



**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ
RATLARDA HYPERİCUM SCABRUM L. UÇUCU YAĞININ
YARA İYİLEŞTİRİLMESİNDE ETKİSİ**

Fatma İBAOKURGİL

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM

Yüksek Lisans Tezi–2019

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ
RATLARDA HYPERİCUM SCABRUM L. UÇUCU
YAĞININ YARA İYİLEŞTİRİLMESİNDE ETKİSİ**

Fatma İBAOKURGİL

**Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM**

**ERZURUM
2019**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ
RATLARDA HYPERİCUM SCABRUM L. UÇUCU YAĞININ YARA
İYİLEŞTİRİLMESİNDE ETKİSİ**

Fatma İBAOKURGİL

Tez Savunma Tarihi : 05.04.2019

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
Erzurum-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>Hypericum scabrum</i> L. Bitkisinin Tanımı	3
2.1.1. <i>Hypericum scabrum</i> L. Bitkisinin Tarihçesi	4
2.1.2. <i>Hypericum scabrum</i> L.'nin Kimyasal Özellikleri.....	4
2.1.3. <i>Hypericum scabrum</i> L.'nin Tıbbi Etkileri	5
2.2. Diabetes Mellitus	6
2.2.1. Tanımı.....	6
2.2.2. Epidemiyolojisi ve Prevalans.....	6
2.2.3. Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri.....	7
2.2.4. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	8
2.2.5. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	9
2.2.6. Mikrovasküler Komplikasyonlar	10
2.2.7. Diyabetin Önlenmesi	11
2.3. Yara ve Yara İyileşmesi.....	12
2.3.1. Tanımı.....	12
2.3.2. Yara Tipleri.....	13

2.3.3. Yara İyileşmesinin Evreleri	14
2.3.4. Yara İyileşmesinin Tipleri	16
2.3.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	17
2.4. Oksidatif Stres.....	18
2.4.1. Serbest Radikaller	19
2.4.2. Serbest Radikal Çeşitleri.....	19
2.4.3. Serbest Radikallerin Kaynakları	21
2.4.4. Serbest Radikallerin Etkileri	21
2.4.5. Lipit Peroksidasyonu, Malondialdehid (MDA)	22
2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	24
2.5.1. Enzimatik Antioksidanlar	24
2.5.2. Nonenzimatik Antioksidanlar	26
2.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres	27
2.7. <i>Hypericum scabrum</i> L. Bitkisinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri.....	28
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Materyal	29
3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	29
3.1.2. Kimyasal Maddeler.....	29
3.1.3. Hayvan Materyali	29
3.1.4. <i>Hypericum scabrum</i> L. Uçucu Yağının Hazırlanması	30
3.2. Metot.....	30
3.2.1. Deneysel Uygulamalar.....	31
3.2.2. Numunelerin Alınması.....	32
3.2.3. Biyokimyasal Analizler	32
3.2.4. Histopatolojik Analizler.....	38

3.2.5. İstatistiksel Analizler	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Biyokimyasal Bulgular	40
4.1.1. Kan Plazmasına ait Biyokimyasal Analizler	40
4.1.2. Yara Dokusuna ait Biyokimyasal Analizler	46
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	50
4.2.1. Makroskopik Bulgular	50
4.2.2. Mikroskopik Bulgular.....	52
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR	78
EKLER	112
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	112
EK-2. ETİK BİLDİRİM ve İNTİHAL BEYAN FORMU.....	113
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	114

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez eğitimim ve tez çalışmam boyunca yanımda olan, sınırsız desteğini sunan değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM hocama en derin saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Bu süreçte Biyokimya Anabilim Dalında bulunan değerli hocalarıma, yüksek lisans eğitimimde yardımlarını esirgemeyen bütün hocalarıma, bitkinin toplanmasında ve uçucu yağının elde edilmesi sırasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Şaban KORDALI hocama, histopatolojik muayenelerdeki katkısından dolayı Doç. Dr. Serkan YILDIRIM hocama destekleri için çok teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim boyunca maddi manevi desteğinden dolayı annem, çocuklarım ve aile dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Fatma İBAOKURGİL

ÖZET

Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda *Hypericum scabrum L.* Uçucu Yağının Yara İyileştirilmesinde Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda *Hypericum scabrum L.* uçucu yağının yara iyileşmesi üzerine koruyucu ve tedavi edici etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışmada ağırlıkları 250–300 gram arasında değişen Sprague-Dawley cinsi 63 adet erkek rat her grupta 7 rat olacak şekilde 9 eşit gruba ayrıldı (Ana gruplar: Kontrol Grubu, Diyabet Grubu ve Tedavi Grubu). Diyabet ve tedavi gruplarına Streptozotosin (STZ) 60 mg/kg/i.p tek doz uygulandı. STZ uygulamasının 7. gününde kan glukoz düzeyi 250 mg/dL ve yukarısı olan hayvanlar diyabetli kabul edilip yara oluşturulmak için ayrıldı. Tüm ratların sırt derisinde 5 mm’lik punch biyopsisi ile sirküler tam kat yara oluşturuldu. Yara oluşturulduktan sonra 3., 10. ve 14. günlerde ratlar kurban edilerek kan ve yara dokusu örnekleri alındı. Plazmalarda ve yara dokusunda MDA, GSH, GPx, SOD ve CAT düzeylerine bakılarak muhtemel hasar oluşum ve tamir mekanizmaları açıklanmaya çalışıldı.

Bulgular: Ratların plazma ve yara dokularındaki GSH, GPx, SOD ve CAT düzeyleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre azalırken, MDA düzeyinin arttığı, *Hypericum scabrum L.* uçucu yağı uygulanan gruplarda ise GSH, GPx, SOD ve CAT düzeyleri diyabet grubuna göre artarken, MDA düzeyinin azaldığı tespit edildi.

Hypericum scabrum L. uçucu yağı uygulanan diyabetli ratlarda hem biyokimyasal hemde histopatolojik bulgulara göre yara iyileşmesinin daha iyi ve daha hızlı olduğu gözlemlendi. *Hypericum scabrum L.* uçucu yağının lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine olumlu etkileri bulundu.

Sonuç: Yapılan literatür taramalarında herhangi bir bilgiye rastlanmadığı için *Hypericum scabrum L.* uçucu yağının diyabet yaralarındaki etki mekanizmalarının belirlenebilmesi ve diyabetik rat yaralarında oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için yeni yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, diyabet, esansiyel yağ, *Hypericum scabrum L.*, yara.

ABSTRACT

Effects of *Hypericum scabrum L.* Essential Oil on Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.

Aim: In this study, it was investigated whether *Hypericum scabrum L.* essential oil has protective and therapeutic effect on the wound in streptozotocin-induced diabetic rats.

Material and method: In the study, 63 Spraque-Dawley male rats whose weights were 250-300 gram were separated into nine groups (Main Groups: Control Group, Diabet Group and Treatment Group), each one consisting of 7 rats. Streptozotocin (STZ) was given at single dose of 60 mg/kg/i.p for diabet and treatment groups. The animals showing diabetes (Blood glucose level >250 mg/dL) will be selected for wound groups in 7th days. With 5 mm punch biopsy tool, circular full thickness wounds were induced in dorsal skin of all of the rats. On the 3th, 10th and 14th post-wounding day, the rats were sacrificed, taken blood and dissected wound tissues. The possible damages and repair mechanisms were tried to be explained by MDA, GSH, GPx, SOD and CAT levels in plasma and wound tissues.

Results: While GSH, GPx, SOD and CAT levels in the plasma and wound tissues of the rats were decreased while MDA level was increased compared to the control group in the diabetes group. GSH, GPx, SOD and CAT levels were increased in the *Hypericum scabrum L.* essential oil treatments compared to the diabetes group while MDA level was decreased. Both biochemical and histopathological findings the wounds in the *Hypericum scabrum L.* essential oil diabetic groups healed better and fastly compared to the other groups. *Hypericum scabrum L.* essential oil can be a play role of reducing of the lipid peroxidation, oxidative stress and associated complications and plays a beneficial role in the treatment of diabetic wound.

Conclusion: As no information is found in the literature search, future work that would focus on new researches examining *Hypericum scabrum L.* essential oil applications was considered to be able to reach new findings in determining the mechanisms of action of *Hypericum scabrum L.* essential oil in the diabetic wound and preventing complications of wound healing in diabetic rats.

Key Words: Antioxidant, diabetes, essential oil, *Hypericum scabrum L.*, wound.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADB	: Amerikan diyabet Birliği
ADP	: Adenozin difosfat
ADÇB	: Avrupa diyabet çalışma birliği
ATP	: Adenozin trifosfat
APG	: Açlık plazma glukozu
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
β	: Beta
BSA	: Bovine (Sığır) derum albümin
CAT	: Katalaz
°C	: Santigrat derece
DM	: Diabetes mellitus
DKA	: Diabetik ketoasidoz
dL	: Desilitre
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DNPH	: Dinitro fenil hidrazin
DTNB	: 2,2'-Dinitro-5,5'ditiyo-dibenzoikasit
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
FAD	: Flavın adenin dinükleotid
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
g	: Gram
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon

GR	: Glutasyon redüktaz
GST	: Glutasyon transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
H₂SO₄	: Sülfürik asit
HCl	: Hidroklorik asit
HE	: Hematoksilen eozin
OH[•]	: Hidroksil radikali
HP	: <i>Hypericum perforatum L.</i>
HS	: <i>Hypericum scabrum L.</i>
Hb	: Hemoglobin
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
μmol	: Mikro mol
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat
NBT	: Nitro blue tetrazolium
nm	: Nanometre
nmol	: Nano mol
¹O²	: Singlet oksijen
O^{2•-}	: Süperoksit radikali
PBS	: Fosfat tamponlu tuzlu çözelti (Phosphate buffered saline)
RO[•]	: Alkoksil radikalleri

ROO[•]	: Peroksil radikalleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RNA	: Ribo nükleik asit
SSA	: Sülfosalisilik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
STZ	: Streptozotosin
TBA	: Tiyobarbütirik asit
TCA	: Triklorasetik asit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
UDF	: Uluslararası diyabet birliği
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>H. scabrum</i> L. bitkisinin makroskobik görüntüsü	3
Şekil 2.2. Yara iyileşme sürecinin aşamaları.....	16
Şekil 4.1. Plazma glukoz düzeyinin gruplara göre dağılımı.	43
Şekil 4.2. Plazma MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.	43
Şekil 4.3. Plazma GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	44
Şekil 4.4. Plazma GPx aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	44
Şekil 4.5. Plazma SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	45
Şekil 4.6. Plazma CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	45
Şekil 4.7. Yara MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.	48
Şekil 4.8. Yara GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	48
Şekil 4.9. Yara GPx aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	49
Şekil 4.10. Yara SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	49
Şekil 4.11. Yara CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	50
Şekil 4.12. Kontrol, diyabet ve tedavi gruplarının 0., 3., 10. ve 14. gün yara dokusunun makroskobik görüntüsü.	51
Şekil 4.13. 3. gün kontrol grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü.....	52
Şekil 4.14. 3. gün diyabet grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü	53
Şekil 4.15. 3. gün tedavi grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü	54
Şekil 4.16. 10. gün kontrol grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü.....	55
Şekil 4.17. 10. gün diyabet grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü	56
Şekil 4.18. 10. gün tedavi grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü	57
Şekil 4.19. 14. gün kontrol grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü.....	58
Şekil 4.20. 14. gün diyabet grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü	59
Şekil 4.21. 14. gün tedavi grubu yara dokusunun histopatolojik görüntüsü	60

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Plazmada GSH tayini.....	34
Tablo 3.2. Yara dokusunda MDA tayini.....	37
Tablo 4.1. Kontrol, diyabet ve tedavi gruplarının plazmasındaki bazı biyokimyasal parametreler.	42
Tablo 4.2. Kontrol, diyabet ve tedavi gruplarının yara dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler.....	47
Tablo 4.3. 3. gün yara dokusu kesitlerindeki histopatolojik bulguların skorlaması	54
Tablo 4.4. 10.gün yara dokusu kesitlerindeki histopatolojik bulguların skorlaması	57
Tablo 4.5. 14.gün yara dokusu kesitlerindeki histopatolojik bulguların skorlaması	60

1. GİRİŞ

Tıbbi tedavilerde kullanılan bitkiler, bütün ülkelerde kullanıldığı gibi, Türkiye’de de halk arasında yıllardır hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.¹

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 91 ülkede yapılan yayınlara göre, 20.000 civarında tıbbi bitkiden tedavide yararlanılmaktadır.² Ülkemizde beşeri hekimlikte yaklaşık 1.000 kadar bitkinin kullanılmış olduğu tahmin edilmektedir.³

Hypericum (Hypericaceae) cinsi, Türkiye'deki 19 bölümün altında gruplandırılmış yaklaşık 100 takson tarafından temsil edilmektedir. Bunlar arasında 45 tür endemiktir.⁴

Clusiaceae (Guttiferae = Hypericaceae) familyasına ait *Hypericum* türleri, çoğunlukla Amerika, Kuzey Afrika ve Asya ülkelerinde görülmektedir.⁵ Dünyada 400’ den çok türü olan *Hypericum* cinsinin Türkiye’de 77 türü görülmektedir.⁶ Bu türler genellikle halk tarafından kullanılırken Amerika ve Almanya gibi ülkelerde de tedavi amacıyla kullanılmaktadır.^{1,7}

Hypericum scabrum L. (HS) dahilen basura ve kabızlığa karşı kullanılmaktadır.¹ Bazı çalışmalarda *H. scabrum* L. ekstraktlarının insektisidal, larvisidal ve antibakteriyel aktiviteleri gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰ *H. scabrum* L. ve *H. retusum* Aucher etanol ekstraktlarının Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasarına ve protein oksidasyonuna karşı koruyucu etkilerinin olduğu saptanmıştır.¹¹

Diğer çalışmalarda ise *H. scabrum* L sulu ekstraktının belirgin antihipoksik ve antidepresan etkiye sahip olduğu¹² *H. scabrum* L ‘nin bir tıbbi ajan olarak geleneksel olarak kullanıldığı ve karaciğer bozukluklarının tedavisinde bitkisel ilaçların geliştirilmesinde uygulanabilirliği önerilmiştir.¹³

Bu bitkiden elde edilen uçucu yağlar ve ekstraktların da değişik mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkileri olduğu ortaya konulmuştur.^{14,15}

Diabetes Mellitus (DM), insülinin salgılanma hızında azalma ya da insülinin etkisinin azalması sonucu, kan şekeri düzeyinin yüksek olması ile ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Yaşam şekilleri, çevresel etki ve genetik yapı gibi faktörlerin de DM oluşmasına katkı sağladığı belirtilmiştir.¹⁶ Hızlı ilerleyen DM hastalığı, kontrol altında tutulmadığı zaman önemli komplikasyonlar ile birlikte yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olarak mortalite ve morbiditede yükselmelere, birey ve toplum için önemli sağlık problemlerine yol açmaktadır.^{17,18}

DM' da kan şekerinin yüksek olması; hücre proliferasyon oluşumunun ve kollojen yapımının önlenmesi, büyüme faktörlerinde azalma, yarada apoptozis artışı, fibroblast oluşumu, anjiyogenez, kemotaksi ve fagositozun azalmasından dolayı enfeksiyon oluşumu gibi yara iyileşme sürecine olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır.¹⁹

Son zamanda birçok hastalık, tedavi, bakım ve sağlıklı yaşam amacıyla dünya genelinde tıbbi bitkilerin kullanımında artış görülmüştür. Dünya nüfusunun % 60'ı ve gelişmiş ülkelerin ise % 60-90'ı tedavide geleneksel tıbbi bitkilerden yararlanmaktadır.²⁰ Bu bitkilerin yaklaşık üçte birinin cilt ve yara hastalıklarında kullanıldığı bildirilmiştir.²¹

Bu amaçla sunulan çalışmada Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş ratlarda *H. scabrum* L. uçucu yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Hypericum scabrum* L. Bitkisinin Tanımı

H. scabrum L. kuru, kayalık yamaçlar, açık koruluklar veya step özellikteki habitatta gelişim gösterir. Rakımı 750-3200 m olan yerlerde yetişir. Endemik özelliğe sahip değildir. Çok yıllık bir bitki olup, İran-Turan flora bölgesinde, yurdumuzda ise Orta, Doğu ve Güney Doğu Anadolu ve Akdeniz Bölgesi'nde rastlanmaktadır. Bitkinin boyu 10-60 cm arasındadır.⁶ Çiçekler toplu olarak bitkinin üst kısmında toplanmıştır. Beş adet taç yaprağı sahiptir. Yapraklar sapsız, oval şekilli ve karşılıklı olarak dizilmişlerdir.²²

Tıbbi ve aromatik bitkiler içinde değerli bir yere sahip olan *Hypericum scabrum* L. *Clusiaceae* (*Guttiferae*) familyasına ait olup, çok yıllık çalimsı veya otsu bitkilerdendir. *Hypericaceae*, bu familyanın en çok bilinen cinsidir. *Hypericum* Antartika hariç tüm dünyada 484 türe sahiptir ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Yunanca olarak hyper (üstünde) ve eikon (ikon, resim) kelimelerinden “*Hypericum*” adı oluşmaktadır. Eski Roma ve Yunan halkı tarafından, kötü ruhlara ve kötülöklere karşı koruduğına ve mistik bir gücü olduğuna dair inanışlar nedeniyle heykellerde motif olarak kullanılmıştır.^{14,23} Erzurum bölgesinden toplanan *H. scabrum* L. bitkisi Şekil 2.1’de sunulmuştur.



