



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HYPERICUM PERFORATUM, CALENDULA OFFICINALIS VE  
ALOE VERA BİTKİ EKSTRATLARININ KARIŞIMININ  
İNSİZYONEL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**Sultan KAYA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLER ARASI) ANABİLİM  
DALI

**Danışman**

**Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK**

**BURDUR- 2020**



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HYPERİCUM PERFORATUM, CALENDULA OFFİCİNALİS VE ALOE  
VERA BİTKİ EKSTRATLARININ KARIŞIMININ İNSİZYONEL YARA  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
ARAŞTIRILMASI**

**Sultan KAYA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLER ARASI)  
ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK**

“Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0593-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.”

**BURDUR- 2020**



## TEŞEKKÜR

Akademik anlamda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez çalışmam boyunca her konuda bana destek olan, saygıdeğer danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK'a, deney ve istatistik aşamasında bilgi ve tecrübesini paylaşarak yardımcı olan saygıdeğer hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ATEŐ'e, tez çalışmamın histopatolojik inceleme aşamasında desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, çalışma süresi boyunca desteğini, ilgisini ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşım Nadide Hülya TEMİZER'e, öğrenim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, süreç boyunca her zaman yanımda olan sevgili anneme ve kardeşlerim Sait ve Tuğçe'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sultan KAYA

Burdur, 2020

## ETİK BEYAN

*“Hypericum Perforatum, Calendula Officinalis ve Aloe Vera Bitki Ekstratlarının Karışımının İnsizyonel Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması”* başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığımı beyan ederim.

Sultan KAYA

21/08/2020



## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara ve Yara Çeşitleri	3
2.2. Yara İyileşmesi.	6
2.3. Yara İyileşmesi Fizyolojisi	8
2.3.1. İnflamasyon	9
2.3.2. Proliferasyon	10
2.3.3. Maturasyon (Yeniden Şekillenme)	12
2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	13
2.4.1. Lokal Faktörler	13
2.4.2. Sistemik Faktörler	15
2.5. Yara Komplikasyonları	16
2.6. Yara Bakımı	17
2.7. Yara Bakımında Bitkisel Yöntemlerin Kullanımı	20
2.7.1. <i>Hypericum Perforatum</i> 'un Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	29
2.7.2. <i>Calendula Officinalis</i> (Aynısefa)'in Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	31
2.7.3. <i>Aloe vera</i> (Tıbbi Sarı sabır)'nın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Araştırmanın Amacı	33
3.2. Araştırmanın Tipi	33
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	33
3.5. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	33
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	34
3.7. Araştırmaya Dâhil Edilme Ölçütleri	34

3.8. Araştırma Kapsamı Dışında Olma Ölçütleri	34
3.9. Araştırmanın Hipotezleri.	34
3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları	35
3.11. Ratların Randomizasyonu	36
3.12. Deneyde Kullanılacak Deney Hayvanları	36
3.13. Deneyde Kullanılacak Bitki Özütlelerinin Hazırlanması	37
3.14. Ön Çalışmanın Yapılması	38
3.15. Anestezi Aşaması	38
3.16. İnsizyonel Yaralarının Oluşturulması	38
3.17. <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Calendula officinalis</i> ve <i>Aloe vera</i> Bitkisel Özütlelerinden Karışımın Hazırlanması	39
3.18. <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Calendula officinalis</i> ve <i>Aloe vera</i> Bitkisel Özütlelerinden Elde Edilen Karışımın Uygulanması	40
3.19. Serum Fizyolojik Uygulanması	40
3.20. İnsizyon Yaralarının İyileşmesinin Değerlendirilmesi	40
3.21. Makroskobik İnceleme.	40
3.21. Mikroskobik İnceleme.	41
3.21.1. Histopatolojik İnceleme	41
3.22. Verilerin Analizinde Uygulanacak İstatistiksel Yöntemler	42
4. BULGULAR	43
4.1. Makroskopik Bulgular	43
4.1.1. Yara Yüzey Alanı Bulguları	46
4.2. Mikroskopik Bulgular	48
4.2.1. Histopatolojik Bulgular	48
5. TARTIŞMA	55
5.1. Makroskopik Bulguların Değerlendirilmesi	55
5.2. Mikroskobik Bulguların Değerlendirilmesi	56
6. SONUÇ	60
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	69

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Yara iyileşmesi tipleri	8
Şekil 2.2. Butea monosperma	22
Şekil 2.3. Centella asiatica	23
Şekil 2.4. Eucalyptus	23
Şekil 2.5. Azadirachta indica	24
Şekil 2.6. Curcuma longa	24
Şekil 2.7. Rosmarinus officinalis	24
Şekil 2.8. Punica granatum	25
Şekil 2.9. Asparagus racemosus	26
Şekil 2.10. Moringa oleifera	27
Şekil 2.11. Hippophae rhamnoides	27
Şekil 2.12. Ocimum sanctum	28
Şekil 2.13. Panax ginseng	28
Şekil 2.14. Lavandula stoechas	28
Şekil 2.15. Hypericum perforatum	30
Şekil 2.16. Calendula officinalis	31
Şekil 2.17. Aloe vera	32
Şekil 3.1. Kodlama sonrası kafese yerleştirilen ratlar	36
Şekil 3.2. Barınma odasına yerleştirilen ratlar	37
Şekil 3.3. Anestezik ilaçlar	38
Şekil 3.4. Yara oluşum aşaması	39
Şekil 3.5. Bitki ekstratlarının karışımı	39
Şekil 3.6. Yara alanının cetvelle ölçümü	41
Şekil 3.7. Histopatolojik inceleme için alınan doku örnekleri	42
Şekil 4.1. Deney grubu 1. gün yara iyileşmesi	43
Şekil 4.2. Kontrol grubu 1. gün yara iyileşmesi	43
Şekil 4.3. Deney-kontrol grubu 4. gün yara iyileşmesi	44
Şekil 4.4. Deney-kontrol grubu 7. gün yara iyileşmesi	44
Şekil 4.5. Deney-kontrol grubu 14. gün yara iyileşmesi	45
Şekil 4.6. Deney-kontrol grubu 21.gün yara iyileşmesi	45
Şekil 4.7. Gruplarda yara alanlarının zamana göre değişimi	46
Şekil 4.8. Grup alanlarının zamana göre değişimi	47
Şekil 4.9. Yara iyileşmesinin 7. günü kontrol grubunda yaygın bağ doku gelişimi	48
Şekil 4.10. Yara iyileşmesinin 7. gününde deri biyopsilerinin büyütülmüş histopatolojik görünümü	49
Şekil 4.11. Yara iyileşmesinin 14. gününde deri biyopsilerinin histopatolojik görünümü	49
Şekil 4.12. Yara iyileşmesinin 14. gününde deri biyopsilerinin büyütülmüş görünümü	50
Şekil 4.13. Yara iyileşmesinin 21. günü epitel ve bağ doku oluşumu	50
Şekil 4.14. Yara iyileşmesinin 21.günü deri biyopsilerinin yakından görünümü	51
Şekil 4.15. Yara iyileşmesinin 7. günü bağ doku oluşumu	51
Şekil 4.16. Yara iyileşmesinin 7. günü bağ doku oluşumunun yakından görünümü	52
Şekil 4.17. Yara iyileşmesinin 14. günü bağ doku gelişimi ve epitel rejenerasyon	52
Şekil 4.18. Yara iyileşmesinin 14.günü bağ dokunun yakından görünümü	53

<b>Şekil 4.19.</b> Yara iyileşmesinin 21. günü bağ dokunun görünümü	<b>53</b>
<b>Şekil 4.20.</b> Yara iyileşmesinin 21. günü bağ dokunun büyütülmüş görünümü	<b>54</b>



## TABLÖLAR

<b>Tablo 2.1.</b> Etkene göre yara çeşitleri	<b>3</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Graplarda zamana göre yara alanı küçülmesi	<b>46</b>
<b>Tablo 4.2.</b> Graplarda yara alanlarının zamana göre değişimi	<b>47</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>EGF</b>	Epidermal Büyüme Faktörü
<b>Faktör XII</b>	Haegeman Faktörü
<b>FGF-2</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GTAT</b>	Geleneksel Tamamlayıcı Alternatif Tıp
<b>HCA</b>	<i>Hypericum perforatum, Calendula officinalis, Aloe vera</i>
<b>HE</b>	Hematoksilen-Eozin
<b>MMP</b>	Matriks Metalloproteinazları
<b>PDGF</b>	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
<b>TNF- Alfa</b>	Tümör Nekrozis Alfa
<b>VAC</b>	Vakum Yardımlı Kapama
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

### *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* Bitki Ekstratlarının Karışımının İnsizyonel Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması

Kronik yaralar, önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Birçok faktör yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Günümüzde kronik yaraların bakım ve tedavisinde tam bir başarı sağlanamıyor olması nedeniyle hastalar ve sağlık profesyonelleri yenilikçi yaklaşımlara yönelmektedir. Bu çalışmada, *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki özütlerinin karışımının insizyonel yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada her grupta 7'şer rat olmak üzere toplam 14 rat kullanılmıştır. Gruplar deney ve kontrol olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. Deney grubunda günlük yara bakımı bitkisel ekstre karışımı ile yapılırken, kontrol grubunda günlük yara bakımında steril serum fizyolojik kullanılmıştır. Çalışma süresi boyunca her iki grupta da yara yüzey alanları ölçümü, makroskopik değerlendirme ve histopatolojik inceleme yapılmıştır. Araştırma bulgularına göre kontrol grubunda yara iyileşme süreci daha kısadır. Histopatolojik incelemelerde kontrol grubunda yara iyileşmesinin 21. günde tamamlandığı görülmüştür. Deney grubunda inflamatuvar reaksiyon, epitel tabakası kaybı ve kronik granülasyon dokusu oluşumu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bitkisel karışımın yara iyileşmesini olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Bu nedenle, yara iyileşme mekanizmalarını etkileyen bitkisel özütler ile ilgili bilimsel çalışmaların artırılmasına ve bitkilerle tedavi alanının geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, İnsizyonel yara, Yara iyileşmesi.

## ABSTRACT

### Histopathological Investigation of the Effects of the Mixture of *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* and *Aloe vera* Plant Extract on Incisional Wound Healing

Chronic wounds are one of the important cause of mortality and morbidity. Many factors adversely affect wound healing (process). Nowadays, insufficient success in the care and treatment of chronic wounds seek patients and healthcare professionals to innovative approaches. In this study, we aimed to investigate the effect of the mixture of *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* and *Aloe vera* on incisional wound healing histopathologically. In the study, a total of 14 rats, 7 rats each, were used in each group. The groups were divided into two as experiment and control. While daily wound care was performed with herbal extract mixture in the experimental group, sterile saline was used for daily wound care in the control group. During the study, measurement of wound surface areas, macroscopic evaluation and histopathological examination were carried out in both groups. According to the research findings, the wound healing process is more shorter in the control group. Histopathological examinations revealed that wound healing was completed on the 21st day in the control group. In the experimental group, inflammatory reaction, epithelial loss and chronic formation of granulation tissue were detected. In conclusion, it was observed that the herbal mixture used in this study affected wound healing process negatively. Therefore, there are needs to increase scientific studies on medicinal herbs which is affect wound healing mechanisms and to improve herbal treatment field.

**Keywords:** *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, Incisional wound, Wound healing.

## 1. GİRİŞ

Yara, doku bütünlüğünün birçok faktöre bağlı olarak bozulması ve kaybı sonucunda var olan fizyolojik özelliklerin geçici ya da tamamen kaybolmasıdır (Charles, 2007; Orhun, 2003). Doku; travma, cerrahi uygulamalar, sıcak-soğuk, ışın, enfeksiyon ve neoplazi gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle hasarlanabilmektedir. Yaralar tiplerine ve etyolojilerine göre sınıflara ayrılmaktadırlar. Geçici bir etkenin neden olduğu, kısa sürede iyileşen yaralar akut yara olarak adlandırılmaktadır. Kalıcı ve sürekli bir etkenin neden olduğu, 3 aydan daha uzun sürede iyileşen yaralar ise kronik yara olarak tanımlanmaktadır. Kronik yaralarda çeşitli sistemik ve lokal faktörler yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Kemaloğlu, 2011; Orhun, 2003).

Yara iyileşmesi, cerrahi ya da travmatik doku hasarı sonucu organizmada yanıt olarak ortaya çıkan, birbiri ile bağlantılı, hücresele, fizyolojik ve biyokimyasal olayların tümüdür (Broughton ve ark., 2006; Mustoe ve ark., 2006). Kanama ve koagülasyon, akut inflamatuvar yanıtın başlaması, rejenerasyon, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi, kollajen oluşumu ve depolanması, remodelling gibi birbirini takip eden kompleks süreçlerden meydana gelmektedir. Yara iyileşmesinin başlıca prensipleri; etkilenen bölgenin bütünlüğünü koruyarak yeterli doku perfüzyonu ve oksijenasyon ile uygun beslenme ve nem ortamı sağlamaktır (Prisacaru ve ark., 2013). İyileşme sürecine etki eden sistemik ve lokal faktörler yaranın kapanmamasına ve iyileşme sürecinin uzamasına neden olabilmektedir. Özellikle kronik yaralarda, yara iyileşmesinin uzun bir süreci kapsamaması, hastanede yatış süresinin uzamasına, bakım maliyetlerinin ve iş yükünün artmasına neden olmaktadır. Bu problemlerin yanı sıra iyileşme süresinin uzaması bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, fiziksel ve psikososyal travmaya neden olmaktadır (Kısacık, 2015). Ayrıca piyasada yara tedavisinde kullanılan ekipmanlar zor temin edilmekte ve maliyetli olmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı, yaraların hızlı ve sağlıklı bir biçimde iyileşmesi ve az maliyetli olması amacıyla farklı yara bakım malzemeleri arayışına gidilmektedir.

Son yıllarda yara iyileşmesindeki yenilikçi girişimler, modern tıp ve ilaç sektöründeki gelişmelerle yara tedavisinde sürekli bir ilerleme sağlanmaktadır (Dorai, 2012). Ayrıca gıda ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan sentetik ilaçların direnç geliştirmesi, çeşitli yan etkilerinin olması, modern tıbbın hastalıkları tedavi etmede yetersiz kalması, doğal ürünlerin etkili ve zararsız olacağı düşüncesi gibi faktörler sonucunda dünya çapında bitkisel tedavi yeniden popülerlik kazanmaya başlamaktadır (Dorai, 2012). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya popülasyonunun yaklaşık %60'ının ve gelişmekte olan ülkelerin ise %60-90'nın tıbbi bitkilerle tedaviye yöneldiğini bildirmektedir (Özkorkmaz ve Özay, 2009). Tıbbi bitkiler antik çağlardan günümüze kadar yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Durusoy ve Ulusal, 2007). Yara iyileşmesinin hemostaz, inflamasyon, kollajen sentezi ve epitelizasyon aşamalarına etki eden tıbbi bitkiler bilimsel literatürde yerini almaktadır (Sançar ve ark., 2017).

*Hypericum perforatum*, halk arasında bilinen adıyla sarı kantaron, yüzyıllardır yara ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır (Altan ve ark., 2015). *H. perforatum* ekstralarının antimikrobiyal ve antibakteriyel etkilerinin yanı sıra kollajen üretimi, fibroblast migrasyonu, keratinosit farklılaşması ve epitelizasyonu arttırdığı bildirilmektedir (Sançar ve ark., 2017). Hyperforin bileşeninin yara iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (Altan ve ark., 2015). *Calendula officinalis*, tıbbi nergis olarak bilinmektedir ve antiinflamatuvar bir ajan olarak yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Erçetin ve ark., 2012). *C. officinalis*'in heksan ve etanolik ekstratının fibroblastların proliferasyon ve migrasyonunu uyardığı, re-epitelizasyonu hızlandırdığı, hücre proliferasyonunu, kollajen ve nonkollajen proteinlerin miktarını arttırdığı görülmektedir (Budovsky ve ark., 2015). Yara tedavisinde kullanılan bir diğer bitki ise *Aloe vera*'dır. *Aloe vera*'nın birinci ve ikinci derece yanıkların tedavi sürecini kısaltıp, iyileşme ve epitel oluşum hızını artırarak dokularda vaskülarizasyonu sağladığı bildirilmektedir (Türsen, 2014). Ülkemizde yetişen bu bitkilerin yara iyileşmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu durumda çalışmamızda *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımının insizyonel yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi geleneksel ve bilimsel bilgiye katkı sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yara ve Yara Çeşitleri

Yara, dokunun fiziksel, kimyasal, cerrahi ya da mikroskobik sebeplerle anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması veya doku kaybı sonucunda organizmada fizyolojik özelliklerinin kısmen veya tamamen kaybolmasıdır (Broughton, 2006). Genellikle yara, “normal deri bütünlüğünün ortadan kalkması” olarak tanımlanmaktadır (Orhun, 2003). Dokunun anatomik yapısının bozulması ile başlayıp, yeni dokunun oluşumu biten biyokimyasal ve hücrenel olaya yara iyileşmesi denir (Sevin, 2018). Yara oluşumuna neden olan etkenin oluşturduğu hasar, yaranın oluştuğu doku, bireyin yaşı ve sağlık durumu gibi faktörler yaranın morfolojisini ve iyileşmesini etkilemektedir (Yalman, 2018).

Yaralanma tiplerinin çeşitliliği nedeniyle sınıflandırılması zordur. Yaralar, yarayı oluşturan etkene, yaranın derinliğine ve yaranın oluşma zamanına göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (Altan, 2015; Kısacık, 2015). Yarayı oluşturan etkene göre, travmatik yaralar, termal yaralar, vasküler nedenli yaralar, nörojenik yaralar, basınç yaraları, hayvan ısırıkları ile oluşan yaralar ve hastalık nedeni ile oluşan yaralar olarak sınıflandırılmaktadır (Akdoğan, 2019; Orhun, 2003).

**Tablo 2.1.** Etkene göre yara çeşitleri

<b>Etken</b>	<b>Yara çeşitleri</b>
<b>Vasküler Nedenli Yaralar</b>	Arterioskleroz, vaskülitler, embolizm ve damar anomalileri, arteriel yetmezlik ve venöz yetmezlik sonucu oluşan yaralar
<b>Travmatik Yaralar</b>	İnsizyon, laserasyon, abrasyon, avulsiyon, ateşli silah yaralanmaları, açık kırıklar
<b>Nörojenik Yaralar</b>	Duyu ve nöropatik bozukluklar
<b>Basınç yaraları, Termal yaralar, Hayvan ısırıkları ile oluşan yaralar, Hastalık nedeni ile oluşan yaralar</b>	

**İnsizyon:** Keskin uçlu nesnelere tarafından oluşturulan yaralar ya da cerrahi yaralar bu gruba girmektedir. Bu tür yaralarda derinin fasia tabakası hasarlı ve yara ağzı açıktır. Yara kontaminasyonu diğer yaralara göre daha azdır (Orhun, 2003).

**Laserasyon (Yırtık):** Özellikle künt cisimlerle ya da kuvvetin cilde penetrasyonu ile oluşan, cildin tüm katmanlarını etkileyen doku yırtığı şeklindeki yaralardır. Etkilenen cilt bölgesi geniş, yara dudakları çok parçalı, ölü doku miktarı düz kesilere göre fazladır. Kontaminasyon ve enfeksiyon olasılığı yüksektir (Kemaloğlu, 2011).

**Abrazyon (Sıyrık):** Derinin süperfisiyal epitel tabakasının pürüzlü-düzensiz yüzeye sürtünmesiyle epidermisin kaybına neden olan yüzeysel yaralardır (Orhun, 2003).

**Delici yaralar:** İğne gibi sivri uçlu nesnelere oluşturduğu yaralardır (Kemaloğlu, 2011).

**Avülsiyon yaraları:** Cilt parçası ve cilt altı dokunun avulse olması ile ortaya çıkan yaralanmalardır. Tedavi de çoğunlukla cilt greftleri uygulanır.

**Penetrasyon yaraları:** Bıçak benzeri objenin vücut bütünlüğünü bozması ile oluşan yaralardır (Kemaloğlu, 2011; Orhun, 2003).

**Kırık fragmanlarının ekspozisyonu ile ortaya çıkan yaralar (Açık kırıklar):** Yüksek darbeli yaralanmalarda ortaya çıkan kırıkların beraberinde cilt, cilt altı dokuların da yaralanmasına denir (Orhun, 2003).

