan SOFUOĞLU (Sivil Üye) |

*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.