Şekil 2.1. *H. scabrum* L. bitkisinin makroskobik görüntüsü

2.1.1. *Hypericum scabrum* L. Bitkisinin Tarihçesi

Türkiye 3 farklı flora bölgesine sahip olmasından dolayı zengin bitki çeşitliliğine sahiptir. Bu bölgeler batı ve güneyinde Akdeniz Flora bölgesi, kuzeyinde Avrupa-Sibirya Flora Bölgesi, Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgesini kapsayan İran-Turan Flora Bölgesidir.²⁴

Dünya genelinde tercih edilen ilaçların % 25'i ve 121 adet etken maddenin kökeni bitkisel olarak tespit edilmiştir. Bu ilaçların 28'inin kökeni bitkisel olarak tespit edilmiş sentetik ilaçlardır.²⁵

Ülkemizde 84 tür bulunduran *Hypericum*, Doğu Anadolu, Orta Anadolu, Karadeniz, Akdeniz, Ege ve Marmara bölgesinde yayılışını göstermekte olup 13 türünü Güneydoğu Anadolu bölgesinde bulundurmaktadır. Halk arasında, koyunkıran, kantaron, binbirdelik ve kantarum isimleri kullanılmaktadır.^{1,26}

2.1.2. *Hypericum scabrum* L.'nin Kimyasal Özellikleri

Hypericum uçucu yağları ve ekstraktları doğal antioksidan ve antimikrobiyal bileşiklerin potansiyel bir kaynağıdır.²⁷

Hypericum türlerinin primer bileşenleri hiperisin, flavonoidler, tanenler, fenolik asitler, hiperosit, kuersitrin, izooktrin, rutin ve klorojenik asittir.^{28,29} Bitkilerin biyoaktif içerikleri, antimikrobiyal^{30,31}, antikanser³², antidepresan³³, antiviral³⁴, antioksidan³⁵, sitotoksik³¹ ve antifungal aktiviteye sahiptirler.^{36,37}

Hypericum scabrum L. uçucu yağının GC-MS analizleri sonucunda % 99.22 oranında içerik tespit edilmiştir. 28 kimyasal bileşen: % 0.19 n-Nonane, % 2.05 α -Thujan, % 18.88 α -Pinene, % 1.90 β -Pinene, % 0.68 Myrcene, % 0.72 α -Terpinene, % 2.50 p-Cymene, % 1.33 β -Phellandrene, % 2.13 γ -Terpinene, % 0.37 Terpinolene, % 0.40 n-Undecane, % 2.79 α -Cubebene, % 0.76 α -Ylangene, % 3.05 α -Copaene, % 0.86 β -Bourbonene, % 0.51 β -Cubebene, % 5.08 β -Caryophyllene, % 2.29 β -Cedrene, % 2.31

Aromadendrene, % 0.91 α -Humulene, % 1.66 Allo aromadendrene, % 14.70 cis-Muurolo4 (14),5-diene, % 1.83 g-selinene, % 4.44 (E) muurolo-4 (14), 5-diene, % 7.58 γ -Amorphene, % 16.48 γ -Cadinene, % 2.15 α -Cadinene ve % 0.67 Caryophyllene oxide olarak tespit edilmiştir. Bu yağın içeriğinde tespit edilen bileşenlerin gruplandırılmasına bakıldığında, % 30.56 monoterpen hidrokarbonlar, % 67.4 seskiterpen hidrokarbonlar, % 0.67 oksijenli seskiterpenler ve % 0.59 alifatik bileşikler olarak sınıflandırıldığı görülmektedir.³⁸

2.1.3. *Hypericum scabrum* L.'nin Tıbbi Etkileri

Bu tür Anadolu da “mayasıl otu, kepirotu” olarak isimlendirilir.^{39,40} Bu bitki türleri fenol içeriğine sahip oldukları gibi antioksidan özelliğe ve besinsel değere sahiptirler.^{41,42} Ayrıca *H. scabrum* L.'nin antimikrobiyel, antiseptik, sedatif, antienflamatuar, antispazmodik, antihelmintik, antifungal, antidepresan, antikonvulsant, antihipoksik, antipsoriasis, egzema önleyici, antihemoroid, antiülser ve antidiyaretik özelliğe sahip olduğu da tespit edilmiştir.^{12,15,43-50}

Ülkemizde de *Hypericum* ekstraktının karaciğer hipertrofisi, akciğer enfeksiyonu, yara, konstipasyon ve depresyona karşı kullanıldığı saptanmıştır. Ayrıca analjezik, iştah açıcı, endoparaziter olarak da kullanılır. *Hypericum perforatum* L. (HP)'nin çiçekleri zeytin yağında bekletilerek hazırlanan “binbirdelik otu yağı (oleum Hyperici)” ciltteki yanık yaralarında ve ayrıca gastrik ülserde kullanılmaktadır.¹

H. scabrum L. Tacikistan'da yetişen türünün ve halk arasında safra taşları, sarılık, kronik gastrit ve ülser tedavilerinde kullanıldığı ve araştırmalara göre bitkinin toprak üstü kısımlarında % 2.08-2.42 oranında flavonoid, % 3.92-4.85 oranında uçucu yağ ve % 4.58-7.96 oranında tanen içerdiği tespit edilmiştir.³⁹

Ghasemi-Pirbalouti ve ark.⁴⁹ *Hypericum helianthemoides*, *Hypericum perforatum* L.ve *Hypericum scabrum* L.'un uçucu yağlarının antioksidan ve antibakteriyel

etkinliklerinin en yüksek olduğu uçucu yağın *Hypericum scabrum L.*’ a ait olduğunu tespit etmişlerdir.

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanımı

Diabetes mellitus (DM) insülin salınımı yada etkisinin azaldığı, protein karbohidrat ve yağ metabolizmasında bozulmalara sebep olan, kronik metabolizma rahatsızlığıdır.⁵¹ DM ile ortaya çıkan kronik hiperglisemi zaman içerisinde kalp, sinir, göz, böbrek gibi önemli organların hasar görmesi ve yetmezliği ile sonuçlanabilir. DM’nin oluşumunda pankreas hücrelerinin oto immün yıkımı ile oluşan insülin eksikliği, genetik ve klinik faktörler bu hastalığın etiyolojisinde görev almaktadır.⁵²

2.2.2. Epidemiyolojisi ve Prevalans

Diyabette küresel prevalans, nüfus yaşlanması, kentleşme ve yaşam tarzı sonucu hızla artmaktadır.⁵³ Dünya çapında yapılan çalışmalarda son 30 yılda diyabetli hasta sayısı iki katına çıkmıştır.⁵⁴ 2010 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise % 90’ı Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olmak üzere dünyada yaklaşık 285 milyon kişi diabetes mellitus olarak belirlenmiştir.⁵³ Dünya genelinde diyabet teşhisi konulan birey sayısının, 2030’da 439 milyona çıkması beklenmektedir.⁵⁵

Bu artışın çoğunlukla gelişmiş ülkelerde görülme olasılığının fazla olacağı tahmin edilmektedir.⁵⁶ 2010 Ocak ve Haziran tarih aralığında ülkemizde 15 il ve 540 merkezde tamamlanmış ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’nın sonucu ile DM’nin Türkiye’de erişkin toplumunda görülme sıklığı % 13.7 olarak belirtilmiştir.⁵⁷ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1985 yılında DM’un geniş bir sınıflandırılması yapılmış ve insüline bağımlı DM ve insüline bağımlı olmayan DM olarak isimlendirilmiştir.

Yapılan tanımlama tedaviye yönelik olduğu için karışıklığa sebep olmuştur. Amerikan Diyabet Birliği (ADB) tarafından 1997'de öneriye sunulan, hastalığın patogenezinine dayalı yeni tanı ve sınıflandırma kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999'da kabul edilmiştir. 2003 yılında ADB tarafından, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanımı yapılmış, fakat WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) 2006 yılı çalışmasında yayınlanan rapora göre 1999 kriterlerinin korumaya alınması gerekliliği kabul edilmiştir. ADB ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (ADÇB) tarafından 2007 yılı çalışmasında yayınlanan raporda ise 2003 yılında yapılan düzenlemede değişiklik olmamasını savunmuşlardır.^{52,57}

2.2.3. Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri

Diyabet, aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir:

1. Tip 1 Diyabet: Pankreasta bulunan β -hücrelerinin otoimmün (hücre sel aracılı) yıkımına bağlı olarak insülin yetersizliğinin geliştiği ve bu nedenle hipergliseminin geliştiği diyabet tipidir.

2. Tip 2 Diyabet : İnsülin sekresyonun kusurlu olması nedeniyle insülin direncinin telafi edilemediği ve genetik yatkınlığın da önemli yer tuttuğu diyabet tipidir.

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): Gebelik öncesi diyabeti olmayan iki veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan diyabet tipidir.

4. Diğer Spesifik Tipler: Pankreas hastalıkları, β -hücrelerinin fonksiyonunda monogenik defektler, insülin etkisinde genetik anormallikleri, kimyasal ve ilaçların kullanımı kaynaklı diyabet tipleridir.⁵⁸

DM Tanı Koyma Kriterleri

1. Açlık kan şekeri (AKŞ)'nin ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L)

Açlık: Gıda alımının en az 8 saat süreyle durması şeklinde tanımlanır.

2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) esnasında glukoz yüklenmesinden 2 saat sonra kan glukoz seviyesinin $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1 mmol/L) tespit edilmesi.

3. Hemoglobin (Hb) A1c'nin ≥ 6.5 (48 mmol/mol) ve üzeri olması.

4. DM klasik belirtileri olan açıklanamayan kilo kaybının görülmesi, polifaji poliüri, polidipsi ve son yemek saatine bakılmaksızın gün içinde herhangi bir saatte bakılan plazmada glukoz konsantrasyonunun $\geq 200\text{mg/dL}$ ($\geq 11.1\text{mmol/L}$) saptanması.⁵² Glisemik kontrolü günlük takip etmek için kanda glukoz ölçümü kullanılırken uzun süreli glisemik kontrol takibinde HbA1c ölçümü kullanılmaktadır.⁵⁹ HbA1c, eritrositlerde hemoglobinglizasyon düzeyinin ölçütü olarak tanımlanır. HbA1c'nin, en iyi glisemik kontrolün tespitinde yardımcı olan, düzenli kan şekeri ölçümünün zorunlu bir eki olarak kabul edildiği bilinmektedir.⁶⁰

2.2.4. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi: Kanda glukoz düzeyinin 50 mg/dL 'nin altında olmasıdır. İnsülin tedavisinde komplikasyon olarak görülen kan glukozunda düşme insülin kullanan hastalarda daha sıklıkla görülür. Ancak hipoglisemi oral antidiyabetik ilaç kullanımında da görülen bir durumdur.

Başlıca nedenler: aşırı doz alımı, insülin biyoyararlılığının artması, insülin duyarlılığının artması, yetersiz beslenme, alkol ve ilaç kullanımlarıdır. Çocuk ve yaşlı hastalarda sürekli tekrar eden hipoglisemik ataklar birçok organda morbidite görülmesiyle sonuçlanabilir.⁶¹⁻⁶³ Özellikle glisemik kontrolü düzenli bir seyir göstermeyen ve bununla beraber hiperglisemiye uzun süre maruz kalmış bireylerde görülür.⁵⁷

Diabetik Ketoasidoz (DKA): Asit baz dengesizliğine sebep olan ve insülin hormonunun salınımında azalma ile görülen hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan metabolik bozukluktur.⁶⁴ DKA, anyon açığı yüksek hiperglisemi, ketoz ve asidozun birlikte

oluşudur. Enfeksiyonlar, stres, araya giren hastalıklar, insülin yetersizliği başlıca nedenleridir. Daha çok T1DM’de görülmekle birlikte T2DM de görülebilir.^{62,65}

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum: Aşırı hiperglisemi, plazmada yüksek hiperosmolarite, dehidratasyon ve ketoasidoz görülmeyen durumdur. Klinikte yavaş seyirli olduğu için vakaların hastaneye ulaşmasında geç kalınmalar görülür ve prognozu kötüleştirir.^{62,66} Klinikte yavaş seyir göstermesinden dolayı vakaların hastaneye ulaşma zamanında geç kalınmalar görülebilir ve bu durum prognozu olumsuz etkiler.

Laktik Asidoz: Görülme sıklığı fazla olmamakla beraber genellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi sağlık sıkıntılarından dolayı mortalitesi yüksek seyreden bir tablodur.^{62,66} Laktat konsantrasyonunun kan seviyesinde arttığı, dokularda oksijen dağılım ve kullanımında yetersizlik görüldüğünden dolayı altta yatan ciddi bir hastalık olmasını düşündüren metabolik asidoz şeklidir.⁵⁷

2.2.5. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Patofizyoloji: Hipergliseminin sebep olduğu oksidatif stresin artmış poliol yolağında artış, intraselüler glikasyon son ürünlerinde artış, Protein kinaz C aktivitesinde artış ve Hekzozamin yolağında artış gibi dört ana mekanizma protein modifikasyonları ve intraselüler metabolik değişiklikler, plazmada ve hücreler arası matriks proteinlerinde değişimlere neden olarak, kronik bir patogenetik süreç başlatır. Bu süreçte makrofaj ve mezengial hücreler gibi hücre gruplarından sitokinler, büyüme faktörleri gibi çeşitli mediatörlerin salınmasına sebep olur. Oksidatif sistemin aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan ürünler komplikasyonların oluşumunda görev alır.⁶⁷

Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz): Büyük damar yapılarında ortaya çıkan değişiklik sonucu meydana gelir. DM hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) nedeni ile oluşan mortalite ve morbidite, diyabetik olmayan bireylere göre iki ile dört kat fazladır. Makrovasküler olaylardan dolayı hastaların % 60-75’inde mortalite

görülebilmektedir. Diyabette görülen başlıca KVH tipleri hızlanmış ateroskleroz, miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık ve kalpte koroner arter hastasıdır.^{57,68}

2.2.6. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Retinopati: Erişkin yaşta diyabet teşhisi konulan hastalarda en yaygın görülen körlük nedeni retinopatidir. Bu nedenle retinopati taraması yapılması T2DM da tanı aşamasında önemlidir. Başlangıçta retinopati görülmeyen veya minimal düzeyde retinopati görülen hastalarda yılda bir, ilerlemiş evrede olan hastalarda ise 3-6 ayda bir tarama uygun görülmektedir. Muayene bulguları normal olsa dahi 1 yıl sonra tarama tekrarı yapılmalı buna rağmen normal bulgular görülürse takip aralığı iki yıla çıkarılmalıdır.⁶⁹ Retinopati, nöral ve glial hücreler ile retinanın vasküler unsurlarını etkileyen, etiyolojisinde birçok sitokin ve kemokinin rol oynadığı çok yönlü ilerleyici bir hastalıktır.^{70,71}

Diyabetik retinopatinin en önemli tedavisi korunmadır. Yoğun glisemik kontrol retinopati gelişimini belirgin olarak geciktirir veya mevcut retinopatinin ilerlemesini yavaşlatır.⁷² Kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, gebelik, puberte gibi durumlar anemi retinopatisi ile kötü lipid profili retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Diyabette nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak iki çeşit retinopati görülür.⁷³

Nefropati: Erişkin yaşta diyabet teşhisi konulmuş hastalarda nefropati, önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir.⁵⁷

Son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni olan diyabetik nefropati başlıca intraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Diyabet tanısıyla birlikte saptanabilen nefropatide ilk bulgu mikroalbuminüridir.⁷⁴

Diyabetik nefropati kliniği proteinüri, hipertansiyon, böbrek yetersizliği ve ödem ile karakterizedir. Korunma ve tedavide glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü önemlidir.⁷⁵

Nöropati: DM’de sıklıkla görülen komplikasyon periferik nöropatidir. Bu sendromda, uzun sinir lifleri, daha kısa olanlardan daha fazla etkilenmektedir ve vücut sistemlerini tutabilir.

Genellikle alt ekstremitelerde görülen, infeksiyon ve iskemi ile seyrini gösteren önemli amputasyon sebebidir.⁵⁷

Nöropatinin gelişimine hipertansiyon, yüksek kan şekeri toksisitesi ve lipotoksitenin sebep olduğu düşünülmektedir.⁷⁶

Yara İyileşmesinin Gecikmesi: Yara iyileşmesi inflamatuvar hücrelerinin, trombosit ve fibroblastların, epitelyal ve endotelyal hücrelerin biraraya gelerek görevlerini sıra ve düzen içerisinde yapmalarıyla oluşmaktadır.⁷⁷ Kan damarlarının bu durumdan etkilenmesinin sonucu olarak, kollajen etkileşimi meydana gelir ve ardından koagülasyon süreci başlar. Fibroblastlarda göç ve çoğalmanın artması ile trombosit aktivasyonu bu süreçte gerçekleşmektedir.^{77,78}

Sağlıklı bireylerde yara iyileşmesi düzenli, hızlı ve sorunsuz ilerler. Diyabetli hastalarda ise iyileşmesi uzun süren deri yaraları görülmektedir. Fibroblast ve polimorfonükleer (PMN) hücreler faaliyetlerini sürdürebilmeleri için enerji kaynağı olarak glukoz kullanmaktadır. Glukoz metabolizmasındaki değişimlerden dolayı diyabet fibroblastik ve PMN hücrelerin aktivitesinde azalmalara sebep olmaktadır. Diyabetli hastalarda hücreler görevlerini doğru şekilde yapamadıkları için yara iyileşmeleri gecikmektedir.⁷⁹

Yara iyileşme evrelerinde görev alan büyüme faktörlerinin salınımındaki yetersizliklerde yara iyileşmesinin gecikme sebebi olarak düşünülmektedir.^{80,81}

2.2.7. Diyabetin Önlenmesi

Diyabetin, tedavi ile yok edilmesi mümkün değildir fakat yaşam tarzı değiştirilerek T2DM’nin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.^{82,83}

T2DM'nin en önemli nedenleri; genetik farklılık, hızlı kültürel değişim, yaşlanmış nüfus, kentleşme ve yaşam tarzında hızlı değişimler olarak sıralanabilir.^{84,85}

Yapılan araştırmalarda bazı diyabet ilaçları ile beraber yaşam tarzı değişiklikleri önemli ölçüde T2DM'un önlendiğini ya da ortaya çıkmasının geciktirildiğini göstermiştir.⁸⁶⁻⁸⁸

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), gestasyonel diyabet (GDM), metabolik bozukluklar (dislipidemi), sigara, obezite, sağlıklı beslenme, aktivite azlığı ve hipertansiyon değiştirilebilir risk faktörleri içinde sayılabilir. Açlık plazma glukozu (APG) normal sınırlarda görülse bile diyabet riski taşıyan bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir. Riskli gruplara genç yaştan itibaren sıklıkla tarama yapılması gerekmektedir.^{89,90}

2.3. Yara ve Yara İyileşmesi

Yara, herhangi bir faktörden dolayı doku anatomisinin bozulması olarak tanımlanabilir.⁹¹ Bu faktörler fiziksel, kimyasal, biyolojik, sıcaklık veya radyasyon gibi farklı sebeplerden dolayı olabilmektedir. Yaraya neden olan etkene göre yaranın morfolojisi ve özellikleri çeşitlilik göstermektedir. Aynı zamanda yaralanmanın meydana geldiği doku, bireyin yaşı ve bireyin sağlık durumu gibi faktörler de yaranın morfolojisini ve yaranın iyileşmesini etkilemektedir.^{92,93}

Normal yara iyileşme süreci sırasıyla; hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon, maturasyon ve remodeling adı verilen evrelerden oluşmaktadır.⁹⁴

2.3.1. Tanımı

Herhangi bir dokunun normal olan fonksiyonunun belirli sebeplerle kesintiye uğrayarak bütünlüğünün bozulması 'yara' olarak isimlendirilir.⁹⁵

Yara iyileşmesinde hedef, bütünlüğü bozulmuş dokuların onarılması ve yeniden yapılanmasının sağlanmasıdır. Yara iyileşmesinde aktif görevli hücrelerin harekete

geçmesi ile yara dudakları arasında bağlantı meydana gelir. Yıpranmış zarar görmüş dokular yeniden oluşturulur, çoğaltılır ve fonksiyonel hale getirilir.⁹⁶

Yaralanmadan sonra dokularda hücresel ve anatomik faaliyetlerde kısıtlama ve kesintiler görülür.^{97,98} Bozulmuş olan doku bütünlüğünün geri kazanılması hücresel ve fonksiyonel faaliyetlerin düzenlenmesi için meydana gelen hücresel ve biyokimyasal cevapların tamamı “yara iyileşmesi”olarak tanımlanmaktadır.^{99,100}

2.3.2. Yara Tipleri

Yaralanma tiplerinin çeşitliliği nedeniyle sınıflandırma yapabilmek çok kolay olmasada genelde yaralar için aşağıdaki gibi bir sınıflandırma yapılabilir.¹⁰¹

A) Yarayı Oluşturan Etkenlere Göre Yara Tipleri

- 1-Travmatik yaralar
- 2- Vasküler nedenli yaralar
- 3- Nörojenik yaralar
- 4- Basınç yaraları
- 5- Termal yaralar
- 6- Hayvanlarla ısırılma sonucu oluşan yaralar
- 7-Hastalık esnasında oluşan yaralar

Enfeksiyona bağlı hastalıklar, malign tümörler, hematolojik hastalıklar ve metabolik hastalıklar nedeniyle oluşmuş yaralar bu grupta bulunur.