**Yanıklar:** Vücudun alacağı enerjiden daha fazla enerjiyi almasıyla oluşan küçük kızarıklıklardan, doku yıkımına kadar çeşitli yaraların oluşmasıdır (Ekizoğlu ve ark., 2009; Gürlek, 2015; Kemaloğlu, 2011). Isı, kimyasal etkenler, elektrik, radyasyon ve soğuk gibi etkenlere bağlı olarak meydana gelir (Orhun, 2003).

Yaranın derinliğine göre yara tiplerinde ise, yaralanmadan etkilenen cilt alanı ve katmanlarına göre bir sınıflandırma yapılmaktadır. Sürtünme sonucu sadece epidermis kaybı ile oluşan yaralara yüzeysel; epidermis ile dermis tabakasının kaybı ile oluşan yaralara kısmi kalınlıklı; epidermis, dermis, subkutan yağ dokusu ve daha derin dokuların kaybı ile oluşan yaralara da tam kalınlıklı/derin yaralar denilmektedir. Tam kalınlıklı derin yaralarda doku kaybı ciddi boyutlardadır, iyileşme uzun sürer ve fazla miktarda granülasyon dokusuna gereksinim vardır (Altan, 2015; Erdemir, 2019).

Oluşma zamanına göre yaralar, akut ve kronik yara olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Akut yaralar, geçici bir etkenin (travma-cerrahi) sebep olduğu kısa sürede iyileşen yaralardır. Yara iyileşmesi düzgün bir süreç içerisinde gelişmektedir. Dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü kronik yaralara göre daha iyi ve hızlı bir şekilde kazanılmaktadır (Kemaloğlu, 2011). Kronik yaralar ise, sürekli bir etkenin sebep olduğu, 3 ay içinde iyileşmeyen ve sürekli tekrarlayan yaralardır. Ayrıca kronik yaralar doğru tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen, 4-8 hafta boyunca iyileşmeyen yaralar olarak da bilinmektedir. Fakat son zamanlarda anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü sağlanamayan, iyileşme sonrası istenilen fizyolojik yanıtın alınmadığı yaralar kronik yara olarak tanımlanmaktadır (Türker, 2009). Akut yaraların yapım ve yıkım fazları dengeliyken, kronik yaralarda bu denge yok olarak katabolizma ön plana çıkmaktadır. Genellikle inflamatuvar evrede uzama gerçekleşmektedir. Bu yüzden kronik yaraların çoğunda iyileşme süreci uzamakta ya da iyileşme gerçekleşmemektedir (Kısacık, 2015). Akut yaralar, laserasyon, abrazyon, insizyon, penetrasyon, yanık gibi çeşitli yaralanmaları içerirken; diyabetik ayak yaraları, dekübit ülserleri, venöz ülserler, iskemik ülserler gibi yaralanmalarda kronik yaralar sınıfına dâhil olmaktadır (Aktaş, 2012) .

Ayrıca diğer bir sınıflandırmada; yaraların patojen mikroorganizma ile kontaminasyon durumuna göre yapılmaktadır. Yara bölgesinde patojen mikroorganizmaların ve doku kaybının olmadığı, vücut sistemlerine giriş olmayan minimal skar dokusu ile gelişen yaralar temiz yaralar olarak adlandırılmaktadır. Tiroidektomi, mastektomi, biyopsi gibi lümen açılımını gerektirmeyen ameliyatlar

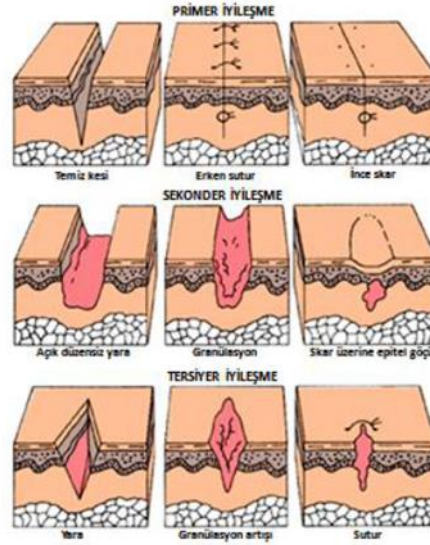
bu gruba girmektedir. Temiz kontamine yaralarda, cerrahi diseksiyon sırasında mukoza ile kaplı kaviteye giriş yapıldığında temiz olan yara buradaki bakterilerle kontamine olmaktadır. Enfeksiyon oranı yaklaşık %7-8 dolayındadır ve antibiyotik profilaksisine gereksinim vardır. Ameliyat sırasında mikroorganizmalarla kontamine olmuş yaralara kontamine yaralar denilmektedir. Kontamine yaralarda enfeksiyon oranı %15 dolayındadır. Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme cerrahi operasyon öncesi yapılan direkt açılmalar bu tür yaralara örnek verilebilir. Bunlara ek olarak, yara kenarları düzgün olmayan, patojen mikroorganizmaların ve ölü dokunun bulunduğu derin yaralar kirli, enfekte yara olarak tanımlanmaktadır. Yara bölgesinde inflamasyon ve pürülan akıntı vardır. Enfeksiyon riski % 40 dolayındadır (Aktaş, 2012).

## **2.2. Yara İyileşmesi**

Yara iyileşmesi, meydana gelen travmanın tipine bağlı olmaksızın hasar görmüş dokunun morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini yeniden kazanmasını sağlayan, çok sayıda hücre ile bu hücrelerin ürettikleri sitokin ve mediatörlerin rol oynadığı kompleks bir süreçtir (Arslan, 2003; Türker, 2009). Bu süreçte çeşitli mediatörler, parankimal hücreler, ekstraselüler matriks elemanları ve kanın şekilli elemanları önemli rol oynamaktadırlar. Eğer yara iyileşmesi dokunun hücreleri ile kendiliğinden gerçekleşiyorsa rejenerasyon, bağ dokusunun hücreleri ile gerçekleşiyorsa reperasyon olarak tanımlanmaktadır (Dik, 2015). Hasarlı bir dokudaki yara iyileşmesi yaralanmanın şiddetine ve yaraya sebep olan etkene göre farklılık gösterebilmektedir. Aynı zamanda bireyin yaşı, sağlık durumu ve metabolizması gibi lokal ve sistemik faktörlerde yara iyileşme mekanizmasında ve sürecinde değişikliklere sebep olabilmektedir (Yalman, 2018). Bu sürecin herhangi bir bölümünde meydana gelen aksaklık yara iyileşmesinde gecikmeye ve yaranın kapanmamasına neden olmaktadır (Brölmann ve ark., 2012). Yara iyileşmesinde en önemli prensip, dokuya yeterli oksijenasyon ve perfüzyon sağlayarak, dokunun yeterli ve dengeli beslenmesini sağlamaktır (Altıntaş, 2001). Yara iyileşmesi temel olarak primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır.

**Primer İyileşme:** Cerrahi insizyonlar ve kesi yaralanmaları gibi temiz ve doku kaybının olmadığı yara kenarlarının cerrahi yöntemler ile birleştirilmesi sonucu gerçekleşmektedir. İyileşme hiç aralıksız ve minimum skar dokusu oluşumuyla hızla gerçekleşmektedir. İyileşmede önemli rol oynayan epidermis, sutureasyondan sonra her iki yara yerinde kalınlaşarak insizyon aralığına doğru ilerlemektedir. 24-48 saat içerisinde de orta hatta birleşerek ince bir tabaka oluşturmaktadır. Kollajen liflerinin ve matriks proteinlerinin sentezi, depolanması düzgün bir şekilde devam etmektedir (Li ve ark., 2007). İlerleyen günlerde epitelyum hücreleri, oluşan skar dokusunun üzerini kapatmaktadır.

**Sekonder İyileşme:** İnfarktus, ülserleşme, apse oluşumu gibi doku kaybının daha fazla olduğu kontamine yaralarda, yaraya herhangi bir müdahale edilmeksizin, granülasyon ve bağ dokusu oluşumu ile uzun bir süreçte meydana gelen iyileşmedir (Li ve ark., 2007). Suture atılmadan kendiliğinden iyileşmeye bırakılan veya sonradan sutureları alınarak kenarları birbirinden ayrılan cerrahi yaralar bu niteliktedir. Primer iyileşmeden farkı, proliferasyon fazı daha uzun, kontraksiyon miktarı ve granülasyon dokusunun oluşumu ile birlikte skar dokusu daha fazla görülmektedir. Sekonder iyileşme genellikle avülziv yaralanma, lokal enfeksiyon ya da yaranın yetersiz kapanmasıyla birlikte görülmektedir (Li ve ark., 2007).



**Şekil 2.1.** Yara iyileşmesi tipleri

**Tersiyer İyileşme:** Geç primer iyileşme olarakta bilinmektedir. Geniş doku yaralanmaları, yabancı cisim ve ileri düzey kontamine yaralarda enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla yara kenarları açık bırakılmaktadır. Kontamine yara debride edilerek granülasyon dokusunun oluşması beklenmektedir. Yeterli granülasyon dokusu oluştuğunda ve kontaminasyon azaldığında yara kapatılmaktadır (Arslan, 2003).

### 2.3. Yara İyileşmesi Fizyolojisi

Yara iyileşmesi, sadece yara alanıyla sınırlı kalmamakla birlikte tüm sistemleri kapsayan hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar sürecidir. Genellikle yaralanmaların tümü benzer temel mekanizmalarla iyileşmektedirler. İyileşme sürecinde, deri bütünlüğünün bozulmasıyla birlikte; keratinosit, fibroblast, endotel, kollajen, sitokin, makrofaj ve trombositleri içeren çoğu hücre rol oynamaktadır (Saraç, 2015). Yara iyileşmesi birbiri ile bağlantılı ve iç içe geçmiş 3 fazdan oluşmaktadır. Bu evrelerden inflamasyon evresi 3 gün sürerken, proliferatif evre 10 gün ve remodelling evresi de yaklaşık 2 yıl sürmektedir (Dindar, 2015).

### 2.3.1. İnflamasyon

Doku hasarına karşı verilen ilk biyolojik ve biyokimyasal tepkidir. Bu fazda, hemostaz, ölü dokuların debridasyonu ve enfeksiyon kontrolü gerçekleşmektedir (Broughton ve ark., 2007). Vasküler ve hücrel olmak üzere iki ayrı mekanizmadan oluşmaktadır. Lokal vazodilatasyon ve lenfatik drenajın önlenmesiyle birlikte ısı artışı, ödem, kızarıklık ve ağrı gibi inflamasyon fazın primer semptomları meydana gelmektedir (Reinke ve Sorg, 2012).

**Vasküler yanıt:** İyileşme sürecinin ilk basamağı travma sonucu kanamaya yanıt olarak oluşan ve yaklaşık 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondur. Damar yapısında meydana gelen hasarla oluşan subendotelial kollajenlerin trombositlere teması sonucu, Hageman faktörü (Faktör XII) aktifleşmektedir. Bununla birlikte trombosit sekresyonu gerçekleşmekte ve sitokin ile büyüme faktörlerinin de oluşması sağlanmaktadır. Trombositlerin yara çevresinde toplanıp subendotelial kollajene adhezyonuyla birlikte primer trombosit tıkaçı oluşup geçici koagülasyon sağlanmaktadır (Eming ve ark., 2007; Gantwerker ve Hom, 2012). İlerleyen süreçte pıhtılaşma faktörlerinin devreye girmesiyle birlikte protrombin trombine ve fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı oluşmaktadır (Çelikkol, 2015; Li ve ark., 2007).

**Hücrel yanıt:** Hemostaz aşamasından sonra endotel hücrelerinden histamin, prostoglandin E2, prostosiklin ve endotelial büyüme faktörü salgılanarak vazodilatasyon gelişir ve damar permeabilitesinde artış gözlenir. Polimorfonükleer lökositler ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkıp yara bölgesine doğru göç etmektedirler. Yara alanına inflamatuvar hücrelerin göçü, kan akımının artışı ve trombositlerden salınan kemotaktik faktörlerin aracılığı ile sağlanmaktadır (Eming ve ark., 2007; Lorenz ve Longaker, 2006).

Nötrofiller travma sonrası yaralı bölgeye gelen ilk hücre olmakla birlikte inflamasyonun başlangıcından yaklaşık 1 saat sonra hücre göçü başlamaktadır ve 2 gün boyunca yara alanında etki göstermektedirler (Orhun, 2003). Nötrofiller

interselüler geçişi elastaz ve kollajenaz senteziyle sağlamaktadırlar. Bakteriler ve yabancı cisimlerin fagositozu, proteaz salınımıyla hasar görmüş doku ve hücrelerin debridmanı nötrofillerin ana görevleridir. Nötrofiller yüzeylerinde bulunan integrinler ve hücre matriksleri arasında etkileşim sonucu bu eylemleri gerçekleştirmektedir (Gibran ve ark, 2007; Li ve Kirsner, 2007). Zamanla apoptoza uğrayan nötrofiller, yara alanında yeniden patojenik bakteri veya yabancı cisim varlığında çoğalmaya devam etmektedir. Bunun sonucunda da inflamasyon fazı uzayarak yara iyileşmesinin gecikmesine neden olmaktadır. Nötrofil sayısının azalmasıyla birlikte iyileşmenin 2.- 3. günlerinde monosit sayısı artmaya başlamaktadır (Orhun, 2003). Monositler kan dolaşımından yara bölgesine göç ettiklerinde dokuları fenotipik değişiklik geçirerek aktif yara makrofajlarına dönüşmektedirler. Makrofajlar yara iyileşmesinde kilit rol oynarlar ve 3.- 5. günlerde yara bölgesinde yoğun miktarda bulunmaktadırlar. Başlıca görevleri, yara alanındaki patojenik mikroorganizmaları ve atıkları temizlemek, granülasyon dokusu ve anjiogenez oluşumunu sağlamak, fibroblast göç ve proliferasyonunu başlatmak ve biyolojik aktif mediatörlerin salınımını sağlamaktır (Deniz, 2010; Yüksel, 2019).

Lenfositler yara bölgesine makrofajlar aracılığı ile gelerek aktifleşmektedirler. İnflamatuar fazın bitimine doğru yara alanındaki sitokin düzeylerinde düşme sonucu monosit/makrofajların ağırlıkta olduğu hücre infiltrasyonu giderek azalmaktadır (Li ve ark., 2007; Türker, 2009). İnflamatuar faz, yaranın derinliğine ve genişliğine göre değişmekle beraber ortalama 3-5 gün devam etmektedir (Gurtner ve ark., 2008).

### **2.3.2. Proliferasyon**

Proliferasyon fazı, yaralanmadan sonraki 24-72 saat içinde başlayarak ortalama 3 hafta kadar devam etmektedir. Bu fazda fibroblast, epitel ve endotel hücreleri etkin rol oynamaktadır (Monaco ve Lawrence, 2003). Fakat bu fazda baskın olan hücreler fibroblastlardır ve iyileşmenin 5. ve 7. günü yara bölgesindeki yoğunluğu maksimum seviyededir. İyileşmedeki temel görevleri ise, yara onarımını sağlayarak, bağ dokunun ana maddeleri olan kollajen, proteoglikan, retikülin ve

elastini sentezlemektir (Broughton ve ark., 2007). Granülasyon oluşumu, reepitelizasyon, fibroplazi, anjiyogenez olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (Campos ve ark., 2008). Dokulara oksijen ve besin sağlamak için, mikrodolaşımın gerçekleşmesi gerekmektedir. Bundan dolayı, yara bölgesinde bulunan makrofajların salgıladığı anjiogenik etkenler endotelial hücrelerle yeni kapiller damar ağının oluşumunu sağlamaktadırlar. Bu oluşum yara iyileşmesinin son aşamasına kadar sürmektedir (Deniz,2010; Yüksel, 2019). Vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve tümör nekroz faktör beta (TNF- $\beta$ ) gibi doğal büyüme faktörleri bu işlemde etkin rol oynamaktadır (Bauer ve ark., 2005; Broughton ve ark., 2006). Aynı zamanda hipoksi de anjiogenezisi başlatan temel faktörlerdendir, fakat uzamış hipoksi varlığında neovaskularizasyonun gelişmediği de bilinmektedir. (Demirkol, 2014). Ortamdaki düşük pH, laktat artışı ve azalmış oksijen basıncı gibi yüksek metabolik ihtiyaçlarda yeni kan damarlarının oluşumu için uyarıcı faktördür.

Granülasyon dokusu, inflamatuvar fazdan kalan defekti geçici olarak dolduran vaskularize bir bağ dokusu olarak tanımlanmaktadır. Makrofaj, fibroblastlar ve endotelial hücreler, granülasyon dokusunun yapısını oluşturmaktadır. Bu hücreler yeni kan damarları ve ekstrasellüler matriksin inşasında görev almaktadır. Fibroblastlar, sitokin ve büyüme faktörleri sinyallerine yanıt olarak yaraya göç ederek kollajen bakımından zengin yeni ekstrasellüler matriksi sentezlemektedir. Aynı zamanda fibronektin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi proteinlerin de sentezinde işlev göstermektedir. (Broughton ve ark., 2007; Kısacık, 2015; Monaco ve Lawrence, 2003). Yara onarım alanında pembe, vaskularize ve fibröz doku yapısında granülasyon dokusu oluşmaktadır (Ekmekçi ve Bostancı, 2002).

Fibroplazi evresinde, fibroblastlar ekstrasellüler matrikse göç edip proliferasyon olmaktadır. İyileşmenin 5. gününde yara gerilim gücünde artış meydana gelerek kılcal damarları, lifleri ve fibroblastları yara kenarlarına doğru itmektir. Bunun sonucunda fibrin değişikliğe uğrayarak kollajen sentezi artmaktadır. Kollajen sentezi arttıkça fibroblast sayıca azalmaktadır. Yara alanı en yüksek kollajen miktarına

iyileşmeden sonra 2-3 hafta içinde ulaşmaktadır (Akdoğan, 2019; Balsa ve Culp, 2015).

Epitelizasyon, yaralanmayı takiben birkaç saat içinde başlamaktadır. Epitelial hücreler, trombositlerden ve makrofajlardan salınan büyüme faktörlerine yanıt olarak, yara tam olarak kapanıncaya kadar yara kenarlarından alt kısımdaki matrikse doğru göç etmektedirler (Ekizce, 2019; Kısacık, 2015). Dermis ve epidermisi içeren tam kat yaralanmalarda epitelizasyon sadece yara kenarlarından ilerlerken, kısmi kalınlıklı yaralanmalarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma gerçekleşmektedir.

Miyofibroblastlar tarafından başlatılan kontraksiyon hareketi, yaranın lokalizasyonuna, derinliğine ve konağa göre değişkenlik göstermekle birlikte günlük 0,6-0,7 mm<sup>2</sup>lik kontraksiyona uğrayarak yara kenarlarını yaranın geometrik merkezine doğru çekmektedir. Kontraksiyonun kuvveti hücre yoğunluğuyla doğru orantılı, kollajen çaprazlaması ile ters orantılıdır. Ayrıca kısmi kalınlıklı yaralarda az şiddetli, tam kalınlıklı yaralarda çok şiddetlidir (Türker, 2009). Kontraksiyon sonucunda yara boyutu küçülmekte ve gelişmekte olan epidermis granülasyon dokusunu tamamen örtmeye başlamaktadır (Broughton ve ark., 2006).

### **2.3.3. Maturasyon (Yeniden Şekillenme)**

Maturasyon fazı yara iyileşmesinin en uzun süre devam eden fazıdır. Yara kavitesi granülasyon dokusu ile dolduktan sonra keratinosit migrasyonu ile reepitelizasyon tamamlandığında, yeniden şekillenme aşaması başlamaktadır. Bu fazın ana özelliği kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapısı oluşturmaktır. Maturasyon evresinde proliferasyon sırasında oluşan yoğun hücre ve vasküleritesi olan granülasyon dokusu ile daha az yoğun hücre ve damardan oluşan skar dokusu yer değiştirmektedir. İyileşme gerçekleştikçe inflamatuvar hücreler ve fibroblastların sayısı giderek azalmaktadır (Broughton ve ark., 2006). Bu fazda fibroblastlar tarafından oluşturulan tip III kollajen yıkılarak yerini daha sağlam olan tip I kollajene bırakılmaktadır. Tip I kollajen lifleri yaranın mekanik dayanıklılığı

ve gerilme kuvvetini arttıracak şekilde organize olmaktadır (Monaco ve Lawrence, 2003). Yeni oluşan kollajen lifler ilk olarak kendi aralarında kovalent bağlanıp, daha sonra eski sağlam liflerle bağ oluşturmaktadırlar (Altan, 2015).