B) Yaranın Derinliğine Göre Yara Tipleri

1. Yüzeysel yaralar
2. Derin yaralar

C) Yaranın Oluşma Zamanına Göre Yara Tipleri

1. Akut yaralar
2. Kronik yaralar

2.3.3. Yara İyileşmesinin Evreleri

Yaralanma olayı ile travmanın oluşum şekline bakılmaksızın yaralı dokunun morfolojik, anotomik ve fonksiyonel özelliklerini kazanmaları için bir dizi karmaşık olaylar başlar. Bunlara ‘yara iyileşmesi fazları’ adı verilir.⁹⁵

Yara iyileşme evreleri birbirleri ile iç içe bağlantılı bir şekilde çalışan 4 evreden oluşur.¹⁰²

1. Koagülasyon ve hemostaz evresi
2. İnflamatuar evresi
3. Proliferasyon evresi
4. Maturasyon evresi (remodeling)

Koagülasyon ve Hemostaz: Dokuda yaralanma oluşuktan sonra, damar yapısı bozulmakta ve kanama başlamaktadır. Yara iyileşme mekanizmasında ilk basamak fibrin pıhtısı ve koagülasyon gelişimini içeren iki önemli olaydan meydana gelen hemostazı sağlamaktır.¹⁰³

Yaralanma sonrası ilk görev alan hücreler trombositlerdir. Damarda oluşan hasar ile damar duvarından ekstraselüler matriks tarafından trombositler aktif hale getirilir. Trombosit adhezyonu ve agregasyonu oluşurken aynı anda serotonin, difosfat, adenozin gibi kimyasal mediatörler, fibronektin, trombospondin gibi proteinler açığa çıkar. Bu sayede üretilen trombin; trombosit sekresyonunu uyarır ve trombosit tıkaçı meydana gelir. Fibrinojen, trombin tarafından fibrine dönüştürülür ve fibrin pıhtı oluşturarak kanamayı durdurur.¹⁰⁴

İnflamatuar Evre: İnflamasyon; doku onarımı ve fonksiyonunun tekrar kazanılması amacı ile yaralanmanın hemen ardından başlar ve 3-5 gün devam eder. Yaralanmadan sonra kan ve diğer sıvıların ekstravasküler boşluğa geçmesiyle şişlik ve kızarma gibi iltihap belirtileri ortaya çıkar. İnflamatuar evre lökositlerin akışı ile

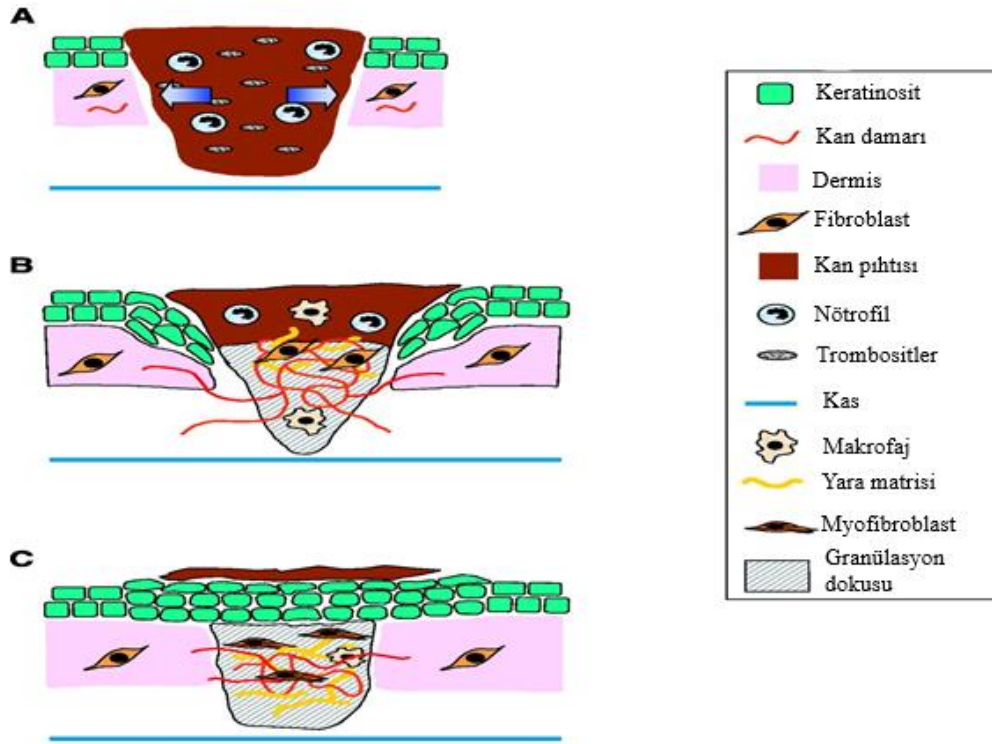
karakterizedir. İnflamasyonun erken döneminde nötrofiller ve monositler yara bölgesinde yoğunlaşır. İnflamasyonun geç döneminde nötrofillerin sayısı azalırken makrofajlar yoğun olarak bulunur.¹⁰⁵

Proliferasyon Evresi: Proliferasyon evresinde hücrelerin çoğalması söz konusudur. Yaralanmanın 3. ve 5. günlerinden başlayarak 15.ve 21. güne kadar devam eder. Bu evrede zarar gören damarların oluşması, kollegen fibrillerinin sentezi, endotel ve epitelyum hücrelerin yenilenmesi ve çoğalması meydana gelir.¹⁰¹

Fibroblastlar bu evrede önemli role sahiptir ve kollegen sentezinde görevlidirler. Yaralanmanın ardından 48–72 saat sonra görev alırlar ve kollajen sentezinin en yoğun görüldüğü günler evrenin 5. ve 7. günleridir. Endotel hücrelerde proliferasyon ve göç ile yeniden kan damarları oluşur.^{106,107}

Maturasyon Evresi (Remodeling): Yara iyileşmesinin aylarca sürebildiği son evredir.¹⁰⁸ Bu evrede kollajen organizasyonu ile ağ yapı oluşturmaları görülür. Fibroblast ve makrofaj hücreleri özelliklerini yitirir ve apoptozis ile ortamdan uzaklaştırılır. İyileşmenin erken dönemlerinde salgılanan Tip 3 kollajen yerini Tip 1 kollajene bırakır. Tip 1 kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam ve dirençlidir.¹⁰⁹ Yara bölgesinde oluşan yeni kollajen lifleri, öncelikle kendi aralarında birbirine daha sonra yara çevresindeki eski kollajen liflerle bağlanır. Oluşan kollajen miktarı yara gerginliği ve sağlamlığını doğrudan etkiler.¹¹⁰

Gerçekleşen bu üç ana safhayı yara kenarlarında kontraksiyon, reepitelizasyon ile bağ dokusunda yenilenme takip eder ve iyileşme tamamlanmış olur (Şekil 2.2).¹¹¹



Şekil 2.2. Yara iyileşme sürecinin aşamaları¹¹²

2.3.4. Yara İyileşmesinin Tipleri

Yara iyileşmesi 3 grupta toplanır:

Primer İyileşme: Birincil yara iyileşmesi olarak bilinen, cerrahi olarak kapatılan komplikasyon görülmeyen temiz yarada iyileşme olarak tanımlanabilir.

Yara dudakları karşılıklı gelecek şekilde yara kapatılır ve onarım süreci başlamış olur.^{103,113}

Sekonder İyileşme: Yara iyileşmesinde görevli olan fibroblastlar yaralanmanın 4-5 gün geçmesinin ardından yara bölgesini kuşatırlar. İlk olarak yara eksudat ve pıhtı ile doldurulduktan sonra kabuk oluşumu gerçekleşir. Oluşan kabuğun en önemli görevi yara altındaki diğer derin dokuların nem oranını korumaktır. Aktin ve miyozince zengin farklılaşmış fibroblastlar, yara onarımına yardımcı olurlar. Öncelikle Tip 1 ve sonrasında

ise Tip 2 kollejenler oluşarak aralarında oluşan çapraz bağlanmalarla yara dokusu meydana gelir. Yara kenarındaki epitel hücreleri doku üzerini örterek kollajeni olgun hale getirir, daha önce oluşan Tip 1 kollajen yok olurken skarda incelme, damarlarda küçülme başlar ve sekonder iyileşme gerçekleşmiş olur.¹⁰³

Gecikmiş Primer İyileşme: 4-5 gün drene edilen yaranın primer olarak iyileşmesidir.¹⁰³

2.3.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara tedavisinde hipoksi, enfeksiyonlar, immunosupresyon, yaşlanma, malnutrisyon ve kronik hastalıklar gibi birçok faktör yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması yeterli ve düzenli beslenme, hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) gibi yöntemler yaranın iyileşmesini etkilerler.¹⁸

Yara iyileşme hücrelerinde büyüme faktörleri mitogenez, anjiogenez ve diferansiasyonu olumlu yönde etkileyerek iyileşmenin hızını artırır. Büyüme faktörleri, trombosit yoğunluğu 5-7 kat fazla bulunan plazmada bulunur. Yara tamiri ve iyileşmesinde PRP uygulaması yara iyileşmesini hızlandırır.¹¹⁴

Yara Yerinde Hematom ve Seroma Gelişimi: Bakterilerin üremesi için uygun zemin oluşturması ve yara uçlarında ayrışmaya sebep olmasından dolayı gecikmeler görülür.¹¹⁵

Yaş: Obezitenin, insülin direncinin, hiperglisemi ve deprese lökosit fonksiyonunun kollajen sentezini etkilediğini ve böylece yara iyileşmesini bozduğunu tespit edilmiştir. Diyabet hastalarında proteinlerin hücre dışı glikosilasyonu, yara iyileşmesinde gözlenen bozulmalara katkıda bulunabilir.¹¹⁶

Beslenme: Yara iyileşmesinde önemi olan beslenme, önemli cerrahi işlemlerin sonucunda metabolizmanın artmasıyla önemli yer tutmaktadır. Yapılacak cerrahi müdahale öncesinde sabit vücut ağırlığının geçmiş altı ay içerisinde düşüşü yara

iyileşmesini etkiler. Kan seviyesinde albümin miktarının düşük olması (Hipoalbüminemi ($Alb < 3 \text{ gr/dL}$) yara ayrışmasını olumsuz etkilerken, kollajen sentezlenme mekanizması için gerekli C vitamininin yetersizliğide iyileşme ve kontraksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Yara epitelizasyonu için gerekli olan bakır, çinko ve magnezyum eksikliklerinde ise kronikleşmiş yaralar görülmektedir.^{115,117}

Doku Kan Akımı (Oksijenizasyon): Yara iyileşmesinde oksijenizasyon sıkıntısı olmayan ve vaskülaritesi iyi olan yaralarda iyileşme hızlı iken vaskülaritesi kötü olan oksijenizasyonu sıkıntılı olan tendon ve kıkırdak dokularında iyileşme çok yavaş gerçekleşmektedir.^{115,118}

Diyabet: DM pankreastan insülin salgılanmasındaki düşüş ve / veya etkisinde azalmalar ile meydana gelen, kan şekerinin yüksek olması ile karakterize bir hastalıktır. Değişiklik gösterebilen genetik, çevresel veya hücrel faktörlerde DM'un meydana gelmesine katkıda bulunur.¹⁶ İlerlediği ve kontrol altında tutulmadığında toplum için ciddi mortalite ve morbidite sebebi olabilmektedir.¹⁷ Kan şekeri seviyesinin yüksek olması; hücre proliferasyon ve kollojen yapımına engel olmaktadır. Fibroblastların oluşumunu ve büyüme faktörlerini azaltması gibi etkilerinin yanı sıra apoptozis, anjiyogenez, kemotaksi ve fagositozu azaltması gibi etkilerinden dolayı enfeksiyon oluşmasına neden olmaktadır.¹⁹

2.4. Oksidatif Stres

Antioksidan savunma sistemi ve üyeleri ile birlikte hücrelerde lipid peroksidasyonuna sebep olan serbest radikallerin üretimi arasındaki düzensizlik ve dengesizliklere oksidatif stres denir.¹¹⁹

Doğal bir süreç olan oksidatif stresi kontrol altında tutan özelleşmiş mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmaların yetersizliği durumlarında oksidatif hasar oluşur.¹²⁰

2.4.1. Serbest Radikaller

Dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran, kısa ömürlü, yüksek enerjiye sahip atom ve moleküller ‘Serbest Radikal’ olarak isimlendirilir.¹²¹

Farklı moleküller ile aralarında elektron alışverişi yapabilen bu moleküllere oksidan moleküller ya da reaktif oksijen molekülleri denir.¹²²

Dış orbitallerinde taşıdıkları elektronlar sebebiyle birçok kimyasal tepkimede görev alırlar. Yapılarında ortaklanmamış elektron bulunduğu için fazla reaktif olup etraflarında bulunan molekül ve atomlara saldırabilmektedirler. Çünkü bir radikal ortaklanmamış elektronunu başka bir moleküle vermek veya başka bir molekülden elektron koparmak zorundadır. Sonuç olarak, elektron alışverişi yaptığı molekül radikal bir hal almaktadır. Bu serbest radikallere özgü bir reaksiyondur ve bir radikal başka bir radikale sebep olur.¹²³

Hücrede serbest radikaller farklı moleküllerle rahatlıkla etkileşim göstermekte ve oksidatif stresin meydana gelmesini sağlamaktadır. Normal hücre metabolizması ile oluşabilmesinin yanı sıra farklı dış etkenlerinden dolayı da meydana gelebilmektedir. Nükleik asitlerin yapısında protein ve lipid metabolizmasının işleyişinde hasar oluşmasına sebep olan serbest radikaller bağışıklık sisteminde yetersizlik, kanser, hipertansiyon gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilir. Günümüzde birçok hastalığın ortaya çıkmasının ve ilerlemesinin oksidatif stresle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.¹²⁴

2.4.2. Serbest Radikal Çeşitleri

Biyolojik sistemde önemli bir yer tutan serbest radikaller metabolizmanın etkin olduğu dönemde oluşan kimyasal ürün olarak bilinmektedir. Yaşamın devamı için zorunlu olan oksijen enerji kaynağı olarak rol alır. Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri oluşumu içinde son derece önemlidir. Serbest radikaller organizmanın oksijen kullanımı esnasında mitokondride üretilmeye başlar.¹²⁵

Biyolojik sistemde bulunan oksijen kaynaklı serbest radikallere reaktif oksijen türleri (ROS) denir.¹²⁶

Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot}$), lipid peroksil ($LOO^{\cdot}$), alkoksil ($RO^{\cdot}$) ve peroksil ($ROO^{\cdot}$) reaktif oksijen türleri olarak bilinen radikallerdir. Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ve nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$) ise reaktif nitrojen türlerindendir. Reaktif nitrojen ve reaktif oksijen türleri kolay şekilde nonradikal reaktif türlerine dönüşme özelliğine sahiptirler.

Singlet oksijen (1O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksinitrit ($ONOO^-$), lipid peroksit ($LOOH$) nitrik asit (HNO_2), hipokloröz asit ($HOCl$), ozon (O_3) ve dinitrojen trioksit (N_2O_3) gibi serbest radikal olarak sayılmayan antioksidan türleri organizmada serbest radikal reaksiyonlarının oluşmasına olanak sağlarlar.¹²⁶⁻¹²⁸

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$): Moleküler Oksijenin (O_2) bir elektron olarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşmaktadır. Bu moleküler oksijenin dış orbitalindeki elektronların enerji seviyeleri düşüktür. Süperoksit radikali kendisi direk zarar vermez, iyi bir elektron kaynağıdır ve geçiş metalleri (Cu, Fe, Mo, Mn, Cr) iyonlarının indirgeyicisidir.¹²⁹

Süperoksit radikali çoğunlukla hücre mitokondrisinde üretilir. Adenozin trifosfat (ATP)'nin ana kaynağı olduğu için canlılığın devamı için gereklidir.¹³⁰

Hidrojen Peroksit (H_2O_2): Serbest radikal olmamasına rağmen biyolojik membrana nüfuz ettiği için çok önemlidir. Hidrojen peroksit süper oksit anyonuna bir elektron ilavesiyle, $O_2^{\cdot-}$ e iki elektron ilavesiyle doğrudan oluşur.¹³¹

Bu oluşan H_2O_2 glutatyon redoksidaz katalaz ve peroksiredoksin tarafından ortadan kaldırılır.¹³²

Hidroksil Radikali ($OH^{\cdot}$): Yarılanma ömrü 9-10 sn olan ve protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomoleküler kütleler ile güçlü reaksiyona girerek okside etme yeteneği olan güçlü bir radikaldir.¹³³

Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$): Ortaklanmamış elektron çiftine sahip olmayan singlet oksijen reaktivite göstermeyen oksijen türüdür. Singlet oksijen, oksijenin yüksek enerjili halidir. Oksijenin ortaklaşmamış elektron çiftlerinden birinin aldığı enerji ile bulunduğu orbitalden başka bir orbitale geçişiyle oluşmaktadır.¹³⁴⁻¹³⁶

2.4.3. Serbest Radikallerin Kaynakları

Normal metabolik olaylar esnasında birçok basamakta serbest radikal yapısında olan ara ürünler oluşmaktadır. Metabolik olayların düzenli oluşumu sonucu ara ürünlerin oluşması zorunlu bir hal alır.¹³⁷

Alkol, uyuşturucu gibi bağıışıklık yapan maddeler, radyasyon, hava kirliliği, pestisitler, solventler, anestezik maddeler, aromatik hidrokarbonlar, sigara ve antineoplastikler eksojen radikal kaynakları olarak sayılabilir. Mitokondrial elektron transport sistemi, iskemi, travma, intoksikasyona bağı oksidatif stres durumları, peroksizom enzimleri, tioller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler, tetrahidroproteinler, endoplazmik retikulum ve nukleus membranındaki elektron transport sistemleri, NADPH oksidaz, lipooksijenaz ve prostaglandin sentetaz gibi hücre içi enzimler de endojen radikal kaynaklarındandır.¹³⁸

2.4.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Doymamış yağ asitlerinin süperoksit radikalleri aracılığı ile pentan, alkoller, hidroksi yağ asitleri, aldehytler, etan ve peroksitler gibi türlü ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisine lipid reaksiyonu adı verilir.¹³⁹

Membran lipitleri serbest radikallerin verdiği zararlı etkilerinden çok fazla etkilenirler.¹⁴⁰ Hücre membranında bulunan yağ asitleri ve kolesterolün sahip olduğı doymamış bağılar serbest radikallerle kolay bir şekilde reaksiyona girer ve peroksidasyona sebep olur.^{136,141} Bu olay neticesinde membranda akışkanlık bozulur ve permeabilitede değışiklikler oluşur.¹⁴²

Proteinlerde ise reaktif oksijen türlerinin etkisi anlaşılmamıştır. Shanlin ve ark.¹⁴³ yaptıkları çalışmalarda bazı oksitlenmiş proteinlerin hücreler tarafından kötü bir şekilde işlendiğini, bu nedenle yaşlanmada ve diyabet gibi kronik koşullarda biriktiklerini bildirmişlerdir. Bu tür birikimlerin etkileri, tersinir veya geri döndürülemez işlevsel inaktivasyona ve proteazlara olan duyarlılığın artmasına neden olabilir.¹⁴⁴

Hidroksil ve peroksinitrit radikalleri DNA yapısında uç kırıklarına, baz çiftleri mutasyonlarına (pürin ve pirimidin mutasyonları) neden olmaktadır. Guaninin 8- hidroksi guanine (8-OH-G) çevrilmesine etki etmektedir. Ayrıca DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) içeriğinde kayıpların olmasına, yer değiştirmelere, yırtılmalara ve sekans amplifikasyonlarına sebep olarak zarar verebilmektedir.¹⁴⁵

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda peroksitler, H_2O_2 , glioksal ve okzoaldehitler meydana gelirler. Okzoaldehitler proteinlere, RNA (Ribonükleik Asit)'ya ve DNA (Deoksiribonükleik asit)'ya bağlanarak antimitotik etki göstererek yaşlanma ve kanser vakalarında büyük rol oynarlar. Bağ dokuda bulunan hiyaluronik asit, H_2O_2 ve O_2^- 'nin etkisi altında parçalanmaktadır. Bu durumda hiyaluronik asidin bol bulunduğu yerlerde patolojik lezyonlar meydana gelir.^{140,146}

2.4.5. Lipit Peroksidasyonu, Malondialdehid (MDA)

LPO glikolipid, steroller, gliserid ve fosfolipidlerin yapılarında olan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) serbest radikallerin etkisiyle etan, pentan, aldehit ve alkol gibi ürünlere yıkımlanmasıyla oluşan reaksiyonların tamamını kapsamaktadır ve oldukça zararlıdır. Serbest radikaller hücre zarı yapısındaki çoklu doymamış yağ asidinin zincirinde bulunan α -metilen grubundan H atomunu uzaklaştırarak lipit radikallerini meydana getirirler. Bu oluşan lipit radikalleri otooksidasyona sebep olur, geri dönüşümü olmayan ve metabolizmaya zarar veren reaksiyon devam eder.^{140,146,147}

Reaksiyon sonunda üç veya daha fazla çift bağ bulunduran yağ asitlerindeki peroksidasyon sonucu oluşan ürün olan malondialdehid (MDA); çapraz bağlanmalara, polimerizasyona, deformabilite, iyon transportu ve enzim aktivitesi gibi membran özelliklerinin etkilenmesine sebep olmaktadır. MDA'nın hücre membranında geçiş kolaylığı olduğu için DNA'da zincir kopmalarına da sebep olmaktadır. Oluşan MDA yağ asitlerinde oksidasyon oluşumunun bir göstergesi olmamakla beraber LPO'nun derecesi ile ilişkili olduğu bilinmekte ve bu sebepten dolayı LPO seviyesi tespitinde MDA'nın ölçümü spektrofotometrik bir ölçüm ile yapılmaktadır. Perokside lipidlerin yıkım ürünü olan MDA ile tiyobarbitürik asitin (TBA) reaksiyona girerek pembe renkli çözelti oluşturması ve bu çözeltinin absorbansının saptanması ile LPO düzeyleri tespit edilmektedir.^{140,148}

Malondialdehid (MDA): Reaktif bir radikalın yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile yağ asitlerinin oksidasyonu başlar. Merkezde karbon bulunan radikale moleküler oksijenin bağlanmasıyla lipid hidroperoksitleri oluşur ve bunların yıkımı sonucu hidroksialkenaller ve MDA oluşur. Bu oluşan biyoaktif aldehytler hücrelerde hasarlara sebep olabilir ya da metabolize edilirler.¹⁴⁹

Malondialdehit uçucu formda, düşük molekül ağırlıklı, kısa zincirli 1,3- dikarbonil bileşiği olup orta derecede zayıf bir asittir ($pK_a = 4.46$).¹⁵⁰ Malondialdehit, malonaldehit olarak da adlandırılır ve yıllar boyunca lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılmıştır. Malondialdehit'in canlılardaki potansiyel toksisitesi ve oluşturduğu immun cevap iyi bilinmektedir. Çoğunlukla bisiklik endoperoksitler vasıtasıyla linolenik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asitler gibi 2 çift bağdan daha fazlasını içeren PUFA'nın peroksidasyonu sonucu ortaya çıkar. Bazen de eikozanoid metabolizması sırasında enzimatik olarak da oluşturulur.^{149,151}

2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar kaynağına göre endojen ve eksojen; işlevine göre ise enzimatik ve nonenzimatik olarak sınıflandırılır.¹⁵² Ayrıca membransel, selüler ve ekstraselüler olarak sınıflandırılabilir.¹⁵³

Antioksidanlar radikal reaksiyonlarının sonlanması, radikal oluşumunda sınırlandırma, etkisiz hale getirilme ve oluşan hasarlı molekülleri ortamdan temizleme gibi görevlerden sorumludurlar. Reaktif oksijen türlerinde artış ve antioksidanların yetersiz kaldığı ya da dengesizliklerin görüldüğü durumlarda oksidatif stres ortaya çıkmaktadır.¹⁵⁴

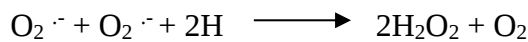
Vücudumuzda ROS oluşumunu ve ROS'un oluşturduğu hasarı önlemek için çeşitli savunma mekanizması oluşmaktadır ve bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak adlandırılırlar.¹⁵⁵

2.5.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD): Bu enzim, süperoksit anyonunu H_2O_2 'ye ve moleküler oksijene dönüşmesini katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır.

Tüm canlılarda sitozolde bulunan Cu-ZnSOD, mitokondride Mn-SOD ve ekstraselüler etkiye sahip ecSOD izomerleri bulunur. Bazı bitkilerde ve mikroorganizmalarda ise Fe-SOD izomeri bulunur. Süperoksit dismutazın tüm izomerleri süperoksitin dismutasyonunu katalizlerler. SOD, kollojen dokusunu süperoksit radikalinin zararlı etkilerinden koruyarak lipid peroksidasyonunu inhibe eder.¹⁵⁶

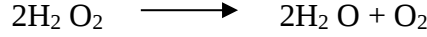
SOD



Katalaz (CAT): Oksijene maruz kalan tüm organizmalarda peroksizomlarda bulunan hidrojen peroksiti (H_2O_2), moleküler oksijen ve suya parçalayan 248.000 dalton molekül ağırlığına sahip olan hemoprotein yapısında olan bir enzimdir.^{157,158}

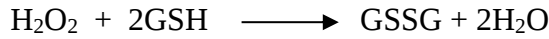
Katalaz enzimi hücreler ve dokular arasında farklı aktivite gösterir; milyonlarca molekül H_2O_2 'yi sadece bir molekül katalaz enzimi parçalayabilir.^{159,1160}

CAT



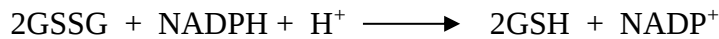
Glutasyon Peroksidaz (GPx): Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasara karşı hücreleri koruyarak $OH^\bullet$ 'ın oluşumunu engeller. Böylece H_2O_2 'den $OH^\bullet$ 'nin oluşmasını engeller. GPx ler selenyum bağımlı ve bağımsız olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Selenyum bağımlılar okside hasara karşı hücreleri korumada anahtar role sahiptirler. Selenyum eksikliğinde GPx'in aktivitesi % 90 düşer ve antioksidan savunma sisteminde aksamalar ortaya çıkar. GPx aynı zamanda glutasyonu (GSH) kullanarak hidrojen peroksiti ve organik hidrojen peroksitleri parçalar. GPx enzimi glutasyonun indirgenmiş formunu (GSH) oksitlemiş hale (GSSG) dönüştürür.^{161,162}

GPx



Glutasyon Redüktaz: Bir flavoprotein olan flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren enzimdir. Okside GSH'ın disülfid bağlarına NADPH' daki bir elektronu aktararak redükte GSH' a dönüştürür ve pentoz fosfat yoluyla elde edilen NADPH'lar serbest radikal hasarını engellemek için çok önemlidir.^{163,164}

GR



Glutasyon Transferaz (GST): Bir mikrozomal ve üç sitozolik gruba sahip GST'ler yabancı olan maddelerin GSH'da bulunan sülfhidril grubu ile bağlanma yaparak nötralize eden ve maddelerin H_2O 'da çözünürlüğünü arttırarak organizmada atılımını kolaylaştıran önemli bir enzimdir.¹⁶⁵

GST, prostoglandinlerin izomerizasyonunda, alınan toksik maddelerin eliminasyonunda ayrıca hem, safta tuzları, bilirubin gibi ürünlere bağlanarak ürünlerin taşınmasında görev alır.¹⁶⁶

2.5.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Glutasyon: Glutasyon; Glisin, glutamik asit ve sistein aminoasitlerinde oluşan, bütün canlılarda başta karaciğer olmak üzere böbrek, beyin, testis gibi bir çok dokudan sentezlenen bir tripeptiddir. Glutasyon, reaktif türlerin ve serbest radikallerin detoksifikasyonu yanında kalsiyum homeostazında, hücrelerin redoks durumunu korumasında, eikosanoidlerin, DNA ve protein sentezlenmesinde, apoptozisde, gen ekspresyonunda antioksidan olarak görev yapar.¹⁶⁷

Glutasyon, GPx tarafından katalizlenen reaksiyonla hidrojen peroksidin detoksifikasyonunu sağlar. Ayrıca glutasyon enzimleri sülfhidril gruplarını indirgeyen güçlü bir indirgeyicidir.^{167,168}

C Vitamini: C vitamin organizmada önemli yer tutan, askorbik asit olarak isimlendirilen, suda çözünebilen vitamin olup serbest radikallere karşı iyi bir antioksidan madde özelliği taşıyan, doğal ya da kimyasal olarak sentezlenebilen non enzimatik antioksidandır.¹⁶⁹

Oksidatif stres ile başlayan LPO inhibisyonunda önemli bir yeri olan C vitamininin organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeme görevinden dolayı önemi büyüktür.¹⁷⁰

C vitamini; bağışıklık sisteminin gelişmesinde, metal iyonları metabolizmasında, kollojen doku sentezinde, antihistamin reaksiyonlarında görev alırken serbest radikallerin DNA' da oluşturdukları hasarları önlemede de önemli bir yere sahiptir.¹⁷¹

E Vitamini: E vitamini tüm tokotrienol ve tokoferol türevlerinin genel tanımı olarak bilinmektedir. E vitamini, lipofilik özellik taşıyan ve tüm dokularda bulunan

serbest radikal ve tekli oksijen tutucu olarak görevli, eksojen kaynaklı bir antioksidandır. Serbest radikal oluşumuna sebep olan ultraviyole ve radyasyon gibi faktörlerden cildin korunmasını sağlar.¹⁷²

Lipid peroksidasyonuna engel olarak, organizmada biyolojik sistemi koruyarak bir çok hastalık tedavisinde faydalı olmaktadır.¹⁷³

Karotenoidler: Karotenoidler; insan ve hayvanlar tarafından sentez edilemeyen; bakteri, mantarlar, bitki ve alglerden sentezlenen sebze ve meyvelerde renklenmeyi sağlayan pigmentli bileşiklerdir.^{174,175}

Doğada çok fazla karotenoid bulunmasına rağmen kan plazmasında lutein, β -kriptoksantin, likopen, zeaksantin, α - ve β -karoten çeşitleri bulunmaktadır.¹⁷⁶

Karotenoidler, parsiyel oksijen basıncı düşük olduğunda etkilerini gösterirler ve ROO^- (peroksil radikali), O_2^- (Süperoksid radikali) ve 1O_2 (Singlet O_2)'i inhibe ederler.¹⁷⁷

İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar: Allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit gibi ksantin oksidaz inhibitörleri rekombinant süperoksit dismutaz, NADPH oksidaz inhibitörleri, E vitamini analogu Trolox-C, mannitol, albümin gibi nonenzimatik serbest radikal toparlayıcıları, demir redoks döngüsü, Nötrofil adezyon, Barbitüratlar ve Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin (IL-1) inhibitörleri ilaç olarak kullanılan antioksidanlardandır.^{163,164}

2.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan birçok çalışma serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun artmasının birçok hastalığın patogenezi etkilediğini göstermektedir. Astım gibi göğüs hastalıkları, Miyokard Infarktüsü (MI) gibi kardiyolojik hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit, nörolojik hastalıklar, yaşlanma, kanser vakalarında ve daha birçok hastalık durumlarının oksidatif stres ile

ilişkisi olduğunu göstermektedir.^{178,179} Diyabetik hastalarda, böbrek, kalp, göz, damar ve sinirlerde oksidatif strese artış belirlenmiştir.¹⁸⁰

Diyabetli hastalarda ve deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli oranda arttığı ve oksidatif stresin diyabetin etiolojisinde ve ilerlemesinde etkisinin olduğunu son yıllarda yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.^{181,182} Ayrıca, antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin ve uzamış oksidatif stresinin, diyabetin kronik komplikasyonlarının etiolojisiyle ilişkili olabileceğini ve diyabet durumlarında antioksidanlara olan ihtiyacın arttığını araştırmacılar vurgulamaktadır.¹⁸³⁻¹⁸⁵

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında ki denge korunduğu zaman organizma oluşan serbest radikallerden etkilenmez. Bu dengenin korunamayıp bozulması sonucu oluşan oksidatif stres sonucunda doku hasarı meydana gelir.^{185,186}

2.7. *Hypericum scabrum* L. Bitkisinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Vafi ve ark.¹⁸⁷ yüksek miktarda flavonoid içeren *Lythrum salicaria* L. ve *Hypericum scabrum* L.'nin metanol ekstratlarının yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlar ve *Lythrum salicaria* L.'nin yara iyileşmesi üzerine etkili olduğunu fakat *Hypericum scabrum* L.'nin yara iyileşmesi üzerine etkisinin olmadığını tespit etmişler, ayrıca her iki bitkinin metanol ekstratlarının yara kontraksiyonu üzerine etkisinin önemsiz olduğunu bulmuşlar.

Süntar ve ark.¹⁸⁸ *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağı ekstratının ve *Hypericum scabrum* L.'nin etanol ekstratının ratlarda *in vivo* olarak oluşturulan eksizyon ve insizyon yaralarında yara iyileşmesi ve antiinflamatuvar etkileri değerlendirilmiş, *Hypericum perforatum* L.'nin zeytinyağı ekstratının etkili olduğunu görürlerken fakat *Hypericum scabrum* L.'nin etanol ekstratında bu etki saptanamamıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Çalışmada derin dondurucu (-20 °C Bosch), soğutmalı santrifüj (Hettich Universal 32 R), pH metre (Thermo Mettler Toledo Inlab), hassas terazi (Denver), UV-Visible EIA spektrofotometre (Biotechepoch), Otomatik pipetler (Eppendorf), magnetik karıştırıcı (Heildolph MR 3001 Expert Pro-ISM), distile su cihazı (GFL 200112), çalkalayıcı su banyosu (GFL 1083), homojenizatör (IKA T18 Ultra Turrax), vortex (IKA-MS2 Minishaker), cleverger aparatı, etüv (Ecocell), quartz plate (Hellma), makas, 0.5 cm biopsy punch, bistüri ve pens kullanıldı.

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan ratlarda diyabet oluşturmak amacı ile kullanılan Streptozotosin (STZ), Sigma (St, Lowis, MO, USA) firmasından temin edilip, soğuk sitrat tamponunda (pH = 4.5, 0.1 M) tek doz 60 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulanan doz yapılan çalışmalardan faydalanılarak belirlendi.¹⁸⁹ Tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Sigma ve Merck firmasından temin edildi.

3.1.3. Hayvan Materyali

Çalışmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna (AÜHADYEK) yapılan başvuru sonucunda Etik Kurul (20.01.2016 tarih 36643897-000-E.1600016217-8) onayı alındı ve çalışmada kullanılan ratlar Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) tarafından sağlandı.

Bu çalışmada, kontrol ve deney gruplarını oluşturmak üzere 63 adet 250-300 gr 5-6 haftalık erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar standart pelet yem ve su ile ad libitum beslenerek, 12 saat/12 saat aydınlık/karanlık uygulanarak, 21°C (+/-2) ve % 55 (+/-5) neme sahip ortamda tutuldu.

3.1.4. *Hypericum scabrum* L. Uçucu Yağının Hazırlanması

Araştırmada kullanılan *H. scabrum* L. bitkisi çiçekli dönemde Erzurum Palandöken bölgesinden toplanarak gölgede kurutuldu. Bitkinin teşhisi Prof. Dr. Şaban KORDALI tarafından yapıldı. Herbaryumları yapılarak Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi herbaryumunda muhafaza edildi. Kurutulan bitkiler değirmende öğütüldü, öğütülen bitkiler Clevenger aparatı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemi ile izole edildi. Elde edilmiş olan uçucu yağlar kloroform ile yıkanarak Na₂SO₄ (sodyum sülfat) ile sudan arındırıldı. Rotary evaporatörde düşük basınç ve sıcaklıkta kloroform uzaklaştırılarak uçucu yağlar elde edildi. Elde edilen uçucu yağın yüzde verimi belirlendi. Çalışmada kullanılmak üzere ağzı kapalı cam tüpte muhafaza edildi.

3.2. Metot

63 adet 250-300 gr erkek Sprague-Dawley ırk rat rastgele seçilip, tartılıp, ortalama canlı ağırlıkları eşitlenerek, her kafeste 7 adet rat olacak şekilde kontrol, diyabet ve tedavi Grubu olmak üzere 3 ana gruba ayrılarak aşağıda gösterildi:

Grup I (Kontrol Grubu): Yara oluşturulan ve 3. gün kesilen grup,

Grup II (Kontrol Grubu): Yara oluşturulan ve 10. gün kesilen grup,

Grup III (Kontrol Grubu): Yara oluşturulan ve 14. gün kesilen grup,

Grup IV (Diyabet Grubu): Streptozotosin 60 mg/kg/i.p + Yara oluşturulan ve 3. gün kesilen grup,

Grup V (Diyabet Grubu): Streptozotosin 60 mg/kg/i.p + Yara oluşturulan ve 10. gün kesilen grup,

Grup VI (Diyabet Grubu): Streptozotosin 60 mg/kg/i.p + Yara oluşturulan ve 14. gün kesilen grup,

Grup VII (Tedavi Grubu): Streptozotosin 60 mg/kg/i.p + Yara oluşturulan + *Hypericum scabrum* L. uçucu yağı uygulanan (HS) ve 3. gün kesilen grup,

Grup VIII (Tedavi Grubu): Streptozotosin 60 mg/kg/i.p + Yara oluşturulan + *Hypericum scabrum L.* uçucu yağı uygulanan ve 10. gün kesilen grup,

Grup IX (Tedavi Grubu): Streptozotosin 60 mg/kg/i.p + Yara oluşturulan + *Hypericum scabrum L.* uçucu yağı uygulanan ve 14. gün kesilen grup

3.2.1. Deneysel Uygulamalar

Deneysel olarak diyabet oluşturmak için ratlar 18 saat aç bırakıldı (suya erişim serbest). Streptozotosin+Diyabet (STZ-DM) gruplarına (IV-IX) pH:4.5 =.1 M soğuk sitrat tamponunda çözülmüş STZ 60 mg/kg dozunda ve 0.5 mL hacminde (i.p) tek doz uygulandı, diğer gruplara ise 0.5 mL 0.1 M sitrat tamponu uygulandı. STZ uygulamasından 7 gün sonrasına kadar kan glukoz düzeyi belirleninceye kadar herhangi bir uygulama yapılmadı. İlk STZ uygulamasından 7 gün sonra kan glukoz düzeyleri glukometre ile ölçülerek, açlık kan glukoz seviyeleri 250 mg/dL ve üzerinde olan ratlar diyabetli olarak kabul edildi ve aynı gün tüm ratların Ksilazin (8 mg/kg) ve Ketamin (60 mg/kg) anestezisi altında sırt derileri traş edilerek, battikon ile silindi ve sırtlarının orta hattının iki yanına 0.5 cm çapındaki punchı ile eksizyonel deri yarası oluşturuldu (Şekil 3.1). HS uygulanan gruplara (VII, VIII, IX) punch ile oluşturulan her iki yara bölgesine topikal olarak 10 µL *Hypericum scabrum L.* uçucu yağı uygulandı.(Günde bir defa)



Şekil 3.1. Punch ile eksizyonel yara oluşturulması.