Kollajen yapım ve yıkımı ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasıyla birlikte devam ederek, 21 gün içerisinde sabit bir dengeye ulaşmaktadır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından sağlanmaktadır. Matürasyon fazında iyileşme gerçekleşirken kollajende artış, damar ve fibroblast miktarında sayıca azalma görülmektedir (Broughton ve ark., 2007; Gurtner ve ark., 2008). Kollajen sentezi ile birlikte kollajen yıkımı da yara matriksinin matürasyonu süresince devam etmektedir. Bu süreç devam ettikçe skar dokusunun damarlanması azalmakta, epitel doku kalınlaşmakta, kırmızıdan pembeye ve beyaza doğru bir renk değişimi gözlemlenmektedir (Kısacık, 2015). Skar dokusunun gerilme gücü giderek artmaktadır. Yaralanmadan 1 hafta sonra sağlam dokunun %3'üne, 3 hafta sonra %20'sine, 3 ay sonra da %80'ine ulaşmakta ve daha fazla artmamaktadır (Arslan, 2003). Yaralanmadan sonra doku esnekliğinin tam olarak oluşturulamamasının sebebi; iyileşme esnasında var olan elastin liflerinin sayısı ve düzeninin yetersiz olmasıdır (Çiçek, 2015).

## **2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Yara iyileşmesini birçok faktör olumsuz olarak etkilemektedir. Bu faktörler lokal ve sistemik olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır.

### **2.4.1. Lokal Faktörler**

**İskemi:** Dokunun iyileşmesi için gerekli olan besleyici elemanların yetersizliği; lökosit ve fibroblast akımının azalması, nötrofillerin ve enflamasyon mediatörlerinin yara bölgesine geç ulaşması, fagositik aktivitenin geç başlaması, oksijen azlığı gibi sonuçlar doğurarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Genel hipotansiyon, periferik vasküler hastalıklar, lokal dolaşım bozuklukları, yaşlanma, yara dudaklarındaki ölü dokuların varlığı ve süturun çok sıkı

atılması bu durumun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Ekmekçi ve Bostancı, 2002).

**Yabancı cisim:** Yabancı cisimler yara bölgesinden uzaklaştırılmazsa inflamatuvar yanıtın uzamasına neden olmaktadır. Bu durumda enfeksiyon ve iyileşmede gecikmeye neden olmaktadır.

**Hematom:** Yara kenarlarının kapanmasının engellenmesi ve bakteriler için uygun ortam oluşturması nedeniyle yara iyileşmesini azaltmaktadır.

**Uygulanan cerrahi teknik:** Yara iyileşmesini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Açık yaranın kurutulması, yaranın gergin kapatılması, sıkı sütür atılması, yetersiz debridman gibi faktörler yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Ekmekçi ve Bostancı, 2002).

**Doku oksijenasyonu:** Yara iyileşme sürecinde diğer dokulara göre daha fazla oksijene gereksinim duymaktadır. Oksijen, nötrofillerin bakteri fagositozunda, fibroblast-epitel hücre proliferasyonunda ve kollajen sentezinde önemli rol oynamaktadır. Yara bölgesindeki parsiyel oksijen basıncının epitelial hücre proliferasyon hızını etkilediği gösterilmektedir.

**Enfeksiyon:** Yara alanında parsiyel oksijen konsantrasyonunun azalması, yarada enfeksiyon oluşmasında etkilidir. Bakteriyel kontaminasyon, doku oksijenasyonunda azalma, kollajen yıkımında artma ve inflamatuvar evrede uzamaya neden olmaktadır. Bununla birlikte epitelizasyon ve anjiogenezisde de azalmaya neden olarak yara iyileşmesinde gecikmelere sebep olmaktadır (Arslan, 2003).

**Ödem:** Dokularda oksijenin sirkülasyonunu engelleyerek yara iyileşmesini geciktirmektedir. Post kapiller obstrüksiyon, kapiller yatakta perfüzyonu azaltıp iskemiye neden olmaktadır.

**Steroid ajanlar:** Uzun süre kullanımları yara iyileşmesini baskılamaktadır. Makrofaj migrasyonu, nötrofil fonksiyonu, fibroblastların kollajen sentezini

baskılayarak epitelizasyon ve anjiogenezisi geriletmektedir. Kronik steroid kullanan bireylerde dermis ince, kollajen düzeyleri az ve yara iyileşme yeteneği zayıftır.

**Radyoterapi:** Fibroblastlar üzerine etki ederek yara iyileşmesini baskılamaktadır. Ayrıca, epitelizasyonda önemli olan keratinositler ve deri ekleri üzerinde olumsuz etkileri vardır. Radyoterapi ile hasar gören deri, ülser gelişimine uygundur. Hipoksi sonucu gelişen iskemi nedeniyle de, bu ülserlerin iyileşmesi gecikmektedir. Yaralanmadan 1 hafta önce uygulanan radyoterapi, yara gerilim gücünü %50 oranında azaltırken; yaralanmadan 2 hafta sonra uygulanan radyoterapi yara gücünü etkilememektedir (Lorenz, 2006).

#### 2.4.2. Sistemik Faktörler

**Yaş:** Yaşın ilerlemesiyle birlikte yara iyileşmesi yavaşlayarak daha az skar dokusu oluşmaktadır. Aynı zamanda fibroblastların ve epitel hücrelerinin proliferasyonu yavaşlamaktadır. İnflamatuar yanıt yaşın ilerlemesiyle birlikte azalarak yara iyileşme süresi uzamaktadır (Arslan, 2003).

**Beslenme:** Yara iyileşmesinde proteinler yaşamsal öneme sahiptirler. Organizmada protein eksikliği varsa inflamatuvar evre ve fibroplazi aşaması uzun sürmektedir. Yağlar ise hücre membran sentezinde rol oynamaktadır. Sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor ve çinko gibi maddelerin eksikliği kollajen sentezinde bozukluklara neden olarak iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir. Örneğin; çinko yetersizliğinde, epitel hücreleri ve fibroblastlar göç edebilmesine rağmen çoğalamamaktadır. Sonuçta, epitelizasyon gerçekleşmemekte ve kollajen üretimi, yara kenarlarını bir arada tutacak yeterli düzeye ulaşamamaktadır. Vitaminler yara iyileşmesi için gereklidirler. Ancak; yüksek miktarda E vitamini, yara iyileşmesi ve kollajen üretimini yavaşlatırken; yüksek doz A vitamini inflamatuvar tepkimeleri artırmaktadır. C vitaminin eksikliğinde ise fibroplazi fazı hasarlanarak yeterli miktarda ve kalitede kollajen üretimi gerçekleşmemektedir (Arslan, 2003).

**Sigara:** Sigara vazokonstrüksiyona neden olarak oksijenin taşınmasını engellemektedir. Karboksi-hemoglobin oranı artarak yara oksijenasyonu

bozulmaktadır. Nikotinin eritrosit, makrofaj ve fibroblast çoğalmasını engelleyici etkileri bulunmaktadır (Campos ve ark., 2008).

**Kronik hastalıklar:** Diyabetis mellitus, dolaşım bozuklukları, karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, maligniteler ve anemi gibi sistemik hastalıklar yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Diyabetes mellitus, yara gerilim gücü ve hidroksiprolin düzeyini azaltarak, yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca yüksek kan glikoz düzeyi lökosit fonksiyonlarını etkilemektedir (Gottrup, 2009).

**İmmünoşüpresyon:** Kemoterapötik ilaçların sık kullanımı sebebiyle immünoşüpresif hastalarda nötrofil fonksiyonları bozulmaktadır. Kan dolaşımında nötrofil değeri düştüğü için yara alanına ulaşan sayıları da azalmış olup yara iyileşmesi yavaşlamaktadır.

**Üremi:** Kollajen sentezini bozmaktadır.

**Ağrı:** Postoperatif ağrı adrenal ve noradrenalin salgılanmasını sağlayarak dokularda vazokonstriksiyona yol açarak yaranın beslenmesini olumsuz etkilemektedir (Campos, 2008).

**Genetik hastalıklar:** Osteogenezis İmpperfekta, Ehler Danlos Sendromu, Marfan's Sendromu, Epidermolizis Büllosa gibi konnektif doku hastalıkları yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Lorenz, 2006).

## 2.5. Yara Komplikasyonları

**Kanama:** Erken kanamanın en bilinen nedeni koagülasyonun yeterli düzeyde gerçekleşmemesidir. Erken kanamalarda mutlaka cerrahi girişim ile hemostaz sağlanmalıdır. Geç kanamaların nedeni ise genellikle hipertansiyon ve hemostaz bozukluklarıdır. Geç kanamalar hematom olarak ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla trombositopenik, koagülasyon bozukluğu olan, antikoagülan ilaç kullananlarda görülmektedir. Genellikle iyileşmenin 4-5. günlerinde görülür. Yaranın alt kısmında

çok miktarda akıntı vardır. Yara da enfeksiyona ve yara kenarlarının ayrışmalarına neden olacağı için kesinlikle drene edilmelidir (Gottrup, 2009).

**Enfeksiyon:** Ortamdaki bakteri ve konak rezistansındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Post-operatif yara enfeksiyonu sıklıkla 3. ve 5. günlerde görülmektedir. Yara alanında kızarıklık, ısı artışı, pürülan akıntı, hassasiyet ve lökositöz görülmektedir (Orhun, 2003).

**Yara Açılması:** Post-operatif 5. ve 6. günlerde ortaya çıkmaktadır. Kaşeksi, şiddetli distansiyon, kusma ve akciğer problemi olan bireylerde daha sık görülmektedir. İyileşmeyi geciktiren faktörlerin etkisiyle yara kenarları açılabilir. Eğer bu bölge abdominal alandaysa evantrasyon ve evisserasyon görülmektedir. Batın operasyonlarından sonra derinin sağlam olup, fasya ve periton tabakasının açılmasına evantrasyon; karın içi organların dışarı fıtklaşmasına ise evisserasyon denilmektedir. Yaranın yetersiz kapatılması, yüksek intraabdominal basınç ve yara iyileşmesindeki bozukluklar neden olabilmektedir (Orhun, 2003)

**Hipertrofik skar:** Aşırı miktarda kollajen sentezi sonucu oluşmaktadır. Yara bölgesi ile sınırlıdır ve cilt seviyesinin 4 mm üzerindedir. Skar bölgesinde ödem ve kaşıntı bulunmaktadır.

**Keloid:** İnsizyon alanında kollajen ve glukoprotein üretimi daha fazladır. Epidermis kalınlaşmış ve yara sınırlarının dışına çıkmaktadır. Cilt seviyesinin üzerindedir (Arslan, 2003).

## 2.6. Yara Bakımı

Yara bakımının tarihi uzun yıllara dayanmaktadır. Eski Mısırda bulunan Ebers papirüslerinde hint yağının yara ve yanık tedavisinde kullanıldığı, yaralara ilk gün taze et yapıştırıldığı belirtilmektedir. Hipokrat ilk antisepsiye yaralara katran uygulayarak başlatmıştır. Ayrıca bal kirli yaraların dezenfeksiyonunda kullanılmıştır. Hipokrat, yaraların kuru olarak tedavi edilmesini bildirmiştir. Ünlü Fransız cerrah Ambroise Pare sıcak yağın üzerine yumurta sarısı, gül yağı ve tereyağından oluşan

bir yara pansuman malzemesi geliştirmiştir. 16. Yüzyılda Nidai eserlerinde incibar kökünün yaralarda kullanılabileceğini ifade etmiştir (İlhan, 2008). 17. yy.'da sığırdili kuyruğunun sirke ile birlikte topikal uygulanarak yaralarda kullanılabileceği belirtilmiştir. 1891 yılında da ilk steril pansuman malzemesi üretilmiştir. 20. yy.'da Ross Harrison geniş alanlı yaraların kapatılması için doku nakli çalışmalarını başlatmıştır. I. Dünya savaşında Henry Dakin yaralarda hipoklorid solüsyonunu kullanmıştır (Kurt, 2003). 19-20. yy.' da antibiyotikler ve gümüş modern yara bakımında kullanılmaya başlanmıştır (Charles, 2007).

Günümüzde ise yara dokusunda yeterli miktarda ısı, nem ve oksijen varlığının hücrelerin yeniden yapılanmasını hızlandırdığı belirtilmektedir ve yara bakımı ile ilgili birçok farklı seçenek öne sürülmektedir (Daunton ve ark., 2012; Dhivyaa ve ark., 2015). Yaranın tipine, bölgesine, bireyin hemo-dinamik durumuna ve yarada gelişebilecek komplikasyonların varlığına göre yara bakımı farklılık göstermektedir. Modern yara bakımında esas olan, yaranın doğru değerlendirilerek gereksiniminin belirlenmesi ve yara ortamının nemli tutulmasıdır. Yaradaki nekrotik dokuların debridmanı ile optimal iyileşme için ortam hazırlanmış olur. Yara bakım ürününün seçimi, yaranın genişliği, derinliği, mikrobiyolojik durumu, nekrotik dokuların varlığı, ödemi, eksuda sekresyonu dikkate alınarak belirlenmektedir. Ayrıca ideal yara bakım ürünü yara bölgesini bakteri ve yabancı maddelerden koruyan, fazla sızıntıyı yaradan uzaklaştıran, yara bölgesinde gaz alışverişine izin veren ve yara çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermeyen nitelikte olmalıdır. Modern yara bakım ürünlerinden hidrokolloidler, nekrotik, eksudası az ve orta seviye olan yaralarda kullanılmaktadır. Yosunlardan elde edilen aljinatlar eksudası fazla olan granülasyon ya da epitelizasyon aşamasındaki yaralarda kullanımı uygundur. Yüksek miktarda su absorbe etme gücüne sahip hidrojeller, kuru ve nekrotik yaraların tedavisine yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Transparan filmler kapalı cerrahi insizyon yerleri, minimal eksudatlar ile yüzeysel yaralar, deri greft donör alanları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Su tutma kapasiteleri yüksek olan köpük örtüler ise orta veya bol eksüdalı yaralar, granüle haline gelmiş veya kısmen yaralar, ostomi alanları, minör yanıklar ve diyabetik ülserler gibi yaralar için ideal bir yara örtü malzemesidir. Yara yatağının hazırlanması kavramı güncel tedavi yaklaşımında

öne çıkan seçeneklerdendir. Temel prensibi, yara iyileşmesine neden olan faktörlerin ortadan kaldırılarak yaranın kendi fizyolojik sürecine göre iyileşmeye bırakılmasıdır (Mirasoğlu, 2015).

Son yıllarda yara bakımı ve tedavisinde yeni yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Bunlar; büyüme faktörleri, vakum yardımcı kapama (VAC) tedavisi, larva tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, topikal ozon tedavisi, yapay deri mühendisliği ve kök hücre tedavisidir (Uzun, 2013). Yara iyileşmesinin tüm aşamalarında yer alan büyüme faktörleri yara dokusuna endokrin, parakrin ve otokrin şekilde etki etmektedirler. Yaralanmanın ilk aşamasında trombositlerden salgılanan TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta), inflamasyonu başlatmakta ve dolaylı olarak makrofajları yara dokusuna çekmektedir. Plateletlerden salgılanan PGDF (platelet derived growth factor) kollajen ve ekstrasellüler matriks sentezini artırmaktadır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ise epitelyal mitoz ve kemotaksisi stimüle ederek epitelizasyonu sağlamaktadır (Dhivyaa ve ark., 2015; Uzun, 2013). VAC tedavisi, poliüretan ve polivinilden oluşan süngerler ile yarayı dolduran, yarı geçirgen kapamalar ile yarayı örten, yara-cihaz bağlantısını sağlayan ve negatif basıncı düzenleyen bir sistemden oluşmaktadır. Bu sistem, yara dokusundaki fazla eksüdayı kontrol ederek bakteri çoğalmasını kontrol edip lokal kan akımı ve epitelizasyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Günümüzde yanık yaralarında, yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonlarında ve diyabetik ayak yaralarında kullanılmaktadır (Korkmaz ve ark., 2014). Başka bir yaklaşım olan larva debridman tedavisi, yara dokusunun debridman aşamasında kullanılmaktadır. *Lucilia* cinsi sinek larvalarının salgıladıkları proteolitik enzimler ve antibakteriyel maddeler ile yaradaki ölü dokuyu yok ederek dezenfeksiyon sağlamaktadırlar. Aynı zamanda granülasyon dokusu oluşumunu stimüle etmektedir. Basıncı yaraları, venöz staz yaraları ve diğer doku yaralanmalarında kullanılmaktadırlar (Tanyüksel ve ark., 2014). Hiperbarik oksijen tedavisi ise yaranın oksijenlenmesini sağlayarak yara iyileşmesini uyarmaktadır. Yara bölgesinin oksijenlenmesini, nötrofil-fagositoz yeteneğini, endotelyal hücre proliferasyonunu, kollajen sentezini pozitif yönde etkileyerek anjiogenezisi ve epitelizasyonu hızlandırmaktadır (Ozan ve ark., 2017). Başka bir tedavi yöntemi olan topikal ozon tedavisinde %5 ozon ile %95 oksijen

kombinasyon şeklinde uygulanmaktadır. Ozon yüksek yoğunlukta dezenfaktan, düşük yoğunlukta yara iyileştirici ve epitelizasyonu uyarıcı olarak rol oynamaktadır. Antibakteriyel, antivirüs ve antifungal etki göstermektedir. Kronik ve diyabetik ayak yaralarında kullanılmaktadır (Aktaş, 2012). Güncel tedavi yöntemlerinden bir diğeri kök hücre tedavisidir. Kök hücreler kendi benzerini yapabilme ve oldukça fazla sayıda farklılaşmış özelleşmiş hücreye dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Kemik iliği ve yağ dokusundan ortaya çıkan kök hücreler yeni damar ve doku oluşumunu sağlayarak yara iyileşmesini pozitif yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik ayak yarası ve venöz bacak ülserlerinde yara iyileşmesini arttırdığı gözlenmektedir (Uzun, 2013). Bu yöntemlere ek olarak kullanılan yapay deri mühendisliğinin esas mekanizması yara dokusunda büyüme faktörlerinin yayılımını ve uyarılmasını sağlayarak epitelizasyonu gerçekleştirmektir. Yapay deri, yara bölgesinde deri ile eşdeğer özellik göstererek travmalara ve dış etkenlere karşı koruyucu özellik göstermektedir (Dhivyaa ve ark., 2015).

## **2.7. Yara Bakımında Bitkisel Yöntemlerin Kullanımı**

Günümüzde başlıca ölüm nedenleri arasında kronik hastalıkların yer alması, korunma ve tedavi de yeterli başarının sağlanamaması, sağlık hizmetlerine ulaşmada güçlük gibi nedenlere bağlı olarak bireyler farklı tedavi arayışlarına yönelmektedir (Dorai, 2012). Kronik yaralar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yara tedavisinin uzun bir süreci kapsaması, oldukça maliyetli olmasına ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Aynı zamanda bireyde fiziksel ve psikososyal travmaya neden olarak bireyin sorumluluklarını yerine getirememesine ve ekonomik olarak bakım harcamalarının artmasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra sağlık personelleri ve diğer bakım verenlerin iş yükü artmakta, hasta bireylerden dolayı iş gücü kayıpları yaşanmakta ve ülke ekonomisi de olumsuz etkilenmektedir (Kısacık, 2015; Sarı ve ark., 2010). Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece kronik yaraların 6 milyon hastanın yarısını etkilediği, bu yaraların tedavi maliyetinin ise yıllık 5 ile 10 milyar doları bulunduğu rapor edilmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı yaraları daha kısa sürede iyileştirip, bireyleri günlük rutinlerine döndürebilme amacıyla yara

tedavisinde kullanılan yöntemler hakkındaki gelişmeler gün geçtikçe artmaktadır (Kırsacık, 2015).

Bu gelişmelerin önemli bir kısmını, geleneksel uygulamalardan fitoterapi (bitkilerle tedavi) oluşturmaktadır (Durusoy ve Ulusal, 2007; Sarışen ve Çalışkan, 2005). Bitkisel tıp (Herbalizm, Fitoterapi) tüm dünyada en sık kullanılan geleneksel tamamlayıcı alternatif tıp (GTAT) yöntemlerindedir. Bitkisel tedaviler, bütün hastalık türlerinin tedavisinde ilaç amaçlı kullanılan tedavi şeklidir. Dünya üzerinde yaklaşık 250.000 bitki türünün %15'i fitokimyasal olarak değerlendirilmektedir ve %6'sı biyolojik aktivite göstermektedir. Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı dünyada 1900'lü yıllarda, Türkiye'de ise 1970'li yıllarda başlamaktadır (Dorai, 2012; Topuz, 2008) . "Fitoterapi" terimi ilk kez Fransız hekim Henri Lenclerc tarafından "La Presse Medical" adlı dergide kullanılmıştır (Sarışen ve Çalışkan, 2005). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünya nüfusunun çoğunluğu bitkisel ilaçlarla tedavi olmaktadır (Sarı ve ark., 2010). Son yıllarda ise sentetik ilaç kullanımıyla ortaya çıkan ciddi yan etkiler, modern tıp yöntemleri ile birçok kronik hastalığın tam olarak iyileşememesi ve doğal ürünlerin etkili ve zararsız olacağı düşüncesi gibi faktörlere bağlı olarak bitkisel tedavi yeniden popülerlik kazanmaktadır (Özkorkmaz ve Özay, 2009; Sarışen ve Çalışkan, 2005). Antik çağlardan beri bitkiler yara iyileşmesinde kullanılmakta olup, günümüzde de halen güncelliğini korumaya devam etmektedir. Bazı bitkilerin taze yaralarda kullanıldığı, bazılarının ise kronikleşmiş yaraların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca bitkisel ilaçların zengin içerikleri ile birçok bölgeye etki etmeleri, ucuz olmaları, yan etkilerinin düşük düzeyde olması ve kolay elde edilebilmeleri de geniş kitleler tarafından kullanılmasını sağlamaktadır. Yara iyileşmesinin kollajen üretimi ve epitel oluşumu gibi çeşitli evrelerine etki eden bitkisel ekstratlar bilimsel literatürde yerini almıştır. Yara iyileşmesine etki eden bitkisel ekstratlar; alkaloidler, flavinoidler, glikozidler ve terpenler şeklinde sınıflandırılmaktadır (Sançar ve ark., 2017). Bitki ekstratlarının yara iyileşmesi üzerine etkileri antibakteriyel, kollajen sentezini arttırıcı, proliferasyon-fibroblast uyarıcı, antimikrobiyal ve antioksidan niteliktedir (Özkorkmaz ve Özay, 2009).

Araştırmacılara göre; *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis*, *Aloe vera*, *Butea monosperma*, *Centella asiatica* (Gotu Kola), *Eucalyptus*, *Azadirachta indica*, *Curcuma longa* (Zerdeçal), *Rosmarinus officinalis* (Biberiye), *Punica granatum* (Nar), *Asparagus Racemosus* (Hint kuşkonmazı), *Euphorbia*(Sütleğen), *Sambucus nigra* (Kara mürver), *Moringa oleifera*, *Hippophae rhamnoides*, *Ocimum sanctum* (Fesleğen), *Camellia sinensis* (Yeşil ay), *Panax ginseng*, *Verbascum speciosum*, *Lavandula stoechas* gibi tıbbi bitkiler yara iyileşmesi üzerine olumlu etki göstermektedir.



**Şekil 2.2.** *Butea monosperma*

*Butea monosperma*'nın ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği bir araştırmada, bitki ekstresinin proliferasyon, kollajen sentezi, DNA, total protein ve total kollajen içeriğini artırdığı gözlenmiştir. Histopatolojik incelemelerde ise, epitelizasyon ve yara kontraksiyonunu hızlandırdığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, *B. monosperma*'nın alkollü ekstresinin topikal uygulamasının, kollajen sentezi, maturasyon, yara kontraksiyonu ve epitelizasyon dahil olmak üzere yara iyileşmesinin farklı fazlarına olumlu etki ettiği belirtilmiştir. *Butea monosperma*'nın yara iyileştirici özelliği izoflavonlar, genistein ve prunetin gibi bazı biyoaktif bileşiklere bağlanmaktadır (Muralidhar ve ark., 2013).



**Şekil 2.3.** *Centella asiatica*

*Centella asiatica*, yıllardır Çin’de geleneksel yara tedavisinde kullanılmaktadır. *C. asiatica*’nın asiatikosid bileşeninin kollajen oluşumunu ve anjiyogenezini artırarak yara iyileşme aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Asiatikosid bileşeninin farklı hücre tiplerinde kollajen sentezinin uyarılmasını sağlamanın yanı sıra, yeni oluşan cildin gerilme direncini arttırdığı ve yaraların iyileşmesini hızlandığı da tespit edilmiştir. Ayrıca, skarlarda hipertrofiye yol açabilen ve kılcal geçirgenliği artıran iltihaplı süreci inhibe ettiği gösterilmiştir (Belwal ve ark., 2019).



**Şekil 2.4.** *Eucalyptus*

*Eucalyptus citriodora* ekstrelerinin, hem topikal hem de oral uygulama yoluyla dermal yaraların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ekstrelerin tüm evrelerde yara iyileşmesini hızlandığı bildirilmiştir. Etki mekanizmasının, proliferatif safhada anjiyogenez, kollajen birikimi, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu yoluyla gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Velmurugan ve ark., 2014).



**Şekil 2.5.** *Azadirachta indica*



**Şekil 2.6.** *Curcuma longa*

*Azadirachta indica* ve *Curcuma longa*(*C. longa*) diyabetik kronik yaraları daha etkili bir şekilde tedavi etmek için kombinasyon halinde kullanılmıştır. Her ikisinin de venöz ve dekübit ülserlerin tedavisinde büyük bir etkiye sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Raina ve ark., 2008). *C. longa*'nın granülasyon dokusu oluşumu, kollajen depolanması, dokunun yeniden şekillenmesi ve yara kontraksiyonunu sağladığı bildirilmiştir. Kurkumin bileşeni, iyileşme sürecine katılan büyüme faktörlerinin sentezlenmesini sağlayarak yara kontraksiyonunu hızlandırmıştır. Bu bileşenin yara iyileşmesi üzerine düşük dozlarda uyarıcı, yüksek dozlarda ise inhibitör etkili olduğu gözlenmiştir (Tejada ve ark., 2016).



**Şekil 2.7.** *Rosmarinus officinalis*

*Rosmarinus officinalis* (*R. officinalis*) sulu özütü ve uçucu yağının, alloksan ile indüklenen diyabetik ratlarda kutanöz yara iyileşmesinde etkinliği değerlendirilmiştir. Diyabetik yaranın iyileşme sürecinde, inflamasyonda azalma, yara kontraksiyonunda artış, reepitelizasyon, granülasyon dokusunun rejenerasyonu, anjiyogenez ve kollajen birikimi gibi önemli farklılıklar gözlenmiştir (Abu-Al-Basal, 2010). Bununla birlikte *R. officinalis*'in esansiyel yağı diyabetik farelerin yaralarına topikal olarak uygulandığında belirgin bir iyileşme göstermiştir. *R. officinalis*, oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyonu azalttığı gibi iyileşme sürecini de hızlandırmıştır (Lang ve Buchbauer, 2012).



**Şekil 2.8.** *Punica granatum* (Nar)

Nar (*Punica granatum*) metanolik ekstraktı, farklı konsantrasyonlarda bir jel formülasyonu şeklinde ratların eksizyon yaralarına uygulanmıştır. % 5.0 jel ile tedavi edilen grupta, iyileşme daha hızlı gerçekleşmekte ve hidroksprolin miktarında iki kat artış gözlenmektedir. % 5 nar kabuğu metanolik ekstresi içeren bir merhem yaralı ratlara 10 gün boyunca günde bir kez uygulanmıştır. Merhem yara kontraksiyonu, epitelizasyon süresi, kollajen, dna ve protein sentezini önemli ölçüde arttırmıştır. Ekstrakt, çeşitli bakterilere karşı doğal ve sentetik bileşikler kadar güçlü antioksidan, antibakteriyel ve antifungal aktivite de göstermiştir (Hayouni ve ark., 2011; Tanveer ve ark., 2015).



**Şekil 2.9.** *Asparagus racemosus*

*Asparagus racemosus* (*A. Racemosus*)'un kök ekstraktlarının, IL-1 ve TNF seviyelerini arttırdığı ve bunun da fibroblast aktivitesini uyardığı ve kolajenaz aktivitesini arttırdığı belirtilmiştir. Ratlarda insizyon ve eksizyon yara modellerinde cilt kopma gücünü ve yara iyileşmesini artırdığı görülmüştür. Sonuç olarak *A. racemosus*'un sadece yara iyileşmesinde etkili olmadığı, aynı zamanda yaraların yeniden şekillenmesinde de yardımcı olduğu ortaya çıkmıştır (Kodancha ve ark., 2011). *Sambucus ebulus*'un metanol ekstresinin, ratlara oluşturulan lineer insizyon ve dairesel eksizyon yaralarının iyileşmesine diğer ekstrakt ve fraksiyonlara göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Flavonoid türevi 'kersetin 3-O-glukozit' ayrıca yara iyileşmesini etkileyen aktif bileşenlerinden biri olarak izole edilmiştir (Süntar ve ark., 2010). Mogoşanu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ratlara termal yanık yarası oluşturulmuştur. Kontrol grubuna nemlendirici krem, örnek grubuna gümüş sülfadiazin kremi, deney grubuna ise *Sambuci folium*'un alkolsüz ekstresini içeren krem uygulanmıştır. Anti-enflamatuar, antiseptik ve skatrizan aktiviteleri incelenmiştir. 21 gün sonra, % 10 bitkisel özüt içeren merhem ile tedavi edilen yaranın tamamen epitelize olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma da yara iyileşmesinin hızlanmasının çoğunlukla *Sambuci folium* alkolsüz ekstresinde bulunan flavonoidler ve tanenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Mogoşanu ve ark., 2014).



**Şekil 2.10.** *Moringa oleifera*



**Şekil 2.11.** *Hippophae rhamnoides*

Ratlara oluşturulan insizyon, ölü alan yaraları ve eksizyon yaraları olmak üzere üç farklı yara modeline *Moringa oleifera* ekstresi oral olarak uygulanmıştır. Yaranın kısa sürede iyileşme gösterdiği gözlenmiştir. Bu tür yara modellerinde yaprak ekstresinin topikal uygulamalarının da benzer pozitif sonuçlar ortaya çıkardığı gözlenmiştir (Muhammad ve ark., 2013). *Hippophae rhamnoides* (*H. rhamnoides*) yaprak ekstresinin, ratlarda deneysel yanık yaraları üzerine uygulanmasının, özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi teşvik ettiği ve yara iyileşmesinin farklı fazlarını etkileyerek yara iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir. *H. rhamnoides* yapraklarının sulu ekstratının tam kalınlıktaki yanık yaralarına etkinliği değerlendirilmiştir (Khan ve ark., 2010). Bu ekstratın yara iyileşmesini hızlandırdığı, endojen antioksidanları arttırdığı, doku hasarını önlediği, total protein, Dna içeriğini arttırdığı, anjiyenez ve maturasyon fazını etkilediği bildirilmiştir (Upadhyay ve ark., 2009).



**Şekil 2.12.** *Ocimum sanctum*

*Ocimum sanctum* (*O. sanctum*) yapraklarının sulu ekstresinin ratlarda eksizyon yarasında yara iyileşmesi aktivitesi ile birlikte tümör nekrozis faktör-Alfa (TNF-Alfa) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. *O. sanctum* ekstresinin uygulanmasından sonra, yara kontraksiyonunda ve epitelizasyon oranında artış gözlenmiştir. *O. sanctum* ekstresi insizyon yara modelinde yara kopma kuvvetini önemli ölçüde arttırmıştır. Ekstrakt ile tedavi edilen yaraların kontrol grubuna göre daha hızlı epitelize olduğu ve yara kontraksiyon oranını arttırdığı bulunmuştur (Shetty ve ark., 2008).



**Şekil 2.13.** *Panax ginseng*



**Şekil 2.14.** *Lavandula stoechas*

*Panax ginseng* ekstresi, tam kalınlıkta kutanöz yaralara ve yanık yaralarına uygulanmıştır. Epidermal hücre çoğalmasını sağlamış, kollajen birikimini arttırmış, re-epitelizasyon ve yeni kan damarı oluşumunu sağlamıştır (Park ve Park, 2018). Lavanta yağının ana bileşenleri olan linalol ve linalil asetat antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan etkiye sahiptir. Ratlara tam kalınlıkta dairesel yaralar oluşturulmuştur ve lavanta yağı topikal olarak 14 gün boyunca uygulanmıştır. Lavanta yağı ile tedavi edilen yaraların alanı önemli ölçüde azalmıştır. Bu çalışma, lavanta yağının kollajen sentezini arttırdığı, fibroblastların farklılaşmasını desteklediği ve TGF- $\beta$ 'nin ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Mori ve ark., 2016).

### **2.7.1. *Hypericum Perforatum* (Sarı Kantaron)'un Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi**

*Hypericum perforatum* (*H. perforatum*), Clusiaceae familyasının bir alt familyası olan *Hypericaceae*'ye ait sarıçiçekli, çok yıllık bir bitkidir (Altan, 2015). İlman iklimlerin hâkim olduğu Batı Avrupa, Asya, Kuzey Afrika'da dağılım göstermektedir.

Ülkemizde ise, genellikle her dağlık alanda bulunurken, çoğunlukla Toroslarda yayılım göstermektedir (Altıparmak, 2012). Halk arasında yara otu, bin bir delik otu, püren, kan otu, koyun kıran, kılıç otu, kuzu kıran ve mayasıl otu olarak adlandırılmaktadır. Dünya da ise daha çok St. John bitkisi olarak isimlendirilmektedir (Altıparmak, 2012). Günümüzden en bilinen *Hypericum* türünün *H.perforatum* L. olduğu bildirilmektedir. *Hypericum perforatum*'un dünyada bulunan 469 türünün 70'i Türkiye'de bulunmaktadır.

*Hypericum perforatum*'un toprak üstü kısımları hidroalkolik ekstre, %60 etanol veya %80 metanol içermektedir. Esas biyoaktif bileşikleri; naftodiantron, flavonoidler, floroglusinoller, prosiyanidinler, fenilpropanlar ve biflavonlar olmak üzere 6 kategoriden oluşmaktadır. Daha az oranlarda da tanninler, esansiyel yağlar, ksantonlar, aminoasitler ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler,

peptidler ve polisakkaritler) bulunmaktadır (Altan, 2015; Çelikkol, 2015). Türler arasında ve gelişimsel varyasyonlar, hasat zamanı, ekolojik büyüme ortamı, hazırlama metodu, ışık ve depolanma şartları gibi nedenlerden dolayı bileşenler bitkilerde farklı konsantrasyonlarda bulunmaktadır. *Hypericum perforatum*'un başlıca biyoaktif bileşenleri içerisinde hyperforin, hyperisin ve flavonoid grubundan hyperozid, isoquersitrin, rutin ve epikatesin yer almaktadır. Fakat yara iyileşmesinde en etkili bileşeni hyperforindir ve var olan diğer bileşenler ise sadece iyileşmeye destek olmaktadır (Altıparmak, 2012).



**Şekil 2.15.** *Hypericum perforatum*

Asırlardır halk arasında *H. perforatum* hastalıkları tedavi etmek amacıyla tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Yaygın olarak depresyon ve anksiyete üzerine etkilerinden söz edilse de son yıllarda yara iyileştirici ajan olarak kullanılmaktadır. Yara iyileştirici etkisinin yanısıra sedatif, antiseptik, antioksidan, antidepresif, spazm giderici, antiviral, antimikrobiyal, hepatoprotektif, diüretik ve antibiyotik etkileri de bulunmaktadır (Çelikkol, 2015). *H. perforatum* ekstrelerinin antimikrobiyal ve antibakteriyel etkilerinin yanı sıra kollajen üretimini, fibroblast migrasyonunu, keratinosit farklılaşmasını ve epitelizasyonu arttırdığı bildirilmektedir (Özkorkmaz ve Özay, 2009; Sançar ve ark., 2017). *H. perforatum*'un insizyonel yaralarda belirgin şekilde etkili olduğu belirtilmektedir (Süntar ve ark., 2010). *H. perforatum*'un sezaryen skarı ve yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldığında, bitkinin topikal uygulamasının güvenilir olduğu, yara iyileşmesini olumlu etkilediği, kontrol ve plasebo gruplarına karşı yaradaki ağrı ve kaşıntıyı önemli ölçüde azalttığı ve skar oluşumunda anlamlı farklar bulunduğu raporlanmıştır (Samadi ve ark., 2010).

### 2.7.2. *Calendula Officinalis* (Aynısefa)’in Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

*Calendula officinalis* (*C. officinalis*), Akdeniz kökenli, Asteraceae familyasına ait, kazık köklü, tek yıllık bir bitkidir. Halk arasında aynısefa, tıbbi nergis, portakal nergisi ve kadife çiçeği olarak bilinmektedir. Doğal olarak yetiştirildiği ve kültürü yapıldığı ülkelerde çoğunlukla “marigold” olarak adlandırılmaktadır. *C. officinalis*’in terapötik özellikleri, steroidler, terpenoidler, flavonoidler, karotenoidler, kinonlar ve aminoasitler gibi çok çeşitli biyoaktif bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Durusoy ve Ulusal, 2007).



**Şekil 2.16.** *Calendula officinalis*

Çok eski çağlardan beri yara, yanık, bacak ülserleri, dermatit, herpes zoster tedavisinde kullanılan bir bitkidir. *C. officinalis*’in heksan ve etanolik ekstratının fibroblastların proliferasyon ve migrasyonunu uyardığı bildirilmektedir (Budovsky ve ark., 2015). Topikal kullanılan *C. officinalis*’in reepitelizasyonu hızlandırdığı, hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile kollajen ve nonkollajen proteinlerin miktarını arttırdığı belirtilmektedir (Fronza ve ark., 2009; Preethi ve ark., 2009).

### 2.7.3. *Aloe vera* (Tıbbi Sarısabır)’nın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

*Aloe Barbadensis miller* bilimsel adı olmakla birlikte Asphodelaceae (Liliaceae) familyasına ait, ağaçsı, uzun ömürlü, etli, yeşil renkte bir bitkidir. Afrika, Avrupa ve Amerika’nın sıcak ve nemli bölgelerinde yetişen tropik bir bitkidir. Türkiye’de özellikle Güneybatı Anadolu bölgesinde yetişmektedir ve “ödağacı veya

tıbbi sarımsabır” olarak adlandırılmaktadır. *Aloe vera* 77 biyoaktif bileşen içermektedir ve bu bileşenler vitamin, enzim, mineral, şeker, lignin, saponin, salisilik asit ve aminoasitlerden oluşmaktadır. Anti-inflamatuar ve antibakteriyel etkili olan salisilik asit içermektedir. *Aloe vera* antik çağlardan beri Yunanistan, Mısır, Meksika, Japonya ve Çin gibi değişik kültürlerde sağlık, güzellik, tıbbi hastalıklar ile cilt bakımında kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar, antiartrit, antibakteriyel, antifungal ve hipoglisemik etkilere sahiptir.



**Şekil 2.17.** *Aloe vera*

Günümüzde farklı kombinasyonlarda *Aloe vera* içeren, yara iyileşmesinde kullanılabilen jel ve krem preparatları bulunmaktadır. Birinci ve ikinci derece yanıkların tedavi süresini kısalttığı, iyileşme ve epitel oluşum hızını artırdığı, yanık dokularda vaskularizasyonu sağladığı bildirilmektedir. *Aloe vera* ekstresi fibroblastları uyarak kollajen sentezini ve epitelizasyonu artırmaktadır. Ayrıca anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etki göstermektedir (Maenthaisong, 2007; Surjushe, 2008; Türsen, 2014).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Amacı**

*Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının insizyonel yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımlarının insizyonel yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan in vivo düzeyde, randomize kontrollü deneysel bir çalışmadır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Araştırmanın evrenini Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Wistar cinsi, ortalama 250-350 gr. arasında değişen ve ortalama 8-12 haftalık erkek ratlar oluşturdu. Çalışmada anlamlı sonuç elde edebilmek için en az sayıda rat kullanılması planlandı. Parametrik testlerin varsayımlarının yerine gelmediği durumlarda nonparametrik testlerinde yanıt verebilmesi için araştırmanın örneklemini bu evrenden rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 14 rat (her grupta 7'şer rat olmak üzere) oluşturdu.

#### **3.5. Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Araştırma, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Araştırma 13.06.2019-13.06.2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

### 3.6. Araştırmanın Etik Yönü

“*Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının insizyonel yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak araştırılması” isimli tez çalışması Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından 15.05.2019 tarihinde 65 sayılı etik kurul toplantısında 512 sayılı karar ile onaylanmıştır.