3.2.2. Numunelerin Alınması

Yaranın oluşturulduğu gün 0. gün olarak kabul edilerek sonraki 3. 10. ve 14. günlerde ratların Ksilazin (8 mg/kg) ve Ketamin (60 mg/kg) anestezisi altında dekapitasyon işlemi uygulanarak kan ve yara dokusu örnekleri (yara bölgesini içine alan deri bölgesi steril bistüri ve pens yardımıyla) alındı.

Alınan kanlar lityum heparinli tüplere aktarılarak, 3000 rpm'de, +4 °C'de 10 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrılıp, biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -20 °C'de deep freeze de saklandı. Alınan yaranın bir kısmı biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -20 °C'de deep freeze de saklanırken diğer bir kısmı ise % 10'luk formaldehit solusyonu içerisinde histopatolojik analizler yapılncaya kadar saklandı.

3.2.3. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için gerekli miktarda yara dokusu tartılarak analizlere göre uygun tampon çözeltiler seçilerek sulandırılıp, IKA Ultra Turrax homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Analizlerde belirtilen rpm ve sürede santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. GPx ve SOD aktivitelerini g protein cinsinden ifade edebilmek için yara dokusundan protein düzeyleri Lowry ve ark.¹⁹⁰'nın metoduna göre ölçüldü.

a. Plazmada Glukoz Tayini: Plazmada glukoz tayini için Beckman Coulter otoanalizör ve cihaza ait aynı marka ticari kit kullanıldı. Kit içeriğinde Heksokinaz $\geq 0,59$ kU/L, NAD⁺ $\geq 1,32$ mmol/L, ATP $\geq 2,0$ mmol/L, PIPES tamponu (pH 7,6) 24,0 mmol/L, G6P-DH $\geq 1,58$ kU/L ve Mg²⁺ 2,37 mmol/L bulunmaktadır.

Prensibi: Glukoz, magnezyum iyonlarının ve ATP'nin varlığında heksokinaz enzimi vasıtasıyla glukoz-6-fosfat ve ADP açığa çıkararak fosforlanır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH), glukoz-6-fosfatı spesifik olarak glikonat-6-fosfata oksidize eder ve NAD⁺ eş zamanlı olarak NADH'ye indirgenir. Absorbansta 340 nm'deki artış numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.¹⁹¹

Hesaplama: Beckman Coulter analiz cihazı ile her bir numunenin glukoz değeri otomatik olarak hesaplandı.

b. Plazmada MDA Tayini:

Kullanılan Çözeltiler: % 20 Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisi, TBA çözeltisi (% 0.67) ve n-bütanol.

Prensip: Tiyobarbütirik asit kullanılarak düşük pH'da 535 nm'de iki TBA molekülü ve bir MDA molekülünün birleşmesi ile oluşan kromojenden dolayı en yüksek pik oluşturan stabil kırmızı–pembe renk elde edildi. Bir kısım MDA peroksidasyon sırasında oluşurken, büyük çoğunluğunda ortam asitleştirildikten sonra uygulanan ısıtma aşamasında lipid peroksidlerin yakılması sonucu oluşur.¹⁹²

Deneyin Yapılışı: Test işaretli tüpe 0.5 mL plazma konulduktan sonra üzerine 2.5 mL TCA çözeltisi, kör işaretli diğer bir tüpe ise 3 mL TCA eklendi. Her iki tüpe de birer mL TBA çözeltisi ilave edildi. Yarım saat 95 °C'de su banyosunda bekletildi. Daha sonra buzlu su içerisinde hızla soğutuldu. 4 mL n-bütanol tüplere ilave edilerek karıştırıldı. 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Ayrı bir tüpe n-bütanol tabakası alınarak, 535 nm'de a absorbansları spektrofotometrede okundu. Kalibrasyon eğrisi 2.5-5-10 ve 20 µmol/L etil alkolde çözülmüş 1.1.3.3-tetraetoksipropan kullanılarak çizilen standart eğriden plazmadaki MDA düzeyleri hesaplandı.

c. Plazmada GSH Tayini:

Kullanılan Çözeltiler: Proteinsizleştirme çözeltisi (% 10'luk TCA çözeltisi), 400 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.9), 2.5 mM DTNB çözeltisi, standart çözelti (1 mM GSH çözeltisi).

Prensip: Plazma ile aynı hacimde eklenen TCA çözeltisi ile proteinsizleştirilmiş örneklerdeki glutatyonun primer amino grubu ve sülfhidril grubu 5,5-ditiyobis-2-

nitrobenzoik asit (DTNB) ile oluşan kolorimetrik türevlerin oluşturduğu renk spektrofotometrik olarak saptanır.¹⁹³

Deneyin Yapılışı: TCA ile yapılan proteinsizleştirme işleminden sonra oluşan çökelti santrifüj ile uzaklaştırılarak süpernatanttan GSH tayini yapıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Plazmada GSH tayini

Çözelti/Numune	Örnek	Kör	Standart
Saf su	-	200 µL	-
Süpernatant	200 µL	-	-
GSH	-	-	200 µL
Proteinsizleştirme çözeltisi	700 µL	700 µL	700 µL
2.5 mM DTNB	100 µL	100 Ml	100 µL

Oda ısısında 10 dakika inkübasyona bırakılarak absorbsanları 412 nm’de okundu.

Hesaplanması: Glutasyon standart grafiği kullanılarak plazma glutasyon düzeyleri hesaplandı.

d. Plazma ve Yara Dokusunda Glutasyon Peroksidaz (GPx) Tayini

Plazma ve yara dokusu homojenatında GPx aktivitesi Matkovics ve ark.¹⁹⁴ metoduna göre ölçüldü.

Kullanılan Çözeltiler:

TAMPON I-Tris-HCl tamponu (50mM pH:7.6): 6.057 g Trishidroksi metilaminometan ve 0.372 gr EDTA-Na₂ ve 3.90 mL HCl alınıp toplam hacim 1000 mL’ye distile su ile tamamlandı.

- **TAMPON II- Tris tamponu (0.4M pH: 8.9):** 48.46 g Trishidroksi metilaminometan alınarak toplam hacim 1000 mL’ye distile su ile tamamlanarak pH HCl ile 8.9’a ayarlandı.

- **Red GSH Solüsyonu:** 6 mg Red Glutasyon alınarak hacim Tampon I ile 10 mL'ye tamamlandı.
- **CHPO:** 5µL alınarak Tampon I ile 10mL'ye tamamlandı.
- **DTNB Solüsyonu:** 0.099 g DTNB alınıp hacim metanolle 25 mL'ye tamamlandı.
- **TCA:** % 10'luk TCA çözeltisi hazırlandı.

Her numune için bir kontrol bir de örnek tüpü hazırlandı. Tüplere 0.1 mL kan (0.5 mL süpernatant) numunesi konuldu. Tüplere 0.7 mL Tampon I'den ilave edildi (0.3 mL dokuda). Sadece örnek tüplerine 0.1 mL CHPO konulup ardından örnek ve kontrol tüplerine 5'er sn aralıklarla 0.1 mL Red. GSH eklendi ve 37 °C'de 10 dakika bekletildi. Üzerlerine 5 sn aralıklarla 1 mL TCA solüsyonu eklendikten sonra 5 dakika beklenip 2500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra yeni tüplere süpernatantlardan 1mL aktarıldı. Bunların üzerine de 2 mL Tampon II ilavesinden sonra 0.1 mL DTNB konarak oda sıcaklığında 5 dakika bekletilerek 412 nm'de köre karşı okundu.

Hesaplama= (E Kontrol- E Örnek) x Ekstinksiyon katsayısı/mg protein

Ekstinksiyon katsayısı: 0.76989

e. Plazma ve Yara Dokusunda SOD Tayini

Kullanılan Çözeltiler: Ölçüm karışımı (0.3 mM Ksantin, 150 µM NBT, 0.6 mM EDTA, 1.2 g /L BSA (Bovin Serum Albumin), 0.4 M Na₂CO₃), SOD enziminin aktivitesini ölçmek için kullanılan çözelti (167 U/L Xanthine oksidaz) (Hazır olarak temin edilen (1 mL'sinde 32 mg protein ve 0.3 U enzim ihtiva eden) enzimden 70 µL alındı ve üzerine 4 ml soğuk 2 M (NH₄)₂SO₄ çözeltisi ilave edildi), 2M (NH₄)₂SO₄ (Amonyum sülfat) çözeltisi taze olarak hazırlandı (1.0571 g (NH₄)₂SO₄ alındı, bir miktar distile suda çözüldü ve hacmi saf soğuk su ile 4 mL' ye tamamlandı) ve +4°C'de

bekletilerek soğuk bir şekilde kullanıldı, 0.8 mM CuCl₂ (0.0136 g CuCl₂ alındı, bir miktar saf suda çözülüp hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlandı).

Prensip: Ksantin, ksantin oksidaz enzimi vasıtasıyla ürik asite dönüştürülüşünde oluşan süperoksit radikalleri, ortamda nitrobluetetrazolium'ın (NBT) varlığında NBT ile reaksiyona girerek 560 nm dalga boyunda, maksimum absorbans veren formazon bileşimini meydana getirirler. Ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından H₂O₂'ye dönüştürüldüğü için formazon oluşumu ve buna bağlı olarak 560 nm'de ölçülen absorbans azalır. Absorbanstaki azalmanın miktarı bize SOD aktivitesi hakkında bilgi verir.¹⁹⁵

Deneyin Yapılışı: 25 g doku alınır hazırlanan homojenat tamponu ile hacmi 2.5 mL'ye tamamlanarak ultraturraks ile 45 sn homojenize edildi ve 5000 G'de 60 dk santrifüj edilip süpernatantları kullanılmak üzere ayrıldı. Boş deney tüplerinin her birine 2.85 mL ölçüm tamponu konuldu. Test tüplerine 100 µL hazırlanan süpernatant/sulandırılmış plazma eklenirken kör tüpüne 100 µL distile su eklendi. 50 µL Xanthine Oxidase çözeltisi tüm tüplere aktarıldıktan sonra 25 °C'de 20 dk inkübe edildi. Sonra tüm tüplere 1mL CuCl₂ ilave edilip, 560 nm'de reaktif solüsyonuna karşı okundu.

SOD' un ölçümü ve aktivitesinin belirlenmesi oluşan formazon miktarları dikkate alınarak geliştirilen formülle hesaplandı.

$$\text{Hesaplama (EU/mg doku)} = (\Delta \text{Akör} - \Delta \text{Anumune}) / \Delta \text{Akör}$$

$$(\text{U/mL plazma}) = (\Delta \text{Akör} - \Delta \text{Anumune}) / \Delta \text{Akör}$$

f. Plazmada ve Yara Dokusunda CAT Tayini

Prensip: Katalaz tayininde H₂O₂ ile plazmanın inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan hidrojen peroksitin amonyum molibdatla stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik ölçümü temeline dayanan bir metod kullanıldı.¹⁹⁶

Deneyin Yapılışı: Fosfat tamponu ile 20 kez dilue edilmiş plazmanın 0.2 mL'si, 1 mL substrat (60 µmol/L, pH: 7.4 sodyum potasyum fosfat tamponu içinde 65 mmol/mL H₂O₂) ile 60 sn 37 °C'de inkübe edildi. Enzimatik reaksiyon 1 mL amonyum molibdat (32.4 mmol/L) eklenerek durduruldu ve hidrojen peroksidin molibdatla oluşturduğu sarı renkli kompleksin absorbansı 405 nm'de köre karşı spektrofotometrede ölçülerek A numune'nin absorbans değeri elde edildi. A kör 1'in absorbans değeri 1 mL substrat, 1 mL molibdat ve 0.2 mL plazmanın ilave edilmesi sonucu elde edilerek aşağıdaki formüle göre sonuçlar hesaplandı.

$$\text{Katalaz aktivite hesabı (kU/L)} = ((A \text{ kör1} - A \text{ numune}) / (A \text{ kör2} - A \text{ kör3})) \times 271$$

g. Yara Dokusunda MDA Tayini

Kullanılan Çözeltiler:

-Renk Ayracı: % 10'luk TCA ile perklorik asitle hazırlanan TBA iyice karıştırılır.

-Homojenat Tamponu: 0,2 mM, pH 7.4 olan, 150 mL Tris-HCl

Deneyin Yapılışı:

Tablo 3.2. Yara dokusunda MDA tayini

Çözelti/Numune	Test	Kör
FTS (fizyolojik tuzlu su) --		250µL
Numune	250µL	--
Renk ayracı	2250µL	2250µL

Vortekslenir, 100 °C'de 20 dk beklenir. 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. Süpernatant 532 nm'de okunur.

Tiyobarbütirik asit tepkimesi kullanılarak lipid içerik, düşük pH'da TBA varlığında ısıtılarak 532 nm'de en yüksek pik oluşturan stabil kırmızı-pembe renk elde edildi. Oluşan renk bir molekül MDA ile iki molekül TBA'nın birleşmesi sonucu oluşan kromojendendir. 10 µL 1.1.3.3 tetraethoxypropane'dan alınıp 10 mL absolut etanolde

hematoksilen-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Leica DM 1000, Germany). Kesitlerden histopatolojik bulguların skorlaması yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirilerek Tablo 4.3-4.5'te gösterildi.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

Tüm gruplar arasındaki farklılığın önemi için SPSS 22.0 paket programı kullanılarak varyans analizi yapıldı. Çoklu karşılaştırma için de Tukey testi yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş rat yaralarında *H.scabrum L.* uçucu yağının uygulandığı gruplardan alınan plazmada bakılan Glukoz, plazma ve yara dokusunda bakılan MDA, GSH, GPx, SOD ve CAT düzeyleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’ de gösterildi.

4.1.1. Kan Plazmasına ait Biyokimyasal Analizler

Plazmada glukoz düzeyi diyabet grubunda 3., 10. ve 14. günde kontrol ve tedavi grubuna göre artarken, tedavi grubunda glukoz değerleri diyabet grubuna göre azaldı ($p<0.001$). 3., 10. ve 14. günler arasında kontrol, diyabet ve tedavi gruplarında sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$ ve $p<0.001$ olarak önem bulundu (Tablo 4.1).

Plazmada 3. gün, 10. gün ve 14. günde MDA düzeyleri karşılaştırıldığında diyabet grubunda MDA düzeylerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre yükseldiği ($p<0.001$), tedavi grubunda ise diyabet ve kontrol grubuna göre MDA düzeyinde azalmanın olduğu belirlendi ($p<0.001$). Kontrol, diyabet ve tedavi grupları 3. gün sırası ile 17.33-25.52-16-22 mmol/L, 10. gün sırası ile 13.93-29.50-12.62 mmol/L ve 14. gün sırası ile 10.82-30.18-8.72 mmol/L olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Plazmada GSH düzeyi diyabet grubunda diğer gruplara göre azalma görülürken tedavi grubunda diyabet ve kontrol grubuna göre artış olduğu saptandı. Bu artış aynı gün içinde ölçülen değerler arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı ($p<0.001$), 3., 10. ve 14. günler kendi aralarında karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda $p<0.01$ farklılık, diyabet ve tedavi gruplarında ise istatistiksel olarak önem bulunmadı (Tablo 4.1).

Plazmada GPx aktivitesinde kontrol ve tedavi grubuna kıyasla diyabet grubunda bir azalma tespit edilirken, tedavi grubunda artış tespit edildi. 3., 10. ve 14. günler

arasında karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda istatistiksel olarak fark bulunmazken diğer gruplarda anlam bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.1).

Diyabet grubunda kontrol ve tedavi grubuna göre plazmada SOD aktivitesinde bir azalma saptanırken tedavi grubunda bir artış saptandı. Aynı gün içerisinde ve günler arasında önemli bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.1).

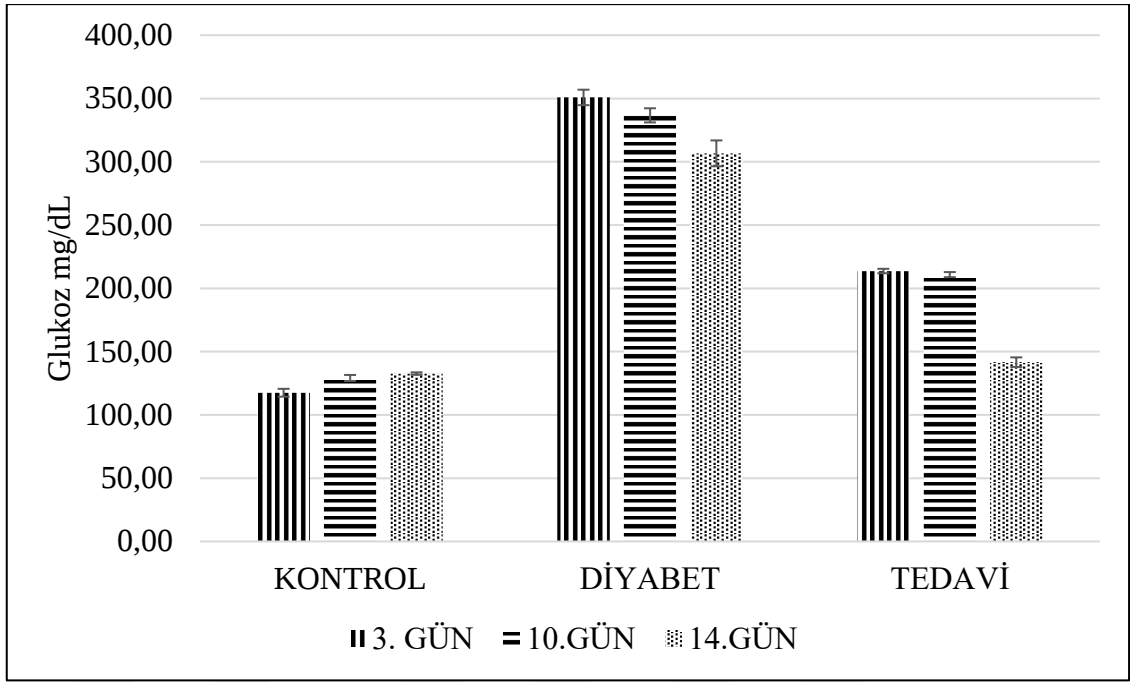
Katalaz aktivitesinde diyabet grubunda kontrol ve tedavi grubuna göre düşüş söz konusu iken, tedavi grubunda CAT aktivitesi diğer iki gruba göre yükseliş gösterdi ($p<0.001$). 3., 10. ve 14. günler arasında CAT aktivitesinde kontrol ve diyabet grubunda istatistiksel olarak anlam tespit edilmezken tedavi grubunda $p<0.001$ düzeyinde anlam tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol, diyabet ve tedavi gruplarının plazmasındaki bazı biyokimyasal parametreler.