### 3.7. Araştırmaya Dâhil Edilme Ölçütleri

Ratların ortalama 8-12 haftalık (2-3 aylık) olması,

Ortalama ağırlıkları 250-350 gr. olan erkek ratlar,

Veteriner muayenesi sonrası ratların sağlıklı olmaları,

### 3.8. Araştırma Kapsamı Dışında Olma Ölçütleri

Araştırma süresince 21 günden önce kaybedilen ratlar

### 3.9. Araştırmanın Hipotezleri

Bu araştırmanın hipotezleri şu şekildedir.

**H<sub>01</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun yara iyileşmesi etkinliği açısından arasında fark yoktur.

**H<sub>A1</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun yara iyileşmesi etkinliği açısından arasında fark vardır.

**H<sub>02</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun yara yüzey alanları ortalamaları arasında fark yoktur.

**H<sub>A2</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun yara yüzey alanları ortalamaları arasında fark vardır.

**H<sub>03</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun yara yüzey ölçümleri arasında fark yoktur.

**H<sub>A3</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun yara yüzey ölçümleri arasında fark vardır.

**H<sub>04</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmeleri (nekrotik kabuk kitlesi, bağ doku gelişimi, kronik granülasyon dokusu, epitel rejenerasyonu, kollajen oluşumu, yangısal reaksiyon) arasında fark yoktur.

**H<sub>A4</sub>:** *H.perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımı uygulanan deney grubu ile Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmeleri (nekrotik kabuk kitlesi, bağ doku gelişimi, kronik granülasyon dokusu, epitel rejenerasyonu, kollajen oluşumu, yangısal reaksiyon) arasında fark vardır.

### **3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları**

Bu çalışmada yara iyileşmesinin 21 gün izlenmesi ve grup sayısının az olması araştırmamızı sınırlamaktadır.

### 3.11. Ratların Randomizasyonu

Ratların randomizasyonu rastgele sayılar tablosu kullanılarak basit randomizasyon yöntemi ile deney ve kontrol grubuna ayrıldı. Her bir kafeste bir rat olacak şekilde 14 kafese dağıtılarak yapıldı. *H. perforatum*, *C. officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının karışımının uygulandığı deney grubu D harfi ile isimlendirildi. Gruptaki toplam rat sayısı kadar, D1,D2 D3,D4, D5, D6, D7 ardışık sıra şeklinde verilen numaralar ile adlandırılarak ayrı kafeslere yerleştirildi. Serum Fizyolojik uygulanan kontrol grubu ise K harfi ile isimlendirilerek, K1, K2, K3, K4, K5, K6, K7 ardışık sıra şeklinde verilen numaralar ile adlandırılarak ayrı kafeslere yerleştirildi. Aynı zamanda ratların kuyruk bölgesi renkli kalemle boyanarak gruplarla eşleştirildi. Deney grubu mavi, kontrol grubu kırmızı renkli kalem ile boyanarak kodlanan gruplar ile eşleştirildi.



Şekil 3.1. Kodlama sonrası kafese yerleştirilen ratlar

### 3.12. Deneyde Kullanılacak Deney Hayvanları

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden Wistar cinsi, ortalama ağırlıkları 250-350 gr. arasında değişen ve ortalama 8-12 haftalık (2-3 aylık) erkek ratlar temin edildi. Tüm ratlar insizyonel yaralar oluşturulduktan sonra ayrı ayrı kafeslerde 12 saat gündüz 12 saat gece düzeninde, sabit sıcaklık (17-20°C ortamda) ve nem altında laboratuvar şartlarında barındırıldı. Ratlar deney süresince musluk suyu ve ad libitum ile beslendi.



**Şekil 3.2.** Barınma odasına yerleştirilen ratlar

### **3.13. Deneyde Kullanılacak Bitki Özülerinin Hazırlanması**

Maserasyon yöntemi ekstraksiyon yöntemleri arasında geleneksel (klasik) işlem olarak yer almaktadır. Bitkilerin bir süre uygun çözücüde bekletilmesi işlemine maserasyon denilmektedir. Bitki materyali, çözücü ile birlikte kapalı bir kap içerisine alındı. İstenilen zaman ve sıcaklığa göre bekletildi. Etken maddelerinin yağa geçmesi sağlandı ve ardından filtreleme işlemi yapıldı. Bu çalışmada sarı kantaron ve aynı safa bitkileri için maserasyon yöntemi uygulandı.

Çiçeklenme döneminde hasadı yapılan sarı kantaron ve aynı safa bitkileri ticari olarak temin edilerek ayrı kapalı kaplar içerisine konuldu. Üzerlerine asit değeri düşük naturel zeytin yağı (1:50 mg:ml) ilave edildi. Kaplar hava almayacak şekilde güneşe direk maruz bırakıldı. Bitki türüne göre farklılık göstermek üzere 2 hafta ile 45 gün arası bekletildi ve ardından süzme işlemi gerçekleştirildi. Yağların renginin dönmesi ile birlikte işlem tamamlandı. Son olarak yağlar dinlenme tankına alınıp dinlendirildi (Cellat, 2011; Karanki, 2013). Ardından iki bitkiye ait yağlar karışıma ilave edildi.

Aloe vera jel eldesi; daha fazla jel eldesi için bitkinin yaprakları içerisinden kalın ve büyük olanlardan bir tane seçildi. Besinlerin çoğu gövdeye yakın yerleştiği için, yaprağı mümkün olduğunca gövdeye yakın bir noktadan kesildi. Sarı öz suyu yapraktan temizlendi. Daha sonra yaprak durulandı ve kurulandı. Yaprak düz bir yüzeye yerleştirildi ve yaprağın üst kısmını çıkarmak için tırtıklı bir bıçak kullanıldı.

Yapraklar ters çevrilip, alt parçası çıkartıldı. Kalan sapı atılıp jel direkt olarak karışıma eklendi.

### 3.14. Ön Çalışmanın Yapılması

Çalışma sırasında karşılaşılabilecek aksaklıkları önceden belirleyebilmek amacıyla, araştırma kriterlerine uyan bir adet rat ile ön çalışma yapıldı. Ön çalışma yapılan rat daha sonra araştırmaya dâhil edildi.

### 3.15. Anestezi Aşaması

Ratların insizyonel yaraları oluşturulmadan önce 87 mg/kg Ketamin (Ketasol %10,10 ml) ve 13 mg/kg Xylazine (Basilazin %2,25ml) intraperitoneal olarak her bir rata ağırlığının 10 katı olacak şekilde verilerek anestezileri sağlandı.



Şekil 3.3. Anestezik ilaçlar

### 3.16. İnsizyonel Yaralarının Oluşturulması

Ratların anestezileri sağlandıktan sonra sırt bölgesindeki tüyler elektrikli tıraş makinesi ile tıraş edildi. Tıraş edilen yara bölgesi %70'lik izopropanol ile temizlendikten sonra betadine ile boyandı. Her bir ratın dorsal bölgesine oluşturulacak insizyonel kesilerin uzunluğu cetvel ile ölçüldü ve yara oluşturulacak alanlar işaretlendi. Daha sonra bistüri ile 3cm'lik insizyonel kesiler atılarak yaralar oluşturuldu.



**Şekil 3.4.** Yara oluşum aşaması

### **3.17. *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* Bitkisel Özütlerinden Karışımın Hazırlanması**

*H. perforatum*, *C. officinalis* ve *Aloe vera* bitkisel ekstratları eşit oranlarda karıştırıldı. *H. perforatum* bitkisinin esansiyel yağından 10 cc, *C. officinalis* bitkisinin esansiyel yağından 10 cc, *Aloe vera* bitkisinin jelinden ise 10 cc olacak şekilde bitkisel karışım hazırlandı. Elde edilen karışım her pansuman uygulaması öncesi çalkalanarak özütlerin homojen bir şekilde karışması sağlandı.



**Şekil 3.5.** Bitki ekstratlarının karışımı

### **3.18. *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* Bitkisel Özütlerinden Elde Edilen Karışımın Uygulanması**

*Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Aloe vera* bitkisel özütlerinden elde edilen karışım 0,5 cc miktarında enjektöre çekildi ve yara alanını tamamen kapatacak şekilde uygulandı. Pansuman uygulaması insizyonel yaralar oluşturulduktan itibaren, yaranın oluşturulduğu gün 0 kabul edilerek (0. gün pansuman uygulanmadı), 21 gün boyunca günde 1 kez olacak şekilde, her gün aynı saatte yapıldı. Pansuman uygulamasından sonra yara alanı steril spanç ile kapatılarak yapışkan bandaj sargı ile sabitlendi.

### **3.19. Serum Fizyolojik Uygulanması**

Kontrol grubundaki ratların insizyonel yaralarına 1 cc steril Serum Fizyolojik uygulandı ve 21 gün boyunca yara alanı steril spanç ile kapatılarak sabitlendi.

### **3.20. İnsizyon Yaralarının İyileşmesinin Değerlendirilmesi**

İnsizyonel yaraların iyileşmesi makroskobik ve mikroskobik olmak üzere iki düzeyde değerlendirildi. Yaralar oluşturulduktan sonra, 7, 14 ve 21. günlerde her biri yara kenarı ve yüzeyini içeren doku parçalarının histolojik incelemesi için eksizyonel biyopsi yapıldı. 7 ve 14. günlerde biyopsi işlemi sonrası biyopsi alınan bölge 3/0 vicryl ile suture edildi. 21. günde anestezi aşamasından sonra yara değerlendirmeleri yapıldı ve ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

### **3.21. Makroskobik İnceleme**

Makroskobik inceleme de yara iyileşme yüzdelerinin hesaplanması için öncelikle yaraların 7, 14 ve 21. günlerdeki fotoğrafları çekilip bilgisayar programı kullanılarak yara alanları hesaplandı. Bilgisayar programında yara kenarındaki referans alana karşılık gelen piksel sayısı hesaplanıp, yara alanına karşılık gelen piksel sayısı ile kıyaslanarak yara yüzeyi alanı hesaplandı. Yaraların iyileşme

yüzdeleri formül kullanılarak hesaplandı. Gruplar arasındaki iyileşme yüzdeleri kruskal-wallis testi ile incelendi.



**Şekil 3.6.** Yara alanının cetvelle ölçümü

### **3.21. Mikroskopik İnceleme**

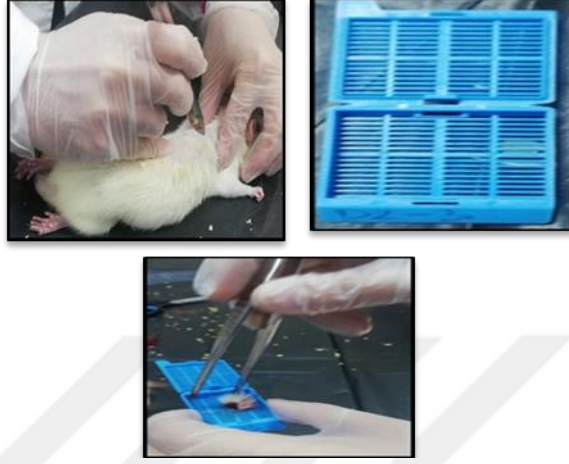
Mikroskopik inceleme Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

#### **3.21.1. Histopatolojik İnceleme**

Ratlarda insizyonel yaralar oluşturulduktan sonra 7., 14. ve 21. günlerde alınan deri örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Trimlenen deri örnekleri takip kasetlerine alındı, ardından doku takip cihazına (Leica ASP300S) yerleştirildi ve rutin doku takibinden geçirilerek parafine bloklandı. Bloklardan 4-5 saat soğutulmanın ardından Leica 2155 rotary mikrotom ile 5 mikron kalınlığında iki seri kesit alınarak lamlara çekildi. Bir gece kurutulan doku kesitleri 30'ar dakika süreyle 3 ayrı Ksilol serisinden geçirilerek parafin tabakası uzaklaştırıldı. Daha sonra sırasıyla %100, 96, 90, 80 ve 70'lik alkol serilerinden geçirilerek dokulara su verildi. Ardından dokular Hematoksilen ve Eozinle (HE) boyandı. Boyama işleminin ardından sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkollerden geçirilerek dokuların suyu alındı. Parlattak için Ksilolden geçirilen dokuların üzerine entellan damlatılarak lamel yapıştırıldı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Diğer seri kesit ise bağ doku iyileşmesinin değerlendirilmesi için Masson trikrom metoduyla boyandı.

Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak mikrofotografi ve morfometrik inceleme yapıldı.



**Şekil 3.7.** Histopatolojik inceleme için alınan doku örnekleri

### **3.22. Verilerin Analizinde Uygulanacak İstatistiksel Yöntemler**

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Ayrıca tanımlayıcı istatistiklere ilişkin grafikler de oluşturulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Friedman testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0.05 kullanılmıştır,  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskopik Bulgular

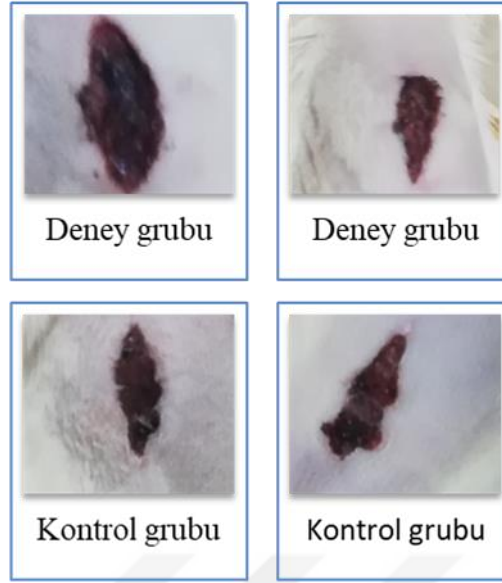
Çalışmanın 1.gününde deney ve kontrol grubundaki tüm ratların yaralarında kanlı parlak kırmızı bir görünüm vardı ve yaralarda kabuklanma oluşumu gözlenmedi. 2. günde deney grubunda bir ratta yara kabuklanması görülmezken diğer ratlarda kabuklanmanın tamamlandığı görüldü. Kontrol grubunda ise tüm ratlarda yaralarda düzensiz kısmi kabuklanmanın olduğu görüldü. Pansuman uygulamasının 4. gününde her iki çalışma grubunda da yara kabuklanmasının tamamlandığı gözlemlendi. Yara kabuklanması deney grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha hızlı gerçekleşmektedir.



Şekil 4.1. Deney grubu 1. gün yara iyileşmesi

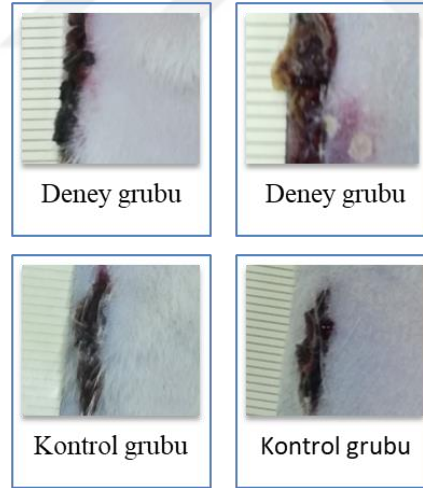


Şekil 4.2. Kontrol grubu 1. gün yara iyileşmesi



**Şekil 4.3.** Deney-kontrol grubu 4. gün yara iyileşmesi

7. günden itibaren deney grubunda yer alan 3 rat ile kontrol grubundaki 5 ratın yara çaplarında gözle görülür bir küçülme meydana gelmektedir.



**Şekil 4.4.** Deney-kontrol grubu 7. gün yara iyileşmesi

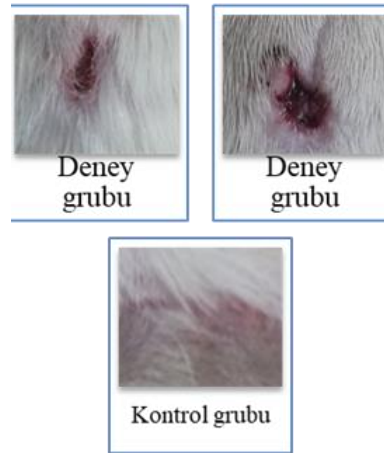
Çalışmanın 13. gününde her iki grupta da yara doku rejenerasyonu belirgin hale gelmektedir. 14. günde deney grubunda 2 ratta yara kapanmasının gerçekleşmek üzere olduğu, diğer ratlarda ise yara alanının küçülmeye başladığı gözlemlendi. Ayrıca bir ratın yara bölgesinde ödem ve eksuda tespit edildi. Kontrol grubunda 3 ratın yara

iyileşmesini tamamladığı, geriye kalan ratlarında yara iyileşmelerinin tamamlanmak üzere olduğu görüldü. Kontrol grubunda ödem veya eksüdaya rastlanmadı.



**Şekil 4.5.** Deney-kontrol grubu 14. gün yara iyileşmesi

21. günde kontrol grubunun yara iyileşmesi deney grubuna kıyasla daha hızlı geliştiği gözlemlendi. Deney grubunda tamamen kapanmayan yaraların olduğu görüldü. Sadece 2 yaranın tamamen kapandığı ve pembe renkte bir yara izinin olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise, tüm ratların yara iyileşmelerini tamamladığı belirlendi.

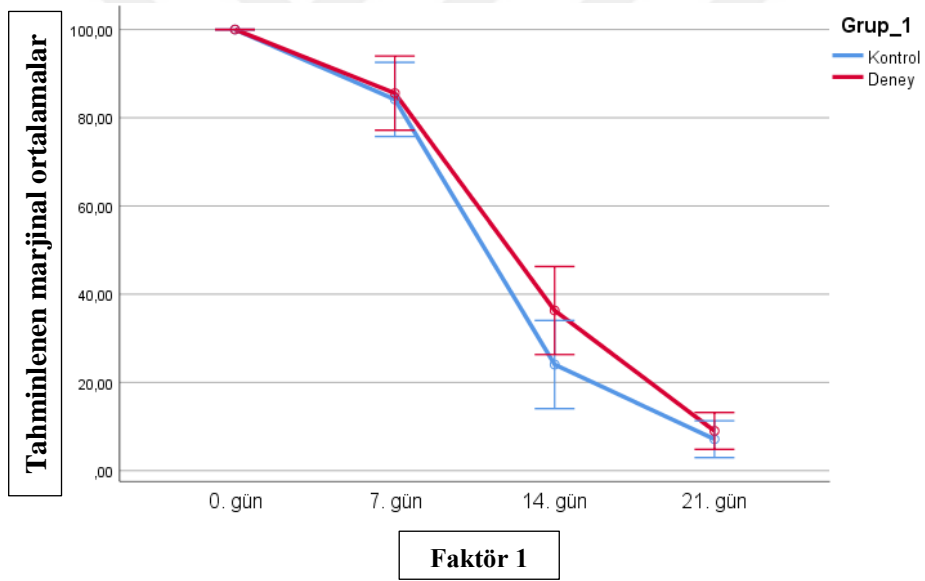


**Şekil 4.6.** Deney-kontrol grubu 21.gün yara iyileşmesi

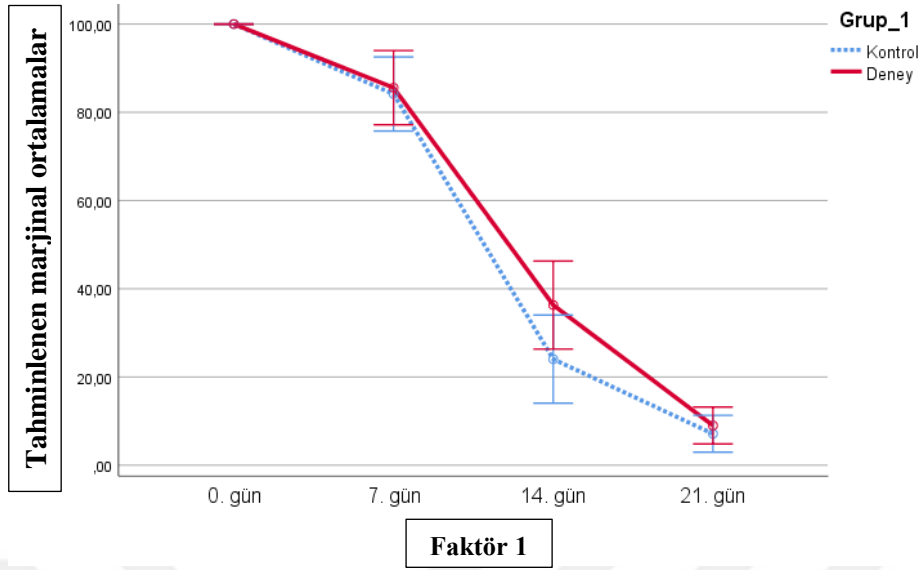
#### 4.1.1. Yara Yüzey Alanı Bulguları

**Tablo 4.1.** Gruplarda zamana göre yara alanı küçülmesi(%)

Zaman	Grup	n	Ortalama	Standart Sapma
Yara Alan Yüzdesi 0. Gün	Kontrol	7	100,00	0,00
	Deney	7	100,00	0,00
Yara Alan Yüzdesi 7. Gün	Kontrol	7	84,15	10,86
	Deney	7	85,58	9,51
Yara Alan Yüzdesi 14. Gün	Kontrol	7	24,05	7,90
	Deney	7	36,29	15,21
Yara Alan Yüzdesi 21. Gün	Kontrol	7	7,13	5,53
	Deney	7	9,00	4,56



**Şekil 4.7.** Gruplarda yara alanlarının zamana göre değişimi



Şekil 4.8. Grup yara alanlarının zamana göre değişimi

Tablo 4.2. Gruplarda yara alanlarının zamana göre değişimi(%)

Zaman	Kontrol			Deney			z değeri	p değeri
	Med	Min.	Mak.	Med	Min.	Mak.		
Yara alan yüzdesi 0. gün	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-0,192	0,848
Yara alan yüzdesi 7. gün	86,36	62,10	95,65	87,36	67,39	95,55	-1,597	0,110
Yara alan yüzdesi 14. gün	24,46	11,57	36,95	33,33	18,88	62,53	-1,023	0,306
Yara alan yüzdesi 21. gün	5,26	2,32	17,39	8,42	3,26	15,38	-1,023	0,306
Test değeri	21,000			21,000				
p değeri	<b>0,000</b>			<b>0,000</b>				

Deney ve kontrol grubu arasında zamana göre yara alanı küçülmesinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını tespit etmek için Friedman testi yapılmıştır. Sonuçlara göre hem deney hem de kontrol grubunda zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için yapılan çoklu karşılaştırma testinde

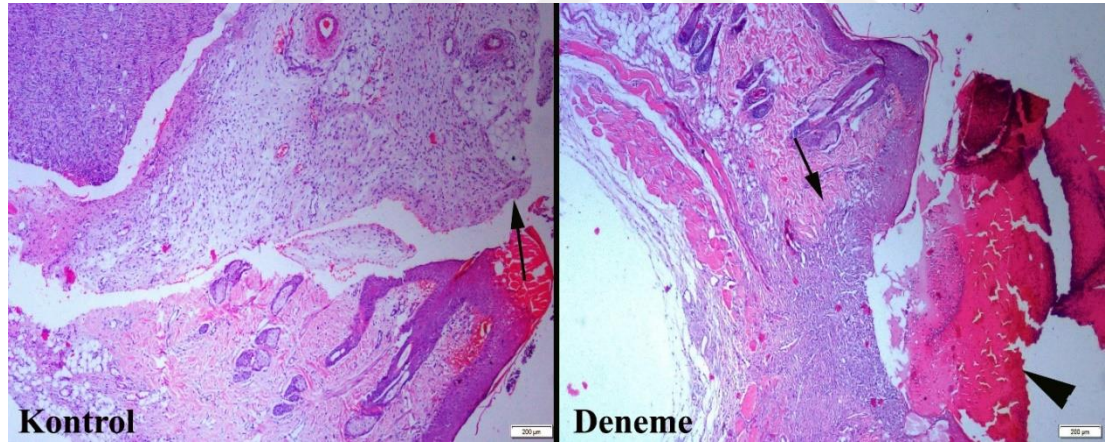
sıfırıncı günün 14. ve 7. günden büyük olduğu; 21.günün ise 7. günden küçük olduğu tespit edilmiştir.

Tüm günlerde gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

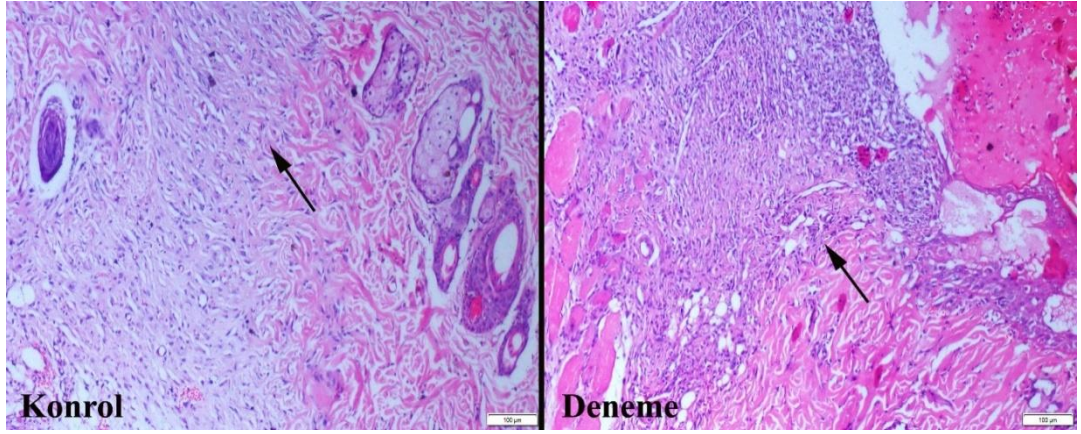
## 4.2. Mikroskopik Bulgular

### 4.2.1. Histopatolojik Bulgular

İnsizyonel yaralar oluşturulduktan sonraki 7. günde alınan deri biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde; kontrol grubunda bağ doku oluşumunun önemli ölçüde ilerlediği ve epitel tabakada iyileşmenin başladığı saptandı. Deney grubunda ise bağ dokunun tam olarak şekillenmediği, epitel tabakasının üzerinde ise nekrotik bir kabuk tabakası ve şiddetli yangısal reaksiyonun olduğu gözlemlendi.

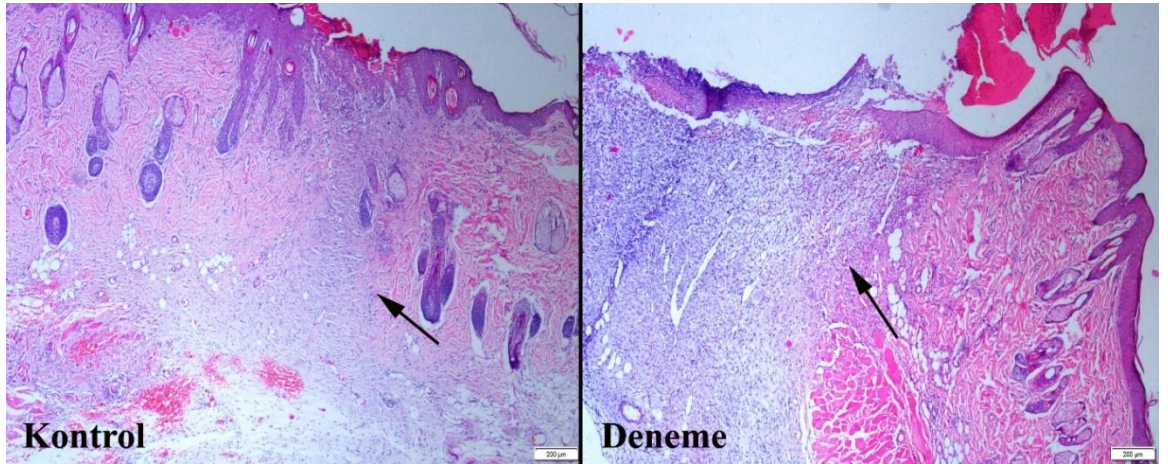


**Şekil 4.9.** Yara iyileşmesinin 7. günü kontrol grubunda yaygın bağ doku gelişimi (ok), deney grubunda hafif bağ doku şekillenmesi (ok) ve yaygın nekrotik kabuk kitlesi (ok başı), HE, Bar= 200µm.

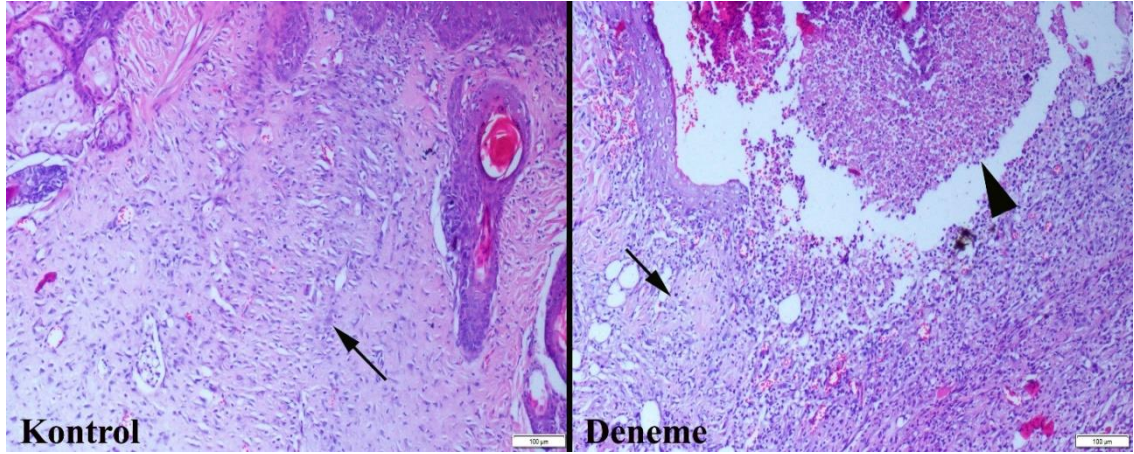


**Şekil 4.10.** Yara iyileşmesinin 7. günü grupların büyük büyütmedeki görünümü, bağ doku oluşumu (oklar), HE, Bar= 100µm.

Yara iyileşmesinin 14.günü alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde, kontrol grubunda iyileşmenin daha iyi şekillendiği ve bağ dokudaki iyileşmeye ilaveten epitel dokudaki iyileşmelerin de geliştiği dikkati çekti. Deney grubunda da iyileşmenin ilerlediği ancak yangısal reaksiyonun hala devam ettiği gözlemlendi. İyileşme kontrol grubuna göre deney grubunda belirgin şekilde gecikmiş görünümdeydi.

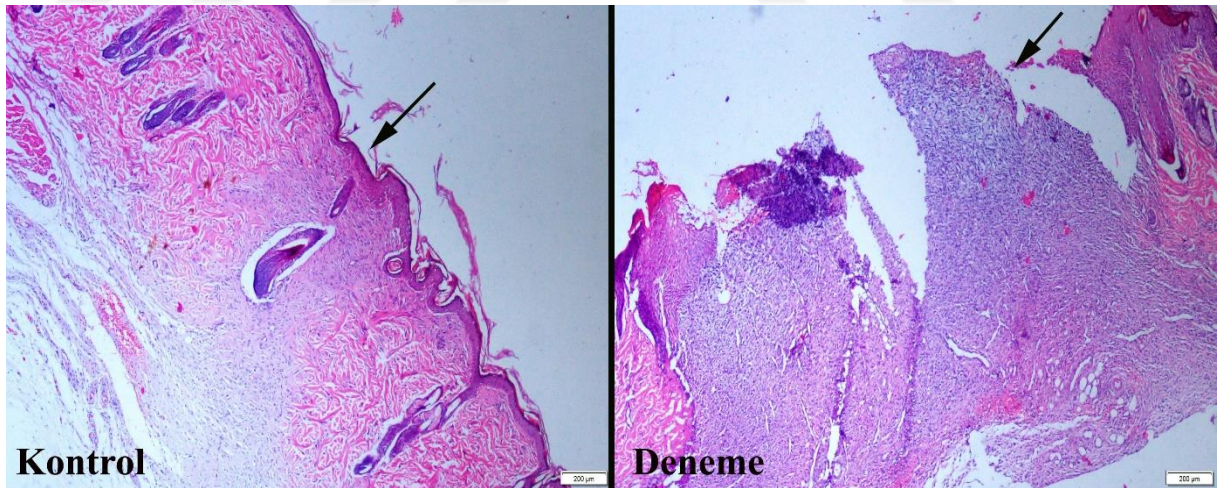


**Şekil 4.11.** Yara iyileşmesinin 14.günü alınan biyopsi örneklerinde kontrol grubunda bağ dokunun gelişiminin tamamlanmak üzere olduğu (ok), deney grubunda ise yangısal reaksiyonun özellikle bağ dokuda (ok) belirginliğini koruduğu görüldü. Epitelde iyileşme kontrol grubunda tamamlanmak üzereyken deney grubunda çok hafif iyileşme dikkati çekiyordu, HE, Bar= 200µm.

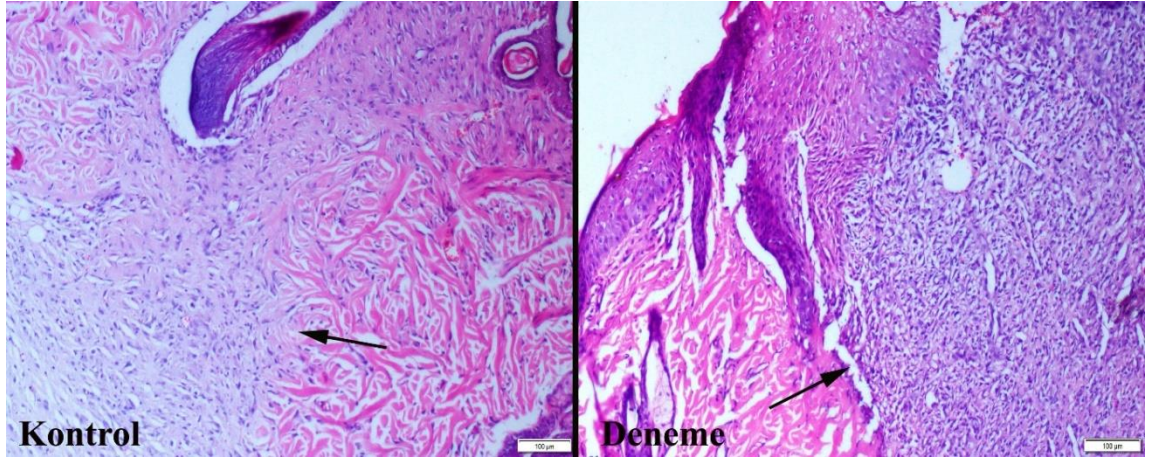


**Şekil 4.12.** Yara iyileşmesinin 14.günü grupların büyük büyütmedeki görünümü, bağ doku oluşumu (oklar), deney grubunda yangısal reaksiyon (ok başı) HE, Bar= 100µm.

Yara iyileşmesinin 21.günü alınan deri örneklerinin histopatolojik incelemesinde kontrol grubunda iyileşmenin tamamlandığı gözlemlendi. Deney grubunda ise yaygın yangısal reaksiyon ve epitel tabakada kaybın devam ettiği, kronik granülasyon dokusunun belirginleştiği saptandı.

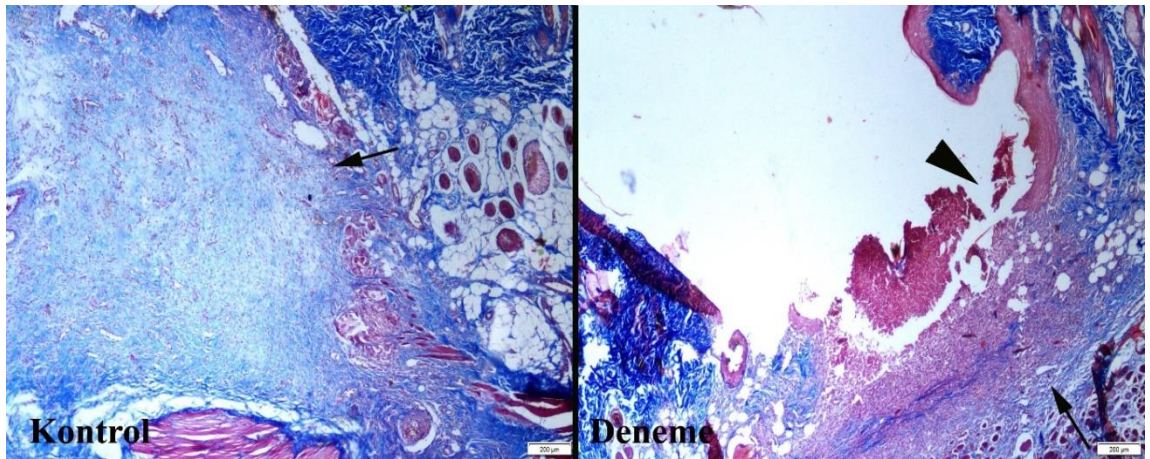


**Şekil 4.13.** Kontrol grubunda epitel ve bağ dokuda belirgin iyileşme epitel tabaka tamamen rejenere olmuş (ok), Deney grubunda epitel ve bağ dokuda yaygın yangısal reaksiyon ve iyileşmede gecikme (ok), HE, Bar= 200µm.

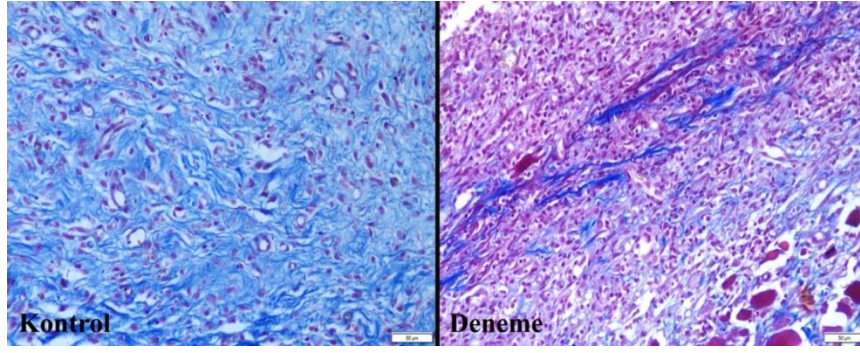


**Şekil 4.14.** Yara iyileşmesinin 21.günü alınan deri biyopsilerinin yakından görünümü, kontrol grubunda tamamen iyileşmiş insizyon alanı (ok), deney grubunda bağ dokuda kronik granülasyon dokusu oluşumu (ok), HE, Bar= 100µm.

Bağ doku gelişimi için yapılan Masson trikrom boyamasında tüm haftalarda kontrol grubunda bağ doku iyileşmesinin deney grubuna göre daha net şekillendiği gözlemlendi. Bağ doku gelişiminin kontrol grubunda 1. haftadan itibaren şekillendiği gözlemlendi.

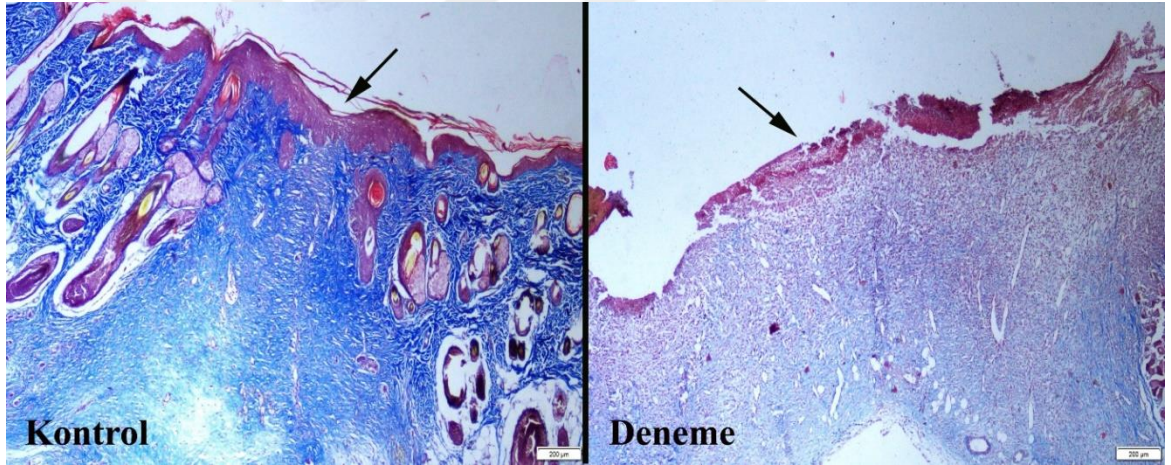


**Şekil 4.15.** Kontrol ve deney gruplarında insizyondan 1 hafta sonra bağ doku oluşumları, kontrol grubunda belirgin, deney grubunda hafif bağ doku oluşumu (oklar), deney grubunda ülser oluşumu (ok başı), Masson Trikrom metodu, Bar= 200µm.