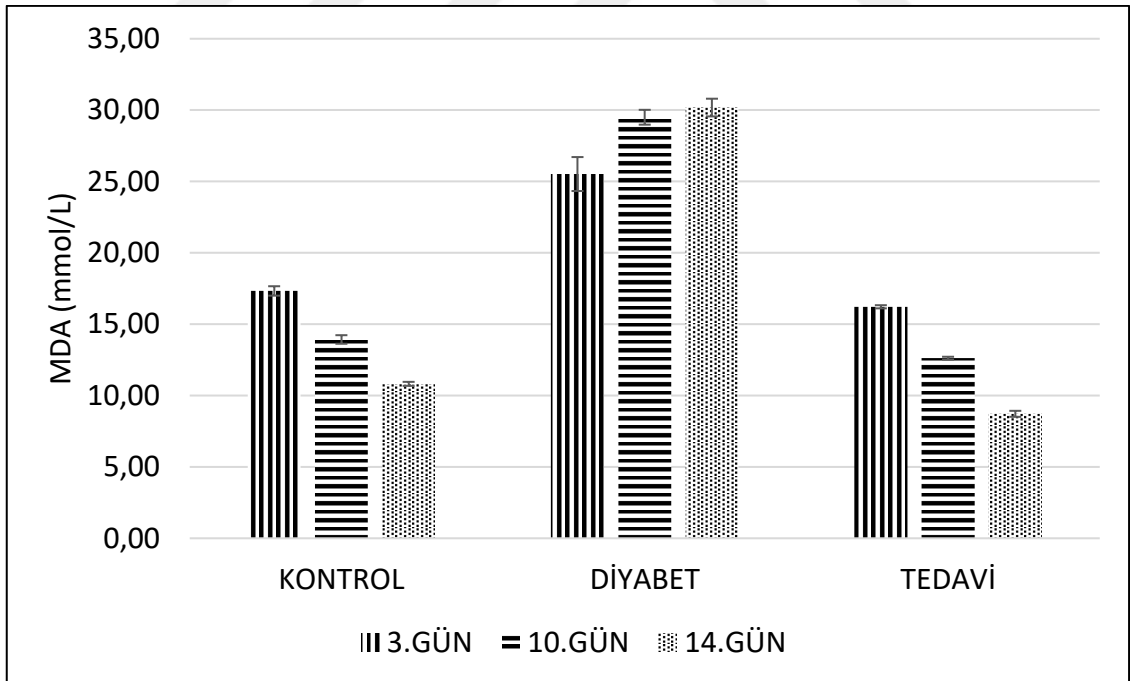
GRUPLAR (PLAZMA)	GÜN	KONTROL GRUBU	DİYABET GRUBU	TEDAVİ GRUBU	P
Glukoz mg/dL	3. GÜN	117.50±3.10 ^{cB}	350.83±6.11 ^{aA}	213.67±1.76 ^{bA}	***
	10. GÜN	129.17±2.39 ^{cA}	336.67±5.58 ^{aA}	210.83±2.01 ^{bA}	***
	14. GÜN	132.67±0.95 ^{bA}	306.67±10.22 ^{aB}	141.67±3.80 ^{bB}	***
P		***	***	***	
MDA mmol/L	3. GÜN	17.33±0.33 ^{bA}	25.52±1.19 ^{aB}	16.22±0.11 ^{bA}	***
	10. GÜN	13.93±0.30 ^{bB}	29.50±0.52 ^{aA}	12.62±0.10 ^{cB}	***
	14. GÜN	10.82±0.14 ^{bC}	30.18±0.62 ^{aA}	8.72±0.21 ^{cC}	***
P		***	**	***	
GSH mmol/L	3. GÜN	2.02±0.01 ^{bB}	1.57±0.09 ^c	2.48±0.04 ^a	***
	10. GÜN	2.02±0.01 ^{bB}	1.45±0.01 ^c	2.57±0.01 ^a	***
	14. GÜN	2.22±0.06 ^{bA}	1.42±0.05 ^c	2.61±0.09 ^a	***
P		**	ÖD	ÖD	
GPx U/mL protein	3. GÜN	0.24±0.01 ^a	0.22±0.00 ^{bA}	0.24±0.00 ^{aC}	*
	10. GÜN	0.24±0.00 ^b	0.20±0.01 ^{cB}	0.26±0.00 ^{aB}	***
	14. GÜN	0.25±0.00 ^b	0.19±0.00 ^{cB}	0.28±0.00 ^{aA}	***
P		ÖD	***	***	
SOD U/mL	3. GÜN	10.51±0.09 ^{bC}	11.69±0.23 ^{cA}	14.03±0.22 ^{aC}	***
	10. GÜN	12.61±0.10 ^{bB}	9.78±0.13 ^{cB}	15.76±0.19 ^{aB}	***
	14. GÜN	13.49±0.22 ^{bA}	9.21±0.24 ^{cB}	19.49±0.12 ^{aA}	***
P		***	***	***	
CAT kU/L	3. GÜN	179.85±2.68 ^b	135.55±5.50 ^c	197.20±1.00 ^{aC}	***
	10. GÜN	182.25±1.47 ^b	131.46±0.63 ^c	214.71±0.66 ^{aB}	***
	14. GÜN	183.76±1.78 ^b	127.68±0.55 ^c	223.90±0.79 ^{aA}	***
P		ÖD	ÖD	***	

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 ve ^{a,b,c}: Aynı satırdaki farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir (p< 0.05). ^{A,B,C}: Aynı sütundaki farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir (p< 0.05). ÖD: Önemli Değil (p>0.05).

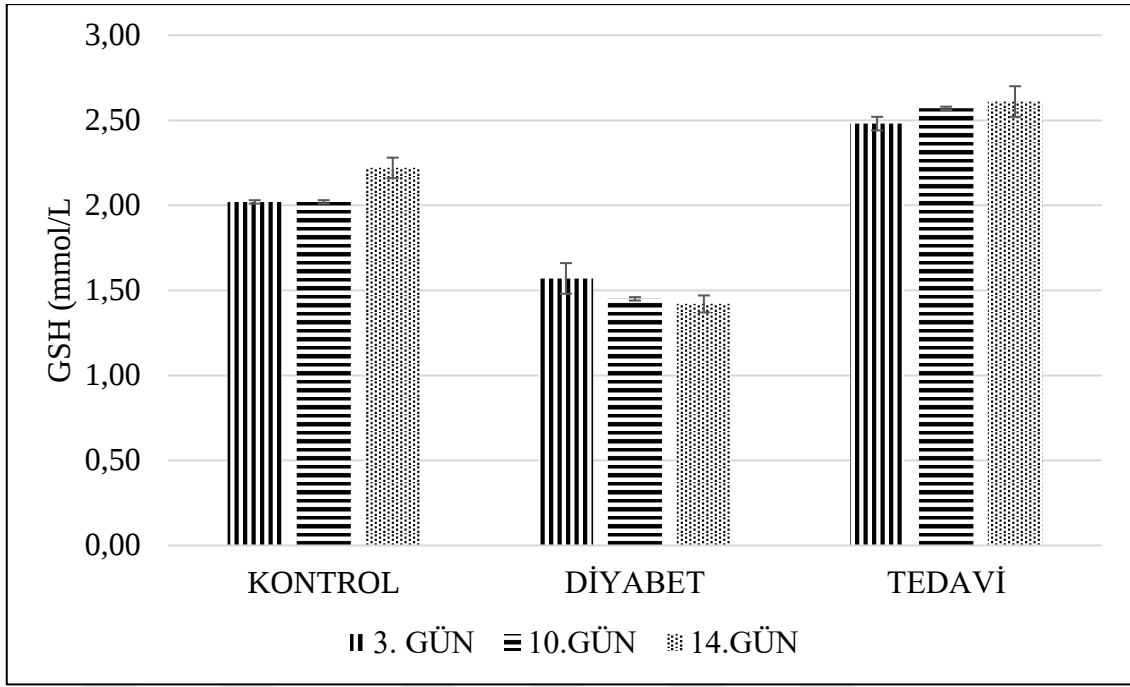
Tablo 4.1’de verilen kontrol grubu, diyabet grubu ve tedavi gruplarının plazmalarındaki tüm parametrelerin değişimleri Şekil 4.1-4.6’da grafiksel olarak gösterildi.



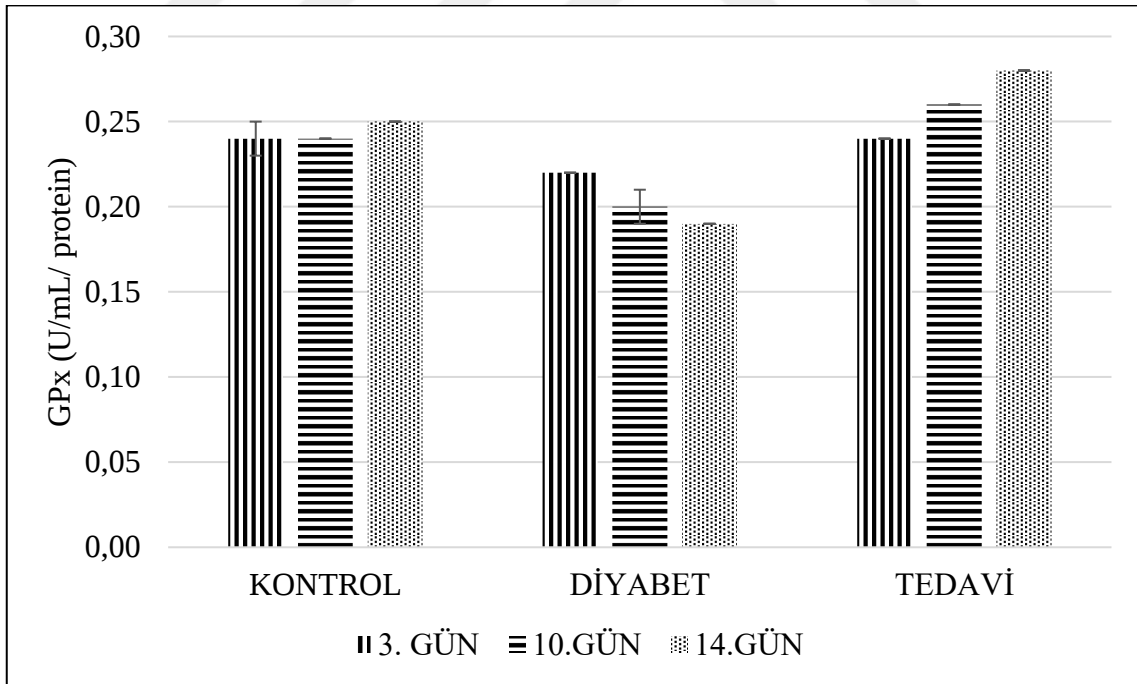
Şekil 4.1. Plazma glukoz düzeyinin gruplara göre dağılımı.



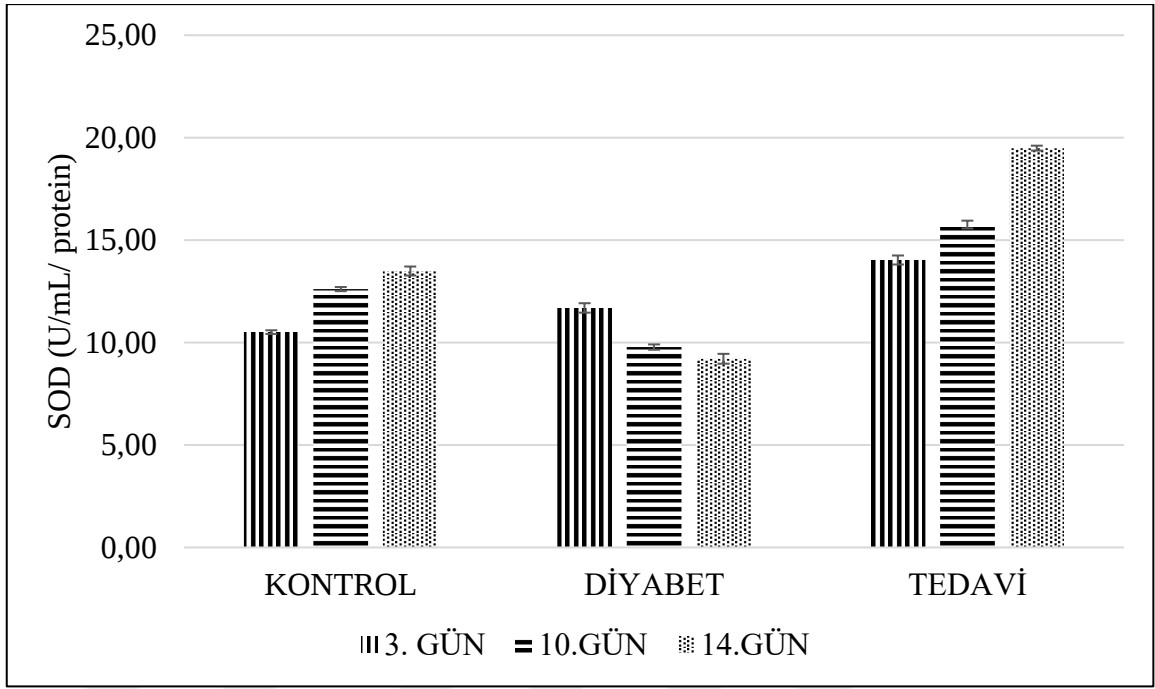
Şekil 4.2. Plazma MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.



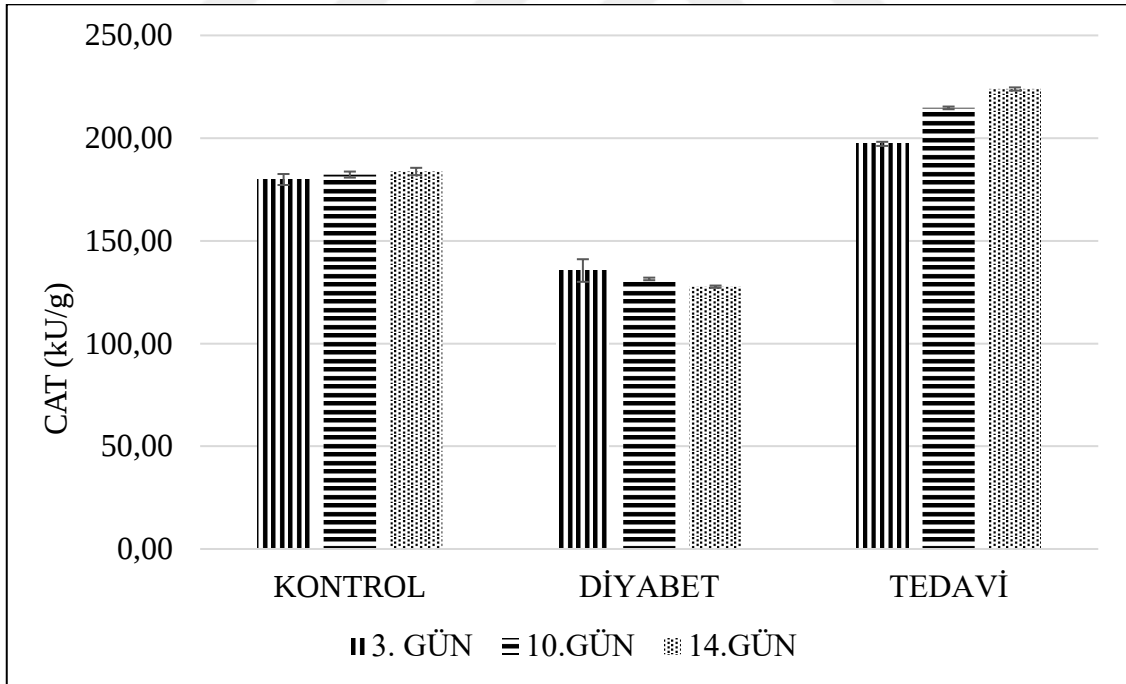
Şekil 4.3. Plazma GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.4. Plazma GPx aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.5. Plazma SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.6. Plazma CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.

4.1.2. Yara Dokusuna ait Biyokimyasal Analizler

Yara dokusunda 3., 10. ve 14. günde MDA düzeyleri karşılaştırıldığında diyabet grubunda MDA düzeylerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.001$). Tedavi grubunda ise diyabet ve kontrol grubuna göre MDA düzeyinde azalmanın olduğu ve bu anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). 3., 10. ve 14. günler arasında karşılaştırma yapıldığında kontrol, diyabet ve tedavi gruplarında sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.05$ önem tespit edildi (Tablo 4.2).

Yara dokusunda 3., 10. ve 14. gün içinde GSH düzeyleri sırasıyla 0.66-0.43-0.75, 0.69-0.41-0.87, 0.78-0.40-1.02 mmol/g olarak ölçüldü. Diyabet grubunda diğer gruplara göre GSH düzeyinde azalma tespit edilirken tedavi grubunda, diyabet ve kontrol grubuna göre artış tespit edildi ($p<0.001$). Bu artış aynı gün içinde ölçülen değerler arasında yapılan karşılaştırmada, kontrol ve tedavi grubunda $p<0.001$ önem bulunurken, diyabet grubunda fark bulunmadı (ÖD) (Tablo 4.2).

Diyabet grubunda 3., 10. ve 14. günde kontrol ve tedavi grubuna göre yara dokusunda GPx aktivitesinde bir azalma tespit edildi ($p<0.001$). Tedavi grubunda ise diyabet ve kontrol grubuna göre bir artış gözlemlendi ve günler arasındaki farklılık kontrol, diyabet ve tedavi gruplarında sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$, ve $p<0.01$ olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Diyabet grubunda diğer gruplara göre SOD aktivitesinde azalma tespit edilirken tedavi grubunda, diyabet ve kontrol grubuna göre artış saptandı ($p<0.001$). Bu artış aynı gün içinde ölçülen değerler arasında yapılan karşılaştırmada kontrol ve tedavi grubunda $p<0.001$ önem bulunurken, diyabet grubunda önem bulunmadı (ÖD) (Tablo 4.2).

Kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında diyabet grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak azalma saptanırken tedavi ile birlikte CAT aktivitesinde

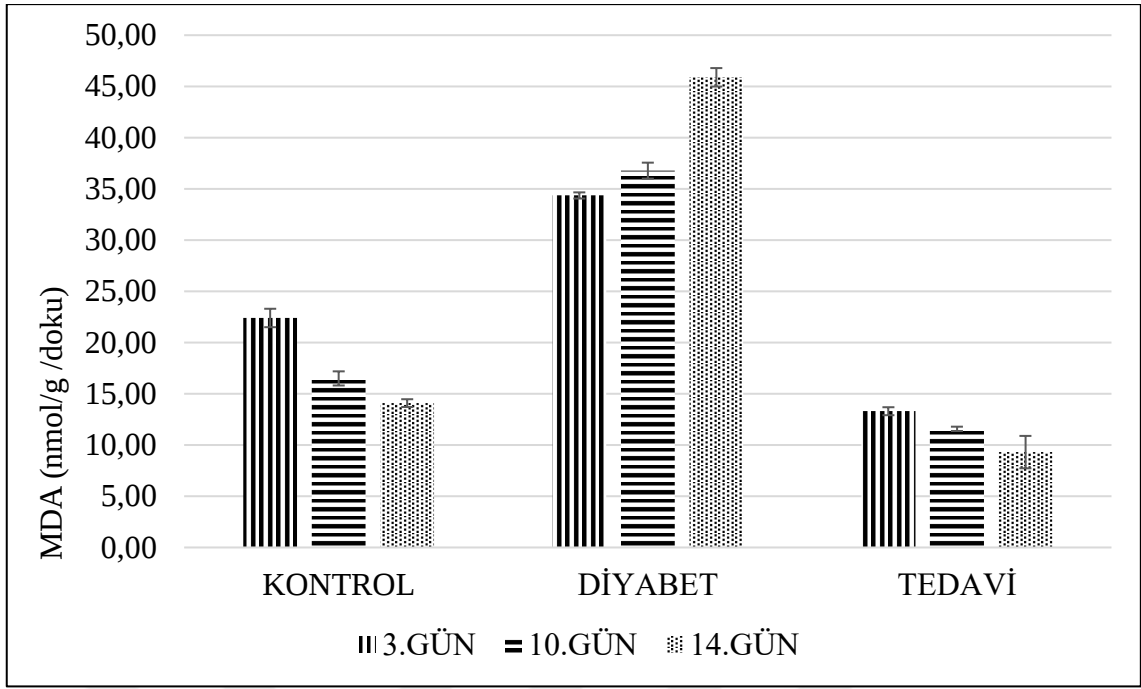
artış belirlendi. Aynı gün içerisinde ve günler arasındaki farklılıklar tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol, diyabet ve tedavi gruplarının yara dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler.

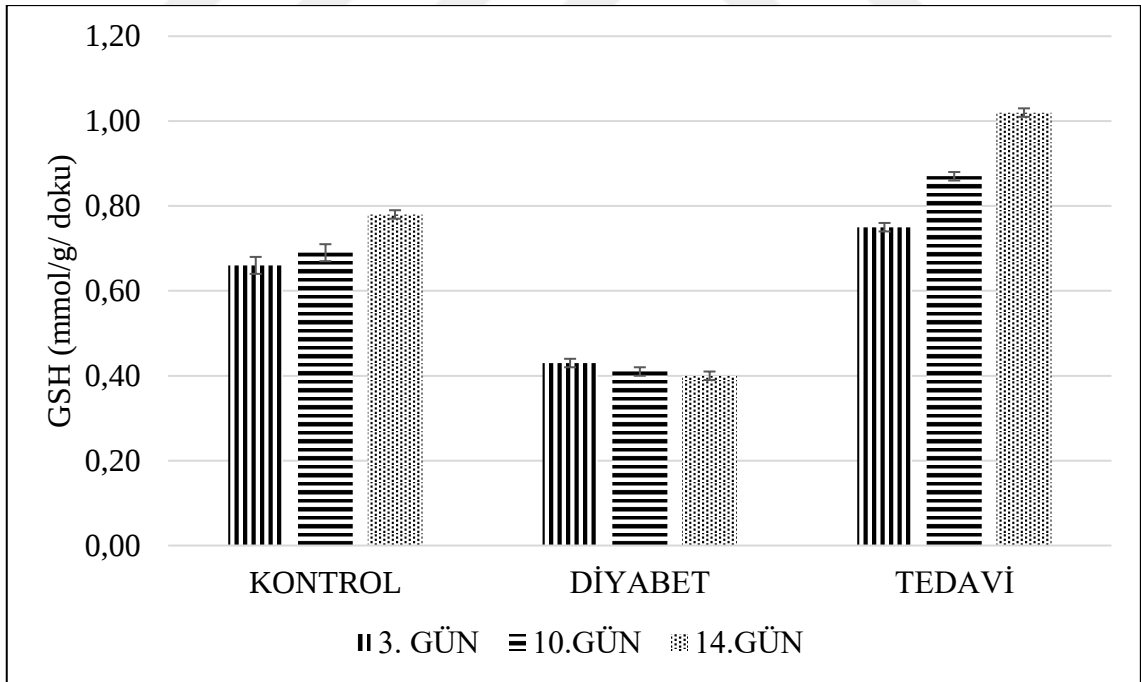
GRUPLAR (YARA)	GÜN	KONTROL GRUBU	DİYABET GRUBU	TEDAVİ GRUBU	P
MDA	3	22.40±0.90 ^{bA}	34.36±0.30 ^{aB}	13.30±0.39 ^{cA}	***
nmol/g doku	10	16.50±0.69 ^{bB}	36.78±0.78 ^{aB}	11.58±0.21 ^{cAB}	***
	14	14.09±0.38 ^{bB}	45.89±0.90 ^{aA}	9.31±1.58 ^{cB}	***
P		***	***	*	
GSH	3. GÜN	0.66±0.02 ^{bB}	0.43±0.01 ^c	0.75±0.01 ^{aC}	***
mmol/g doku	10. GÜN	0.69±0.02 ^{bB}	0.41±0.01 ^c	0.87±0.01 ^{aB}	***
	14.GÜN	0.78±0.01 ^{bA}	0.40±0.01 ^c	1.02±0.01 ^{aA}	***
P		***	ÖD	***	
GPX	3.GÜN	26.40±0.00 ^{bC}	26.05±0.00 ^{cA}	26.58±0.07 ^{aB}	***
U/g protein	10.GÜN	26.60±0.03 ^{bB}	26.00±0.03 ^{cAB}	26.88±0.02 ^{aB}	***
	14.GÜN	26.80±0.04 ^{bA}	25.93±0.04 ^{cB}	27.36±0.19 ^{aA}	***
P		***	*	**	
SOD	3.GÜN	10.47±0.19 ^{bB}	9.30±0.34 ^b	13.91±0.63 ^{aB}	***
EU/g protein	10.GÜN	10.48±0.14 ^{bB}	9.11±0.20 ^b	15.73±0.83 ^{aB}	***
	14.GÜN	11.42±0.10 ^{bA}	8.78±0.30 ^c	18.56±0.40 ^{aA}	***
P		***	ÖD	***	
CAT	3.GÜN	167.97±0.32 ^{bB}	134.98±1.13 ^{cA}	183.06±0.87 ^{aC}	***
U/g doku	10.GÜN	170.69±0.15 ^{bB}	132.64±0.71 ^{cA}	197.77±3.35 ^{aB}	***
	14.GÜN	176.36±1.39 ^{bA}	124.96±1.26 ^{cB}	229.58±2.75 ^{aA}	***
P		***	***	***	

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ ve ^{a,b,c}: Aynı satırdaki farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir ($p<0.05$). ^{A,B,C}: Aynı sütundaki farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir ($p<0.05$). ÖD: Önemli Değil ($p>0.05$)

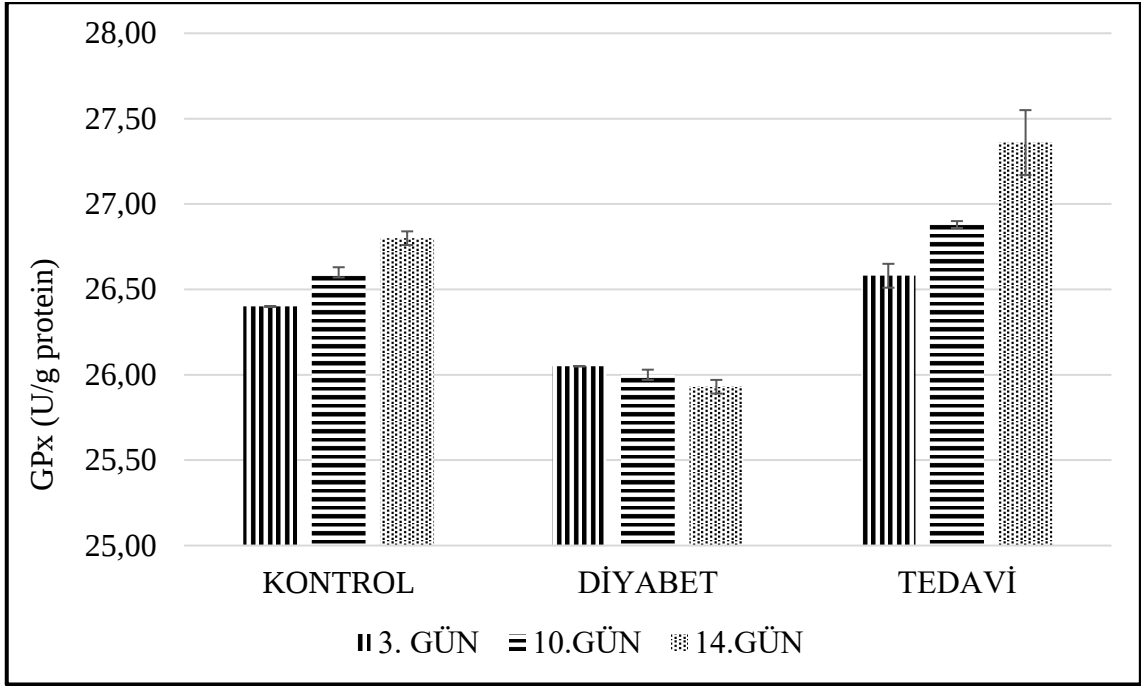
Tablo 4.2’de verilen kontrol grubu, diyabet grubu ve tedavi gruplarının plazmalarındaki tüm parametrelerin değişimleri Şekil 4.7-11’ de grafiksel olarak gösterildi.



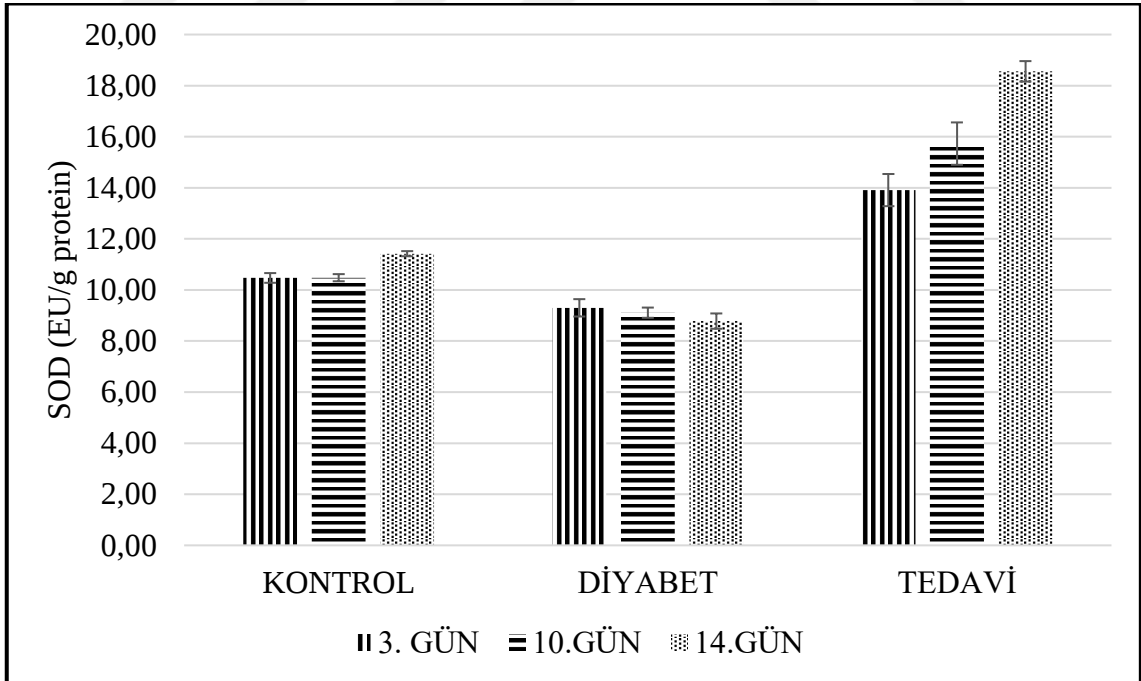
Şekil 4.7. Yara MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.



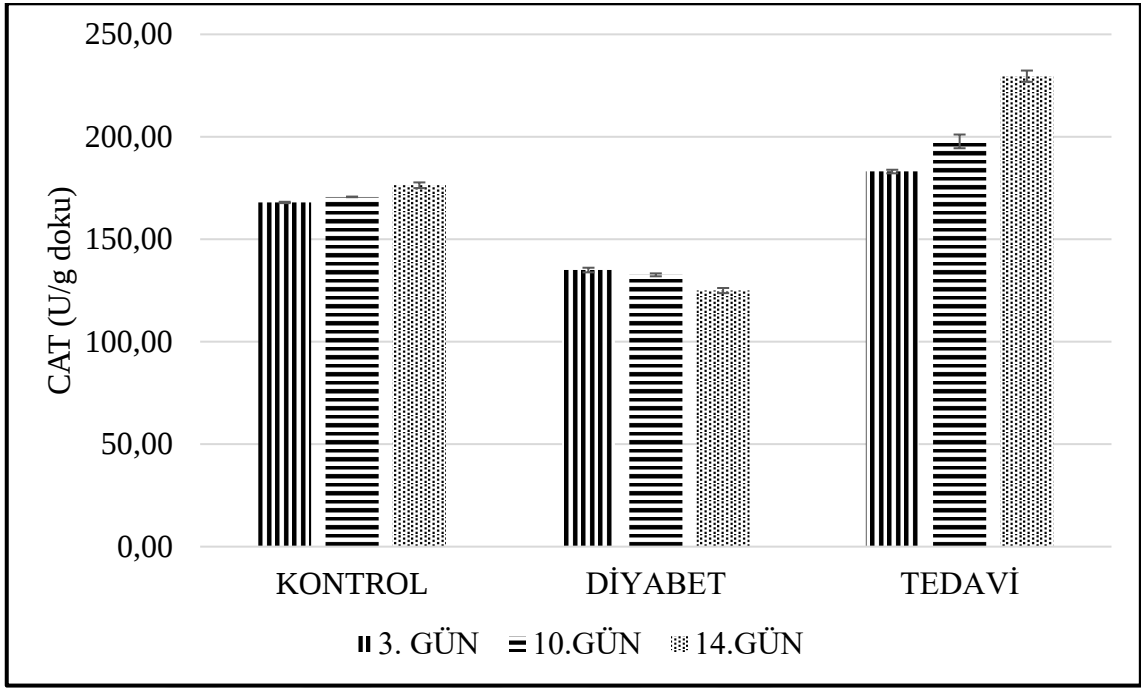
Şekil 4.8. Yara GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.9. Yara GPx aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.10. Yara SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.11. Yara CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.

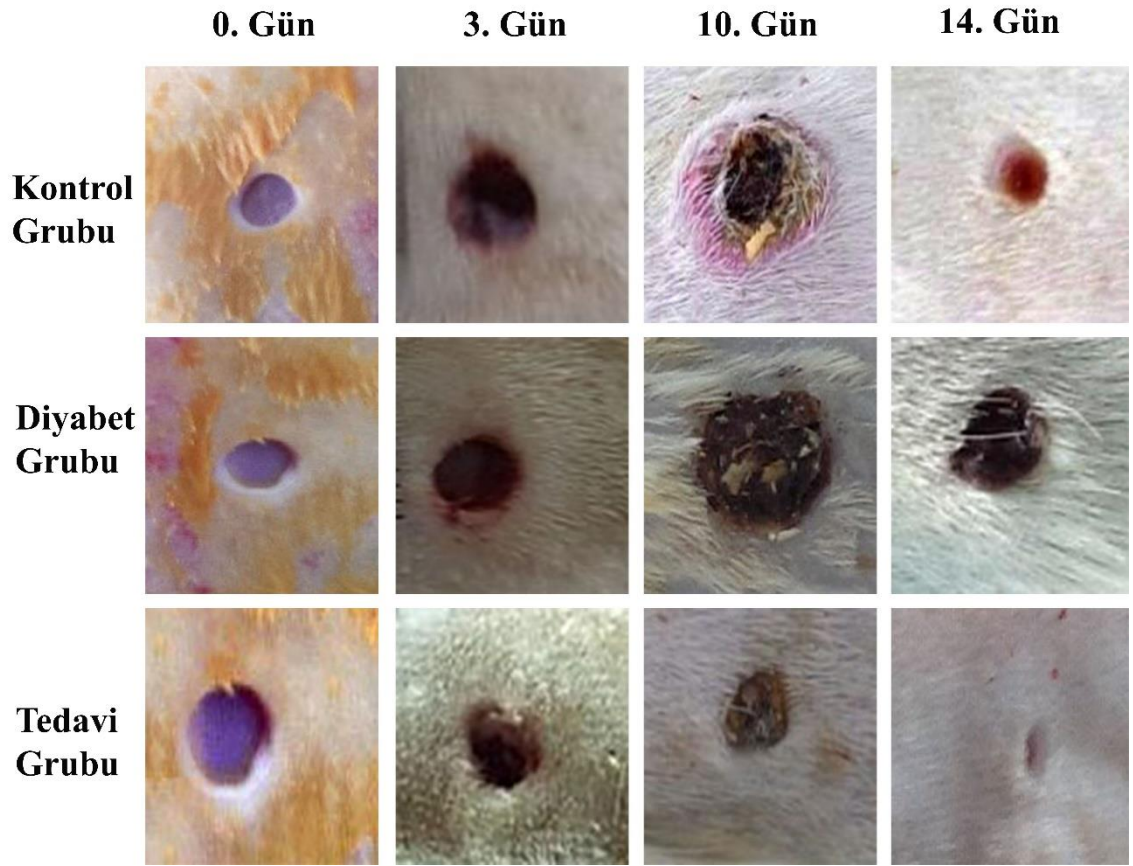
4.2. Histopatolojik Bulgular

4.2.1. Makroskobik Bulgular

Yara oluşturulmasının 3. gününde kontrol grubundaki tüm ratların yara bölgesinin ödemli, ince bir kabukla örtülü ve etrafı kızamık olduğu tespit edildi. Kontrol (Grup I) ve tedavi (Grup VII) gurupları arasında belirgin bir fark görülmezken diyabetli grupta (Grup IV) yara bölgesinde genişleme ve deri elastikiyetinde azalma görüldü (Şekil 4.12).