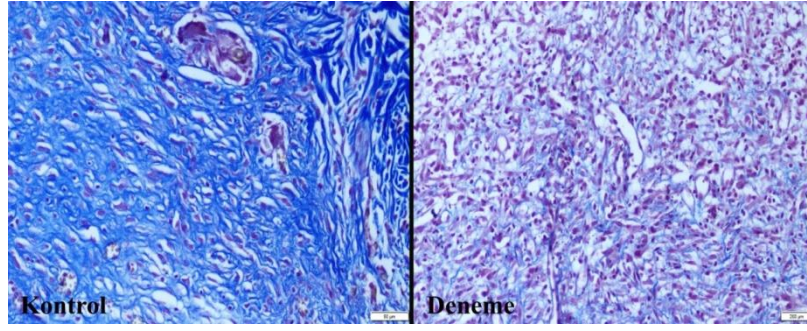


**Şekil 4.16.** İnsizyondan 1 hafta sonra şekillenen bağdokunu yakından görünümü, Masson Trikrom metodu, Bar= 100µm.

İnsizyonel yara oluşturulduktan sonraki 14.günde alınan biyopsilerde kontrol grubundaki iyileşmenin belirginleştiği dikkati çekti.

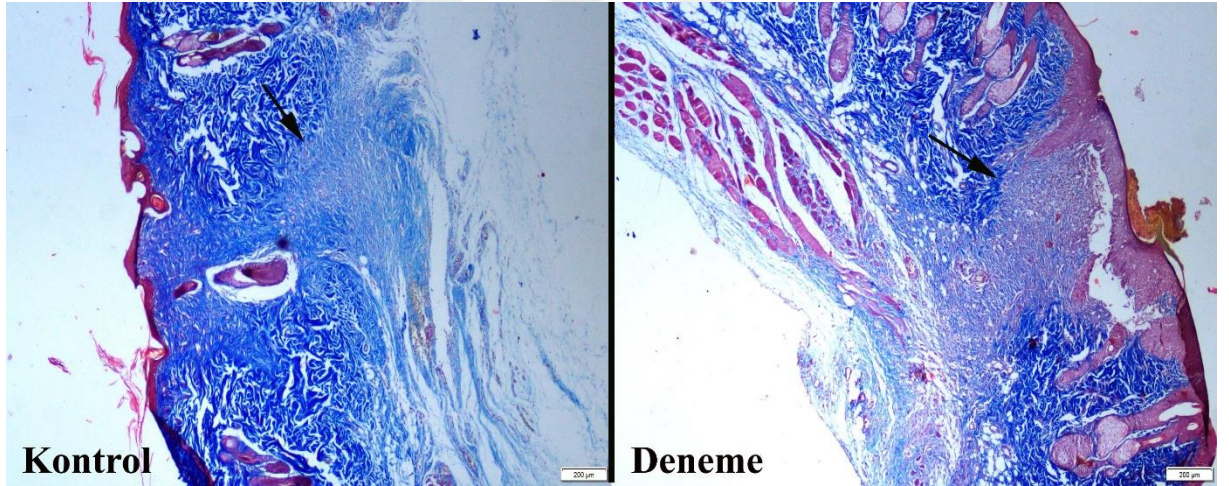


**Şekil 4.17.** Kontrol grubunda belirgin mavi renk oluşumu ile karakterize bağ doku gelişimi ve epitel rejenerasyonu (ok), Deney grubunda hem bağ doku ve hem de epitelde (ok) iyileşmede gecikme, Masson Trikrom metodu, Bar= 200µm.

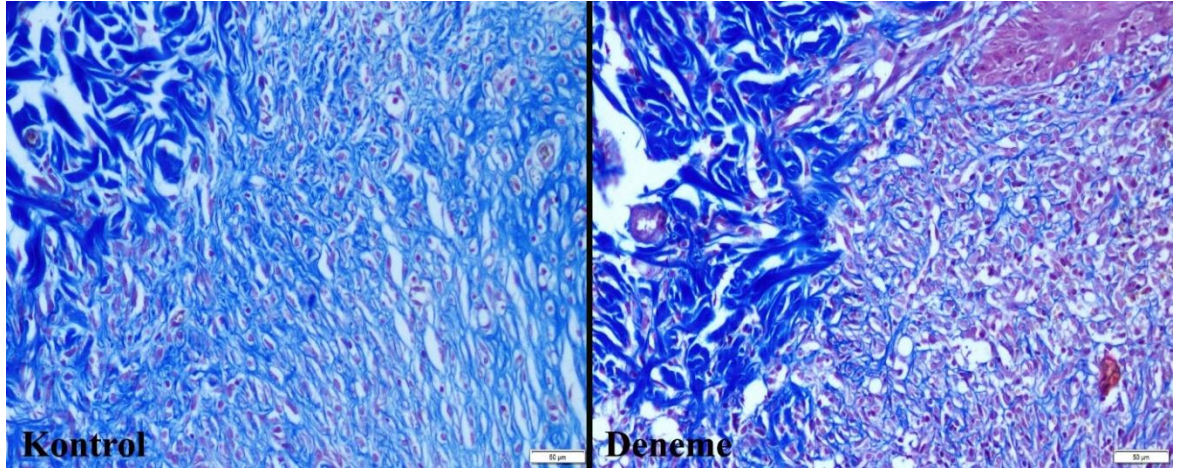


**Şekil 4.18.** Gruplar arasında bağ dokunun yakından görünümü, Masson Trikrom metodu, Bar= 100µm.

İnsizyonel yara oluşturulduktan sonraki 21.günde alınan biyopsilerde kontrol grubunda tamamen bağ doku iyileşmesi şekillenirken, deney grubunda bağ doku ve kollajen oluşumunda azalma şekillendiği gözlemlendi.



**Şekil 4.19.** İnsizyonel yara oluşturulduktan sonraki 21.gün bağ dokunun gruplar arasındaki görünümü (oklar), Masson Trikrom metodu, Bar= 200µm.



**Şekil 4.20.** Yukarıdaki resimlerin büyük büyütmedeki görünümü, Masson Trikrom metodu, Bar= 100µm

Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde, yara tedavisinde kullanılan *H. perforatum*, *C. officinalis* ve *Aloe vera* özütlerinin karışımını içeren ilacın yara iyileşmesini geciktirici ve irkiltici etkileri olduğunu gösterdi. Ayrıca bu ilacın yara iyileştirici ajan olarak kullanılmaması gerektiği belirlendi.

## 5. TARTIŞMA

Yaralar yarayı oluşturan etkene, yaranın derinliğine, yara alanı büyüklüğüne, komşu doku ve organlara etkilerine ve bakteri ile kontaminasyon durumuna göre gruplara ayrılmaktadır. Gruplara ayrılan yaraların iyileşme süreleri ve iyileşen dokularının kalitesi, uygulanan tedaviye bağlı olarak farklılık göstermektedir. *H.perforatum*, *C.officinalis* ve *Aloe vera* bitkilerinin ekstratlarının sağlık alanında çeşitli kullanımları olmakla birlikte yara tedavisinde de yaygın olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Yapılan bu çalışma, *H. perforatum*, *C.officinalis* ve *Aloe vera* bitki ekstratlarının kombinasyonlarının (HCA), insizyonel yara iyileşmesi üzerine etkinliğini araştırmayı amaçlayarak, literatüre bilimsel katkı sağlamak amacı ile yürütülmüştür.

### 5.1. Makroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Yara yüzey alanındaki değişimlerin ölçülmesi ve kayıtlarının tutulması yara iyileşme durumunun saptanmasında objektif bir kanıt niteliği taşımaktadır. Deney ve kontrol gruplarının 7., 14. ve 21. gün yara alan ortalamalarına bakıldığında günlere göre yara alan ortalamaları aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunun 7. ve 21. gün yara alan ortalaması deney grubuna göre daha düşüktür. Grup içi yara alanı ortalamalarına bakıldığında 7. ve 21. gün arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmanın 7.günü deney ve kontrol grubunun yara alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yara alanı yüzdelerine bakıldığında başlangıçtaki yara alanına göre en küçük yara alanı %86,36 ile kontrol grubuna aittir.21 gün yara alanı yüzdeleri incelendiğinde ise deney grubunda %5,26, kontrol grubunda %3,26 tespit edilmiştir. 21. gün yara iyileşmesinde makroskopik açıdan istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Kontrol grubunun her üç ölçümünde de deney grubuna oranla daha etkin bir yara alanı küçülmesi gözlemlenmiştir. Sonuç olarak HCA bitkisel karışımının yara iyileşmesi üzerine makroskopik düzeyde etkili olmadığı gözlemlenmiştir.

*H. perforatum*'un eksizyonel yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiştir. 3 ayrı grubun olduğu çalışmada *H. perforatum*, mupirosin ve vazelin uygulanmıştır. *H. perforatum* uygulanan grubun yara yüzey alanı diğer gruplara göre %96 oranında küçülmüştür. *H. perforatum* ile tedavi edilen grupta anjiogenezde anlamlı artış gözlenmiş ve iyileştiriciliği kanıtlanmıştır. Bu çalışma bizim araştırmamızı destekler nitelikte değildir (Nayak ve ark., 2017).

## 5.2. Mikroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmanın mikroskopik bulguları 7., 14., ve 21. günlerde yara alanından alınan örneklerin H-E boyama ile ışık mikroskopik düzeyde incelemesi sonucu elde edilmiştir. Yara bölgesinde yer alan kollajenler, bağ doku matriksinin önemli parçası olan kollajen fibrillerinin oluşumunu sağlamaktadır. İnsizyonel yara oluşturulduktan sonraki 21. günde kontrol grubunda bağ dokunun rejenerasyonu tamamlanırken deney grubunda bağ doku ve kollajen oluşumunda azalma saptanmıştır.

Epidermis hücrelerinin yara bölgesine migrasyonu ve bölünmesi ile başlayıp, yara yüzeyinin tamamen kapanması ile gerçekleşen süreç sonucunda epitelizasyon meydana gelmektedir. Yara iyileşmesinin 7. gününde kontrol grubunda epitel tabakada iyileşme başlamıştır. Deney grubunda ise epitel tabakanın üzerinde ise nekrotik bir kabuk tabakası ve şiddetli yangısal reaksiyon saptanmıştır. 14. günde kontrol grubunun epitelizasyonunun daha iyi şekillendiği gözlenmiştir. Deney grubunda iyileşme ilerlemiş fakat süreci uzamış ve yangısal reaksiyon devam etmiştir. 21. günde kontrol grubunda epitel tabakada tamamen rejenerasyon sağlanmıştır. Deney grubunda ise iyileşme süresinin uzadığı, epitel tabakada kaybın devam ettiği ve kronik granülasyon dokusunun oluştuğu tespit edilmiştir. HCA bitkisel karışımının epitelizasyon gelişimine etki gösterdiği fakat var olan bu etkinin çok fazla olmadığı gözlemlenmiştir.

Tam kat eksizyonel yaralara uygulanan *Plantago majör* ve *Aloe vera* kombinasyonunun, yara alanında fibroblast proliferasyonunu, kollajen demet

sentezini ve revaskularizasyonu gerçekleştirerek yara iyileşme etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (Ashkani-Esfahani ve ark., 2019).

*H. perforatum*'un kalın diyabetik cilt yaraları üzerindeki iyileştirici etkilerini stereolojik yöntemlerle değerlendiren bir çalışmada, *H. perforatum* uygulanan ratlarda, yara kapanmasının hızlandığı, fibroblast sayısının, kollajen demetlerinin yoğunluğunun, damar çapı ortalamasının ve damar hacminin arttığı gözlenmektedir. Dolayısıyla, *H. perforatum*'un fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve revaskularizasyonu geliştirerek, doku rejenerasyonunu sağladığı bildirilmektedir (Yadollah ve ark., 2015). Elde edilen bu sonuçlar bizim çalışmamızla örtüşmemektedir.

*H. perforatum*'un insizyonel yaralarda belirgin şekilde etkili olduğu belirtilmektedir (Süntar ve ark., 2010). *H. perforatum*'un sezaryen skarı ve yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldığında, bitkinin topikal uygulamasının güvenilir olduğu, yara iyileşmesini olumlu etkilediği, kontrol ve plasebo gruplarına karşı yaradaki ağrı ve kaşıntıyı önemli ölçüde azalttığı ve skar oluşumunda anlamlı farklar bulunduğu raporlanmıştır (Samadi ve ark., 2010).

Ratlar üzerinde lineer insizyon, sirküler eksizyon ve yanık yaraları oluşturulmuş ve 21 gün boyunca *H. perforatum* ekstratı ile formüle edilmiş bir merhem ile pansuman yapılmıştır. Çalışma sonunda, *H. perforatum* formüllü merhem yara kontraksiyonu ve epitelizasyon açısından olumlu etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır (Prisacaru ve ark., 2013). Primipar kadınlarda yapılan bir çalışmada, *H. perforatum* ve *Achillea millefolium* bitki kombinasyonunun epizyotomi yara iyileşmesi üzerine etkisine bakıldığında, perineal ağrıyı, kızarıklığı, ödemi ve ekimozu azalttığı, bu sebeple epizyotomi tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Hajhashemi ve ark., 2018).

Yapılan bir çalışmada tavşanlarda *Aloe vera*'nın kutanöz yara iyileşmesine ve yara kontraksiyonuna etkisi incelenmiştir. 21 günlük uygulama sonucunda deney grubunda yara iyileşmesinin daha hızlı ve yara kontraksiyonunun daha fazla olduğu

ortaya çıkmıştır. Deneysel grupta daha kalın epitel tabaka ve derma-epidermal kavşakta çok miktarda kapiller yatak gözlenmiştir. Sonuç olarak *Aloe vera*'nın, epitel migrasyonunu hızlandırarak yara iyileşmesini arttırdığı ve yeni iyileşen dokunun neovaskülarizasyonunda da rol oynadığı görülmüştür (Attah ve ark., 2016; Hashemi ve ark., 2015). Saini ve ark. tarafından yapılan bir araştırmaya göre, *Aloe vera* yaprağı özünün eksizyonlu yara modelinde povidon iyot merheminden daha iyi ve hızlı yara iyileştirme kapasitesine sahip olduğu ortaya çıkmıştır. *Aloe vera*'nın sadece iyileşmeyi hızlandırmakla kalmayıp, aynı zamanda etkilenen yüzeyin mikroplarla enfekte olmasını da önlediği bildirilmiştir (Saini ve ark., 2016). Çalışmamızda HCA uyguladığımız deneysel grupta, yangısal reaksiyonun sürekli devam ettiği, iyileşme sürecinin uzadığı ve kollajenizasyonun azaldığı görülmüştür. Bu yüzden bu çalışmalardaki veriler araştırmamızı desteklememektedir.

Histolojik çalışmalarda, *Aloe vera* jelinin epitelizasyonu, neovaskülarizasyonu hızlandırdığı ve yara iyileşme sürecinin ilerleyen safhasında yara kontraksiyonunu artırdığı bildirilmiştir. Yara iyileştirici özelliğinin glikomannan adı verilen bileşikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bileşiğin fibroblast büyüme faktörü ve proliferasyonu etkileyerek, kollajen üretimi ve sekresyonunu artırdığı belirtilmiştir (Yadav ve ark., 2012).

Nicolaus ve arkadaşları, *C. officinalis* ekstrelerinin yara iyileşme etkilerinin moleküler mekanizmasını *in vitro* çalışmalarla analiz etmiştir. *C. officinalis*'in n - heksanik ve etanolik ekstraktlarının inflamatuvar fazı etkilediği, transkripsiyon faktörü NF -  $\kappa$ B'yi aktive ettiği ve insan immortalize keratinositlerdeki kemokin IL-8'in miktarını artırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, etanolik özüt, *in vitro* kollajenaz aktivitesini inhibe etmiş ve granülasyon dokusunun etkilendiğini gösteren insan dermal fibroblastlarının üst fazındaki kollajen miktarını arttırmıştır. Bu durum, *C. officinalis*'in iltihaplanma ve maturasyon fazı üzerinde bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Nicolaus ve ark., 2017). *C. officinalis* özütü ve merhemi, venöz bacak ülseri, diyabet ve çeşitli yaralanmalarla tanılı hastalara uygulanmıştır. Her iki yaralanmada da iyileşme olumlu sonuçlanmıştır. *C. officinalis*'in özütü epitelizasyonu tamamlamış, iyileşme süresini kısaltmış, enfeksiyon ilerlemesini

durdurmuş, çeşitli skarları yok etmiş, kaşıntı, kızarıklık, ağrı ve kuruluğu azaltmıştır (Cioinac, 2016).

*Hypericum perforatum* L., zeytinyağı (Oleaceae), *Origanum Tourn ex L.* ve *Salvia L.* bitkilerinden bir merhem formülasyonu geliştirilmiştir ve yara iyileştirme etkinliği Madecassol ile karşılaştırılmıştır. Bu elde edilen merhem uygulandığı yaralar üzerinde yüksek iyileşme aktivitesi göstermiştir. Aynı zamanda antibakteriyel ve antifungal etkili olduğu tespit edilmiştir (Süntar ve ark., 2011).

*Aloe vera*'nın kollajen devir hızını arttırdığı ve yeni sentezlenmiş kollajeni çapraz bağlayan lizil oksidaz düzeyini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda *Aloe vera*'nın ülser iyileştirici özelliğe sahip olduğu ve ciltte bariyer etkisi oluşturduğu belirtilmiştir (Chatterjee ve ark., 2013). *Aloe vera* jelinin topikal uygulamasının, yara kontraksiyonunu ve yara kapanmasını önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir (Oryan ve ark., 2016).

## 6. SONUÇ

Yara ve yara iyileşmesi, sağlık bakım sisteminde kalite göstergelerinden biridir. Günümüzde bütün tıbbi ve alternatif tedavi yaklaşımlara yönelik yapılan bilimsel çalışmalara rağmen yara bakımı ve tedavisi önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik yaralarda iyileşme, çeşitli faktörlerin etkisi ile uzayabilmekte ya da gerçekleşmeyebilmektedir. Bu nedenle yara tedavisine yönelik yenilikçi yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada yara iyileşmesinin birçok faktöre bağlı olarak olumsuz sonuçlandığı, yara bakımında kullanılan pansuman materyalinin içeriğine göre bağ doku oluşumu, doku rejenerasyonu, kollajen sentezi gibi iyileşme aşamalarının tam olarak gerçekleşemediği tespit edilmiştir. Literatürde, çalışmamızda kullanılan tıbbi bitkilerin tek veya ikili kombinasyonlarının yara iyileşmesini hızlandırdığı, kollajen sentezi ve epitelizasyonu artırdığı, profilerasyonu uyardığı bildirilmektedir. Fakat bizim çalışmamızda kullanılan bitki ekstratları kombinasyonu yara iyileşme süresini uzatmakta, kollajen sentezini azaltmakta, yaygın yangısal reaksiyona neden olmaktadır. Bu nedenle bu kombinasyonun yara iyileşmesinde kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak bitki ekstratlarının kombinasyonları ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Abu-Al-Basal M. A. (2010).** Healing potential of Rosmarinus officinalis L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *J. Ethnopharmacol.*, **131(2)**, 443-450.
- Akdoğan C (2019).** *Farelerde sarı kantaron (hypericum perforatum) yağının deri yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Aktaş Ş (2012).** Kronik yarada lokal faktörler ve yardımcı tedaviler. *ANKEM Dergisi*, **26(2)**, 217-222.
- Altan A (2015).** *Diyabetik ratlarda kantaronun (hypericum perforatum) ağız mukozasındaki yara iyileşmesine etkisi.* Doktora Tezi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Altan, A., Damlar, İ., Aras, M.H., Alparlan, C.(2015).** Sarı kantaronun (*hypericum perforatum*) yara iyileşmesi üzerine etkisi. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **24(4)**, 578-591.
- Altıntaş M (2001).** *Yara-açık yara.* Cilt hastalıkları ve yara bakımı sempozyumu. 18-19 Ekim, İstanbul/Türkiye,81-88.
- Altıparmak M (2012).** *Diabetik ratlarda kantaronun deri yarası üzerine etkisi.* Tıpta Uzmanlık Tezi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Arslan MK (2003).** *Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler.* İçinde: Kurt N .(Ed.), Akut ve Kronik Yara Bakımı.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s: 9-34.
- Ashkani-Esfahani S, Khoshneviszadeh M, Noorafshan A, Miri R, Rafiee S, Hemyari K, Kardeh S, Hosseinabadi OK, Fani1 D, Faridi E. (2019).** The healing effect of plantago major and aloe vera mixture in excisional full thickness skin wounds: Stereological Study. *World J Surg.*, **8(1)**, 51.
- Attah MO, Jacks TW, Jacob A, Eduitem O, John B (2016).** The effect of aloe vera (linn) on cutaneous wound healing and wound contraction rate in adult rabbits. *NJMBS.*, **5(3)**.
- Balsa IM, Culp WT (2015).** Wound care. *Vet Clin N Am-Small.*, **45(5)**, 1049-1065.
- Bauer SM, Bauer RJ, Velazquez OC (2005).** Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vasc Endovasc Surg.*, **39(4)**, 293-306.
- Belwal T, Andola HC, Atanassova MS, Joshi B, Suyal R, Thakur S, Rawal RS (2019).** Gotu Kola (Centella asiatica). In Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. *Academic Press.*, 265-275.

**Broughton G, Janis JE, Attinger CE (2006).** The basic science of wound healing. *Plast. Recons. Surg.*, **117(7)**, 12-34.

**Broughton G, Janis JE, Attinger CE (2007).** Wound healing: an overview. *Plast Recons Surg.*, **117**, 1-31.

**Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, Van Der Horst CMAM, Vermeulen H (2012).** Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *BJS.*, **99(9)**, 1172-183.

**Budovsky A, Yarmolinsky L, Ben-Shabat S (2015).** Effect of medicinal plants on wound healing. *Wound Repair Regen.*, **23(2)**, 171-183.

**Buzzi M, De Freitas F, de Barros Winter M (2016).** Therapeutic effectiveness of a Calendula officinalis extract in venous leg ulcer healing. *J Wound Care.*, **25(12)**, 732-739.

**Campos AC, Groth AK, Branco AB (2008).** Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Nutr.*, **11(3)**, 281-288.

**Cellat, K (2011).** *Bazı endemik bitkilerin uçucu yağ bileşenlerinin ekstrakte edilmesi ve içeriklerinin araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

**Charles K (2007).** Menagement of acute wounds. *Clin Plastic Surg.*, **34(4)**, 685-695.

**Chatterjee P, Chakraborty B, Nandy S (2013).** Aloe vera plant: Review with significant pharmacological activities. *MJPMS.*, 21-24.

**Cioinac SE (2016).** Use of calendula cream balm to medicate the feet of diabetic patients: Case series. *IJNSS.*, **3(1)**, 102-112.

**Çelikkol D (2015).** *Hypericum perforatum l. bitkisinden elde edilen kantaron yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi.* Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Çiçek M (2015).** *Deneysel olarak oluşturulan yara modelinde akupunktur'un yara iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi, Anatomi Anabilim Dalı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü.

**Daunton C, Kothari S, Smith L, Steele D (2012).** A history of materials and practices for wound management. *WPR.*, **20(4)**,174–186.

**Demirkol M (2014).** *Üzüm çekirdeği ekstresi (vitis vinifera) ve düşük doz lazer tedavisinin (ddlt) ağız içi yara iyileşmesine olan etkilerinin histomorfometrik olarak incelenmesi.* Doktora Tezi. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Deniz Ç (2010).** *Yara iyileşmesinde bitki reçinesi olan sıgla yağı (Liquidambar orientalis) ile kollagenaz içeren pomadların karşılaştırılması.* Tıpta Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sütçü İmam Üniversitesi. Kahramanmaraş.

**Dhivyaa S, Padmab VV, Santhini E (2015)** . Wound dressing review. *Biomed Res. Int.*, (4), 24–28.

**Dik B (2015)**. *Sağlıklı ve deneysel diyabetik ratlarda midkin'in yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Dindar B (2015)**. *Trombosit kökenli büyüme faktörü (pdgf) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (vegf) ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

**Dorai AA (2012)**. Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Hint J Plast Surg.*, 45(2), 418-424.

**Durusoy Ç, Ulusal BG (2007)**. Dermatolojide bitkisel tedavi-fitoterapi. *Türk J Dermatol.*, 1(2), 47-50.

**Ekizce E (2019)**. *Deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulmuş ratlardaki yara modelinde kudret narı (momordica charantia) meyvesi yağının yara iyileşmesi üzerine etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Farmakoloji ve Toksikoloji (Veterinerlik) Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Ekizoğlu O, Arıcan N (2009)**. *Yaralar*. İçinde: Koç, S., Can, M. (Ed.), Birinci Basamakta Adli Tıp (2. baskı). İstanbul Tabip Odası, ss. 57–74.

**Ekmekçi P, Bostancı S (2002)**. Yara İyileşmesi. *T Klin Dermatoloji.*, 12, 114–120.

**Eming SA, Krieg T, Davidson JM (2007)**. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.*, 127(3), 514-525.

**Erçetin T, Şenol F, Orhan I, Toker G (2012)**. Comparative assessment of antioxidant and cholinesterase inhibitory properties of the marigold extracts from *Calendula arvensis* L. and *Calendula officinalis* L. *Ind Crops Prod.*, 36(1), 203–208.

**Erdemir N (2019)**. *Hypericum perforatum yağı yüklenmiş polimerik membranların yanık yara iyileşmesinde skar doku oluşumuna etkisinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Biyomühendislik Ana Bilim Dalı, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

**Fronza M, Heinzmann B, Hamburger M, Laufer S, Merfort I (2009)**. Determination of the wound healing effect of calendula extracts using the scratch assay with 3t3 fibroblasts. *J. Ethnopharmacol.*, 126(3), 463-467.

**Gantwerker EA, Hom DB (2012)**. Skin: histology and physiology of wound healing. *Clin Plast Surg.*, 39(1), 85-97.

**Gibran NS, Boyce S, Greenhalgh DG (2007)**. Cutaneous wound healing. *J Burn Care Res.*, 28(4), 577-579.

**Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T (2009)**. News in wound healing and management. *Curr Opin Support Pa.*, 3(4), 300-304.

**Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT (2008).** Wound repair and regeneration. *Nature*, **453 (7193)**, 314.

**Hajhashemi M, Ghanbari Z, Movahedi M, Rafieian M, Keivani A, Haghollahi F (2018).** The effect of achillea millefolium and hypericum perforatum ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. *J Matern-Fetal Neo M.*, **31(1)**, 63-69.

**Hashemi SA, Madani SA, Abediankenari S (2015).** The review on properties of aloe vera in healing of cutaneous wounds. *Biomed Res. Int.*, 1-6.

**Hayouni EA, Miled K, Boubaker S, Bellasfar Z, Abedrabba M, Iwaski H, Hamdi M (2011).** Hydroalcoholic extract based-ointment from Punica granatum L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. *Phytomedicine.*, **18(11)**, 976-984.

**İlhan SE (2008).** Yara Bakımının Tarihsel Gelişimi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med.*, **15 (3)**, 136-140.

**Karanki, E (2013).** Ülkemizde yaygın olarak kullanılan bazı baharatların antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi. Doktora Tezi. Biyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Niğde.

**Kemaloğlu CA (2011).** Ratlarda sefazolin sodyumun cilt yarası iyileşmesine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erciyes.

**Khan BA, Akhtar N, Mahmood T (2010).** A comprehensive review of a magic plant, Hippophae rhamnoides. *Pharmacogn J.*, **2**, 65-8.

**Kısacık GÖ (2015).** İskemik yaraların iyileşmesinde kudret narı ekstraktı ile yapılan pansumanın, saf zeytinyağı, nitrofurazon ve serum fizyolojik kullanılarak yapılan pansumanlara göre etkinliğinin incelenmesi. Doktora Tezi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı Programı, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

**Kodancha P, Kumar S, Rajput R, Udupa AL, Gupta S, Ojeh N, Rao S (2011).** Effect of Asparagus racemosus (Liliaceae) willd on dead space wound healing. *J. Pharm. Res.*, **4(8)**, 2772-2774.

**Korkmaz F, Uçar H (2014).** Topikal negatif basınç terapisinin III . ve IV . evre basınç yaralarının iyileşmesine etkisi. *HEMAR-G.*, **3 (16)**, 28-37.

**Kurt N (2003).** Akut ve Kronik Yara Bakımı.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s: 9-34.

**Lang G, Buchbauer G (2012).** A review on recent research results (2008-2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. A review. *Flavour Frag J.*, **27(1)**, 13-39.

**Li J, Chen J, Kirsner R (2007).** Pathophysiology of acute wound healing. *Clin dermatol.*, **25(1)**, 9-18.

**Lorenz HP, Longaker MT (2006).** Wound healing: repair biology and wound and scar treatment. *Plast. Surg. Int.*, **1**, 209-234.

**Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C (2007).** The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. *Burns*, **33(6)**, 713-718.

**Mirasoğlu B (2015).** Yara Bakım Ürünleri. *TOTBİD Dergisi*, **14**, 456-461.

**Mogoşanu GD, Popescu FC, Busuioc CJ, Pop OT, Mogoantă L, Pârvănescu H, Rău G, Lascăr I (2014).** Effects of a topical preparation containing Sambuci folium extract in experimental model of thermal skin burns on rats. *Farmacia.*, **62**, 693-703.

**Monaco JL, Lawrence WT (2003).** Acute wound healing: an overview. *Clin Plast Surg.*, **30(1)**, 1-12.

**Mori HM, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M (2016).** Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- $\beta$  in a rat model. *Bmc Complem Altern M.*, **16(1)**, 144.

**Muhammad AA, Pauzi NAS, Arulselvan P, Abas F, Fakurazi S (2013).** In vitro wound healing potential and identification of bioactive compounds from *Moringa oleifera* Lam. *Biomed Res. Int.*, 1-10.

**Muralidhar A, Babu KS, Sankar TR, Reddanna P, Latha J (2013).** Wound healing activity of flavonoid fraction isolated from the stem bark of *Butea monosperma* (Lam) in albino wistar rats. *Eur. J. Exp. Biol.*, **3(6)**, 1-6.

**Mustoe TA, O'shaughnessy K, Kloeters O (2006).** Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast. Recons. Surg.*, **117(7)**, 35-41.

**Nayak SB, Işık K, Marshall JR (2017).** Wound-healing potential of oil of *Hypericum perforatum* in excision wounds of male Sprague Dawley rats. *Adv Wound Care.*, **6(12)**, 401-406.

**Nicolaus C, Junghanns S, Hartmann A, Murillo R, Ganzera M, Merfort I (2017).** In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. *J. Ethnopharmacol.*, **196**, 94-103.

**Orhun H (2003).** *Yara tarifi, yaralanma tipleri ve travmatik yaraların tedavisi.* İçinde: N. Kurt(Ed.), Akut ve Kronik Yara Bakımı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, ss. 34-46.

**Oryan A, Mohammadalipour A, Moshiri A, Tabandeh, MR (2016).** Topical application of aloe vera accelerated wound healing, modeling, and remodeling: an experimental study. *Ann. Plast. Surg.*, **77(1)**, 37-46.

**Ozan F, Altay T, Kayalı C (2017).** Hiperbarik oksijen tedavisi. *TOTBİD.*, 197-195.

**Öngel K, Mergen H (2008).** Literatür ışığında yeni pansuman ürünleri. *Türk J Surg.*, **24**,104-108.

**Özkorkmaz EG, Özay Y (2009).** Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Turk J Med Sci.*, **2(2)**, 63-67.

**Park KS, Park DH (2018).** The effect of Korean red ginseng on full-thickness skin wound healing in rats. *J Ginseng Res.*, **43 (2)**, 226-235.

**Preethi KC, Kuttan G, Kuttan R (2009).** Anti-inflammatory activity of flower extract of calendula officinalis linn. and its possible mechanism of action. *Indian J. Exp. Biol.*, **47(2)**, 113-120.

**Prisacaru AI, Andritoiu CV, Andriescu C, Havarneanu EC, Popa M, Motoc AGM, Sava A (2013).** Evaluation of the wound-healing effect of a novel hypericum perforatum ointment in skin injury. *Rom J Morphol Embryo.*, **54(4)**, 1053-1059.

**Purohit SK, Solanki R, Soni MK, Mathur V (2012).** Experimental evaluation of Aloe vera leaves pulp as topical medicament on wound healing. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **2(3)**, 110-12.

**Raina R, Parwez S, Verma PK, Pankaj NK (2008).** Medicinal plants and their role in wound healing. *VetScan.*, **3(1)**, 21.

**Reinke JM, Sorg H (2012).** Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.*, **49(1)**, 35-43.

**Saini S, Dhiman A, Nanda S (2016).** Traditional Indian medicinal plants with potential wound healing activity: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **7(5)**, 1809-1819.

**Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR (2010).** The effect of hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean. *J Altern Complem Med.*, **16(1)**, 113-117.

**Sançar, B., Canbulat, Ş., İlhan, S.E. (2017).** Yara bakımında kullanılan bitkisel yöntemler ve hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics.*, **3(2)**, 116-124.

**Saraç GN (2015).** *Yara iyileşmesinde nanofibriler yara pansuman malzemelerinin etkisi.* Doktora Tezi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi. Ankara.

**Sarı AO, Oğuz B, Bilgiç A, Tort N, Güvensen A, Şenol SG (2010).** Ege ve güney marmara bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler. *AARI*, **20(2)**, 1-21.

**Sevin S (2018).** *Ülkemize özgü çam balı ve kestane balı'nın krem tarzında farmasötik şeklinin geliştirilmesi ve yara iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması.* Doktora Tezi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

**Shetty S, Udupa S, Udupa L (2008).** Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of Ocimum sanctum Linn in rats. *Evidence-Evid-Based Compl Alt.*, **5(1)**, 95-101.

**Surjushe A, Vasani R, Saple DG (2008).** Aloe vera: a short review. *Indian J. Dermatol.*, **53(4)**, 163.

**Süntar I, Akkol EK, Keleş H, Öktem A, Başer KHC, Yeşilada E (2011).** A novel wound healing ointment: a formulation of Hypericum perforatum oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *J. Ethnopharmacol.*, **134(1)**, 89-96.

**Süntar İP, Akkol EK, Yalçın FN, Koca U, Keleş H, Yesilada E (2010).** Wound healing potential of Sambucus ebulus L. leaves and isolation of an active component, quercetin 3-O-glucoside. *J. Ethnopharmacol.*, **129(1)**, 106-114.

**Süntar İP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M, Yeşilada E (2010).** Investigations on the in vivo wound healing potential of hypericum perforatum l. *J. Ethnopharmacol.*, **127(2)**, 468-477.

**Şarışen Ö, Çalışkan D (2005).** Fitoterapi; bitkilerle tedaviye dikkat. *STED*, **14**, 182–187.

**Tanveer A, Farooq U, Akram K, Hayat Z, Shafi A, Nazar H, Ahmad Z (2015).** Pomegranate extracts: a natural preventive measure against spoilage and pathogenic microorganisms. *Food Rev. Int.*, **31(1)**, 29-51.

**Tanyüksel M, Kuru Ö, Araz R, Kılbaş H, Yıldız Ş, Alaca R, Beşirbellioğlu B (2014).** Applications of free-range sterile larvae of *Lucilia sericata* for the treatment of chronic wounds. *Gülhane Tıp Dergisi*, **56(4)**, 218–222.

**Tejada S, Manayi A, Daglia MF, Nabavi S, Sureda A, Hajheydari Z, Nabavi MS (2016).** Wound healing effects of curcumin: A short review. *Curr Pharm Biotechnol.*, **17(11)**, 1002-1007.

**Topuz E (2008).** *Kanserde alternatif ve tamamlayıcı tıp (Bilimsel Yaklaşım)*. 7. Baskı, İstanbul: İletişim Yayınları.

**Türker GE (2009).** *Sıçanlarda ER: yağ ile oluşturulmuş yarada bitki ekstratlarının karışımı topikal hemostatik bir ajanın yara iyileşmesine etkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.

**Türsen B, Türsen Ü (2014).** Dermatolojide Aloe vera. *Dermatoloji Akademisi Derneği*, **4**, 1-11.

**Upadhyay N, Kumar R, Mandotra SK, Meena RN, Siddiqui MS, Sawhney RC, Gupta A (2009).** Safety and healing efficacy of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil on burn wounds in rats. *Food Chem Toxicol.*, **47(6)**, 1146-1153.

**Uzun G (2013).** *Yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerin kronik yara tedavisinde kullanımı*. İçinde: Aktaş Ş, Batıroğlu, S.(Ed.), *Kronik Yarada Güncel Yaklaşımlar*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, ss: 83–88.

**Velmurugan C, Geetha C, Shajahan SK, Vijayakumar S, Kumar PL (2014).** Wound healing potential of leaves of eucalyptus citriodoralin rats. *World J. Pharm. Res.*, **2(1)**, 62-71.

**Yadav KH, Kumar JR, Basha SI, Deshmukh GR, Gujjula RAVI, Santhamma B (2012).** Wound healing activity of topical application of Aloe vera gel in experimental animal models. *IJPBS.*, **3(2)**, 63-72.

**Yadollah-Damavandi S, Chavoshi-Nejad M, Jangholi E, Nekouyian N, Hosseini S, Seifae A, Mohsenikia M (2015).** Topical Hypericum perforatum improves tissue regeneration in full-thickness excisional wounds in diabetic rat model. *Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 1-4.

**Yalman V (2018).** *Yara iyileşmesinde skar doku oluşumunu önlemek üzere yara örtü malzemesi geliştirilmesi ve in vitro ortamda değerlendirilmesi.* Yüksek Lisans Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

**Yüksel SN (2019).** *Helenalin'in yara iyileşmesi üzerindeki antiinflamatuar etkilerinin araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi. Farmakoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Sultan KAYA  
Doğum Yeri ve Yılı : Burdur/1994  
Medeni Hali : Bekar  
Yabancı Dili : İngilizce  
Uyruğu : T.C.  
Telefon No : 0(530) 996 1572  
Elektronik Posta : [sultan.kaya.hem@gmail.com](mailto:sultan.kaya.hem@gmail.com)  
İletişim Adresi : Burdur Mehmet Akif Ersoy  
Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü



### Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü (2013-2017)  
Yüksek Lisans: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık ve Biyomedikal Bilimler Yüksek Lisans Programı (2018-devam)

### Yayınları (SCI ve diğer makaleler):

1. Konak, Ş., **Kaya, S.**, Temizer, N.H. (2018). Bor ve Sağlık, 1. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi 235-240, Burdur, Türkiye.
2. Konak, Ş., Temizer, N.H., **Kaya, S.** (2018). Medical Uses Of Zinc Oxide, 1. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri), 733-747, Burdur, Türkiye.
3. Konak, Ş., **Kaya, S.**, Temizer, N.H. (2019). Basınç Yarasında Fitoterapinin Yeri, 2. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri), Burdur, Türkiye.
4. Konak, Ş., **Kaya, S.**, Temizer, N.H. (2019). Bor'un Yara İyileşmesine Etkisi, 2. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi(Tam Metin Bildiri).
5. Konak, Ş., Temizer, N.H., **Kaya, S.**, (2019). Niozom Teknolojisi ve Yara İyileşmesi, 2. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri).
6. Konak, Ş., Temizer, N.H., **Kaya, S.**, (2019). Diyabetik Ayak Yaraları ve Hemşirelik Yaklaşımı-2. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri).

7. Konak, Ş., Pırtık, M., Temizer, N.H., **Kaya, S.**, (2019). Nigella Sativa (Çörek otu)'nın Kronik Hastalıklara Etkisi, 2. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri).
8. Konak, Ş., **Kaya, S.**, Akyol, S.G. (2019). Kanser İmmünoterapisinde Propolis, 1. Uluslararası Genç Araştırmacılar Öğrenci Kongresi (Tam Metin Bildiri).
9. Konak, Ş., **Kaya, S.**, Akyol, S.G. (2019). Curcuma Longa'nın Kanser Üzerine Etkisi, 1. Uluslararası Genç Araştırmacılar Öğrenci Kongresi (Tam Metin Bildiri).
10. Konak, Ş., Akyol, S.G., **Kaya, S.**, (2020).Böbrek Taşı Oluşumunda Çevresel Faktörlerin Önemi, 3. Uluslararası Sağlık ve Yaşam Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri).