Yara oluşturulmasının 10. gününde kontrol grubunda (Grup II) yara bölgesinin belirgin olarak küçüldüğü, ödem ve yangısal olayların azaldığı ayrıca yara kabuğunun kalınlaşıp nekrotik olduğu belirlendi. Diyabet grubunda (Grup V) yara kabuğunun kalın ve yaranın etrafının pembe renkte olduğu, yangısal reaksiyonların gerçekleştiği ve orta düzeyde ödemli olduğu görüldü. Tedavi grubunda (Grup VIII) ise diyabet grubuna göre yara hacminin belirgin bir şekilde küçüldüğü, yaranın kalınlaştığı ve nekrotik bir kabukla kaplı olduğu tespit edildi (Şekil 4.12).

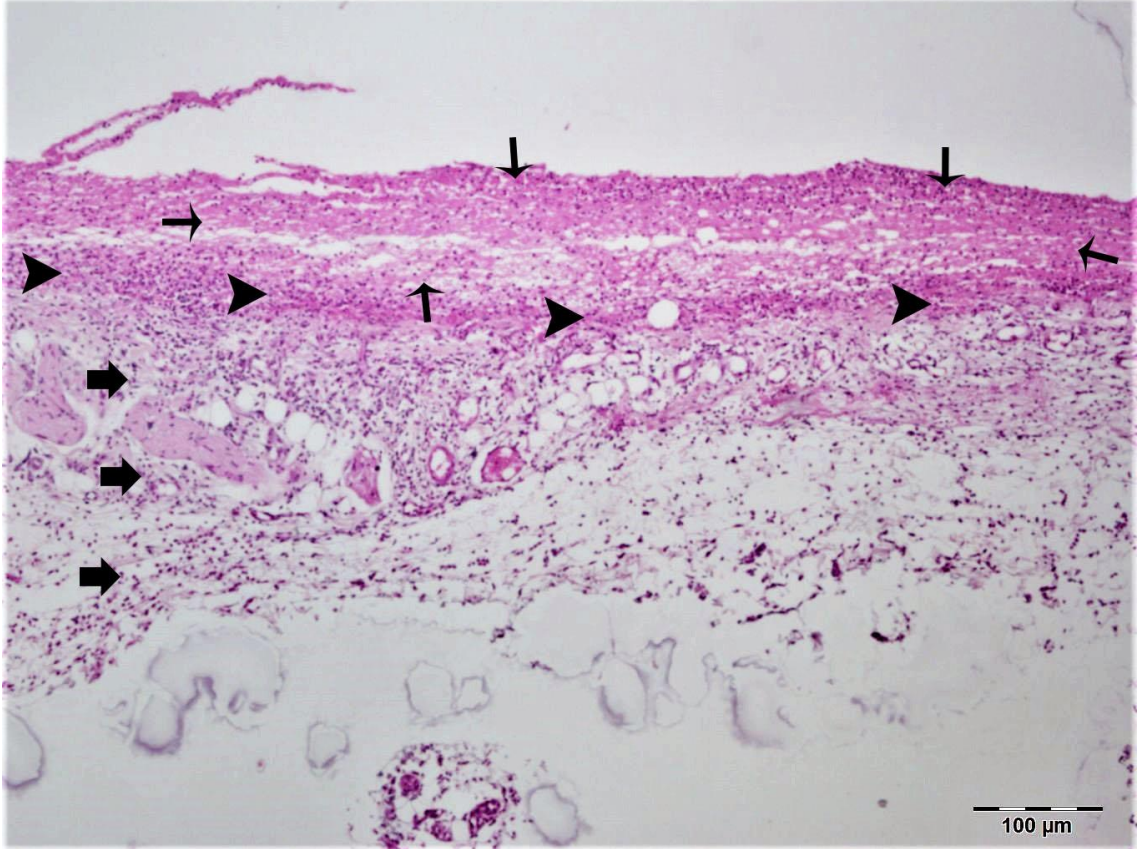
Yara oluşturulmasının 14. günde kontrol grubunda (Grup III) yaranın neredeyse küçüldüğü ve skatriks şekillendiğı, etrafında tüylerin geliştiğı belirlenirken yangısal değışikliklerin azaldığı tespit edildi. Diyabet grubunda (Grup VI) yara hacminin henüz diğeri gruplarda olduğı gibi küçülmediğı, yara etrafında hafif düzeyde ödem oluştuğı, tedavi grubunda (Grup IX) yara hacminin çok belirgin bir şekilde küçüldüğü, ince bir kabukla kaplı olup yangısal olayların tamamen kaybolduğı saptandı (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Kontrol, diyabet ve tedavi gruplarının 0., 3., 10. ve 14. gün yara dokusunun makroskobik görüntüsü.

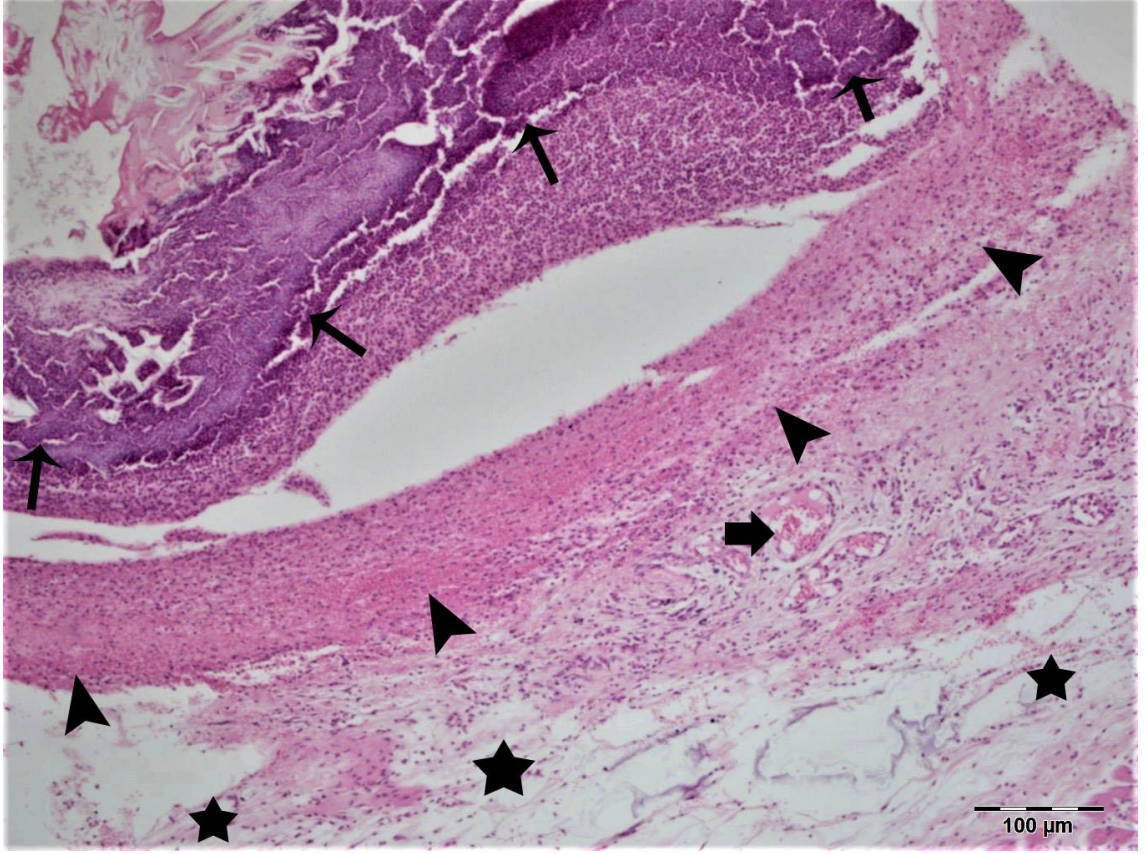
4.2.2. Mikroskopik Bulgular

Grup I: Yara oluşturulmasının 3. Gününde kontrol grubundan alınan yara dokuları incelendiğinde, üst kısımlarda kan pıhtısı, kanama ve nekrotik kitle bulunduğu belirlendi. Nekrotik kitlenin altında yoğun bir mononükleer hücre infiltrasyon bölgesi görüldü (Şekil 4.13).



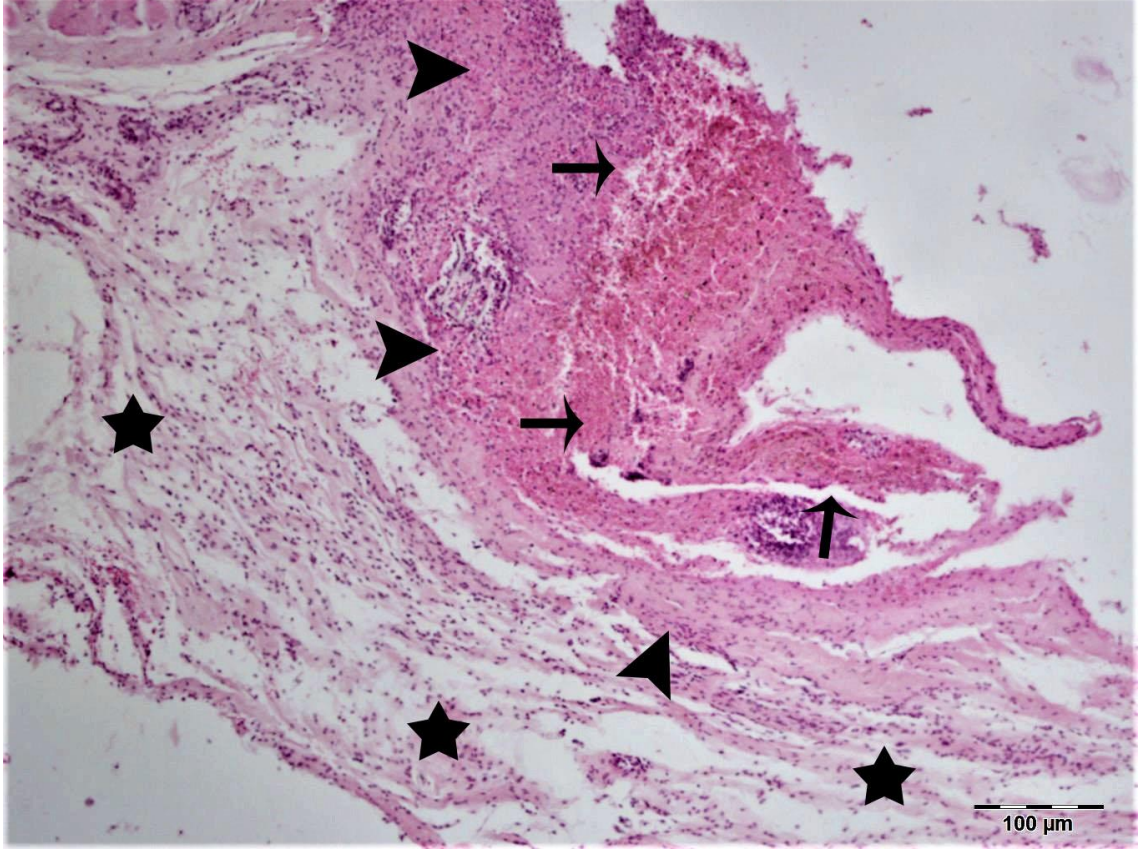
Şekil 4.13. 3. gün kontrol grubu (grup I) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
3. Gün Kontrol grubu, nekrotik kitle (ince oklar), mononükleer hücre infiltrasyonu (ok başları), ödem (kalın oklar), damarlarda hiperemi. (HxE) Bar:100µm.

Grup IV: Yara oluşturulmasının 3. gününde diyabet grubunun yara dokusunda en üste yoğun miktarda nekrotik hemorajik bir kitle, hemen altında mononükleer hücre infiltrasyonu, bağdoku katmanında yoğun bir ödem oluşumu ve damarlarda şiddetli hiperemi tesbit edildi (şekil 4.14).



şekil 4.14. 3. gün diyabet grubu (grup IV) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Üst kısımda şiddetli nekrotik kitle (ince oklar), mononükleer hücre infiltrasyonu (ok başları), ödem (yıldıız), damarlarda hiperemi (kalın oklar) , (HxE), Bar:100µm.

Grup VII: Yara oluşturulmasının 3. gününde tedavi grubunun yara dokusu üst kısmında nekrotik hemorajik bir kitle belirlendi. Hemen alt kısmında mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem belirlendi (Şekil 4.15).

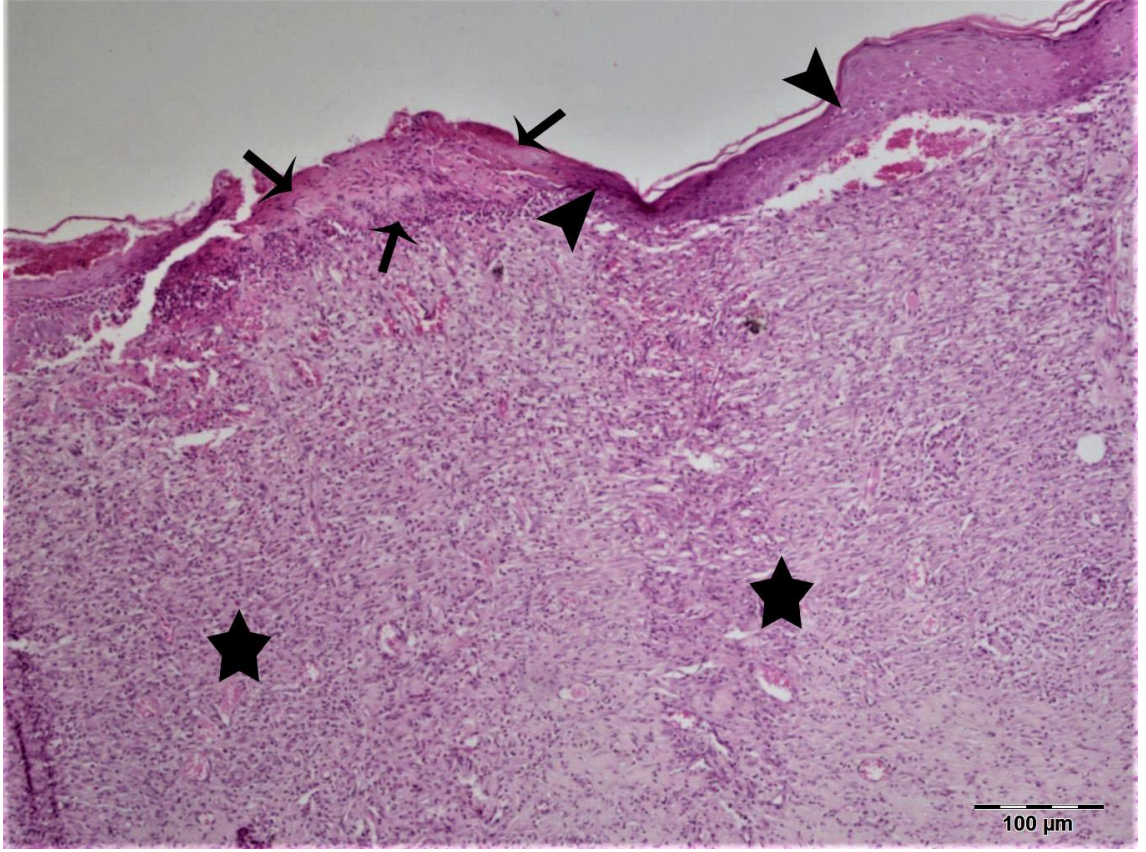


Şekil 4.15. 3. gün tedavi grubu (grup VII) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Nekrotik hemorajik kitle (ince oklar), mononükleer hücre infiltrasyonu (ok başları), orta şiddette ödem (yıldız), (H&E), Bar:100µm.

Tablo 4.3. 3. Gün yara dokusu kesitlerindeki histopatolojik bulguların skorlaması

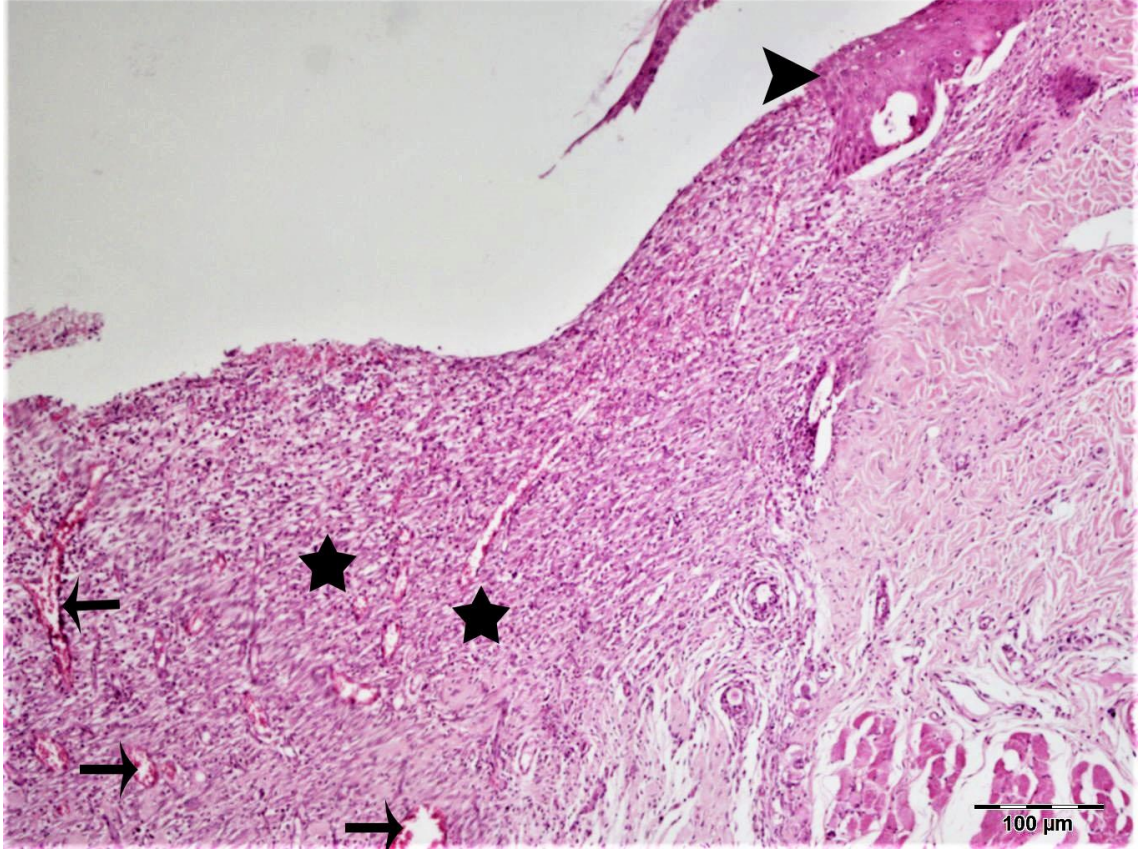
	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Tedavi Grubu
Nekrotik kitle	++	+++	++
Kollojenizasyon	-	-	-
Mononükleer hücre infiltrasyonu	+++	+++	+++
Anjiogenezis	+++	++	+++
Epitelyal proliferasyon	-	-	-
Bağdokuda ödem	+++	+++	+++

Grup II: Yara oluşturulmasının 10. gününde yara bölgesinde varlığını sürdüren çok hafif nekrotik bir kitle, epitel rejenerasyonunun başladığı, sıkı bir kollojenin şekillendiği ve anjiogenezin şiddetli olduğu saptandı (şekil 4.16).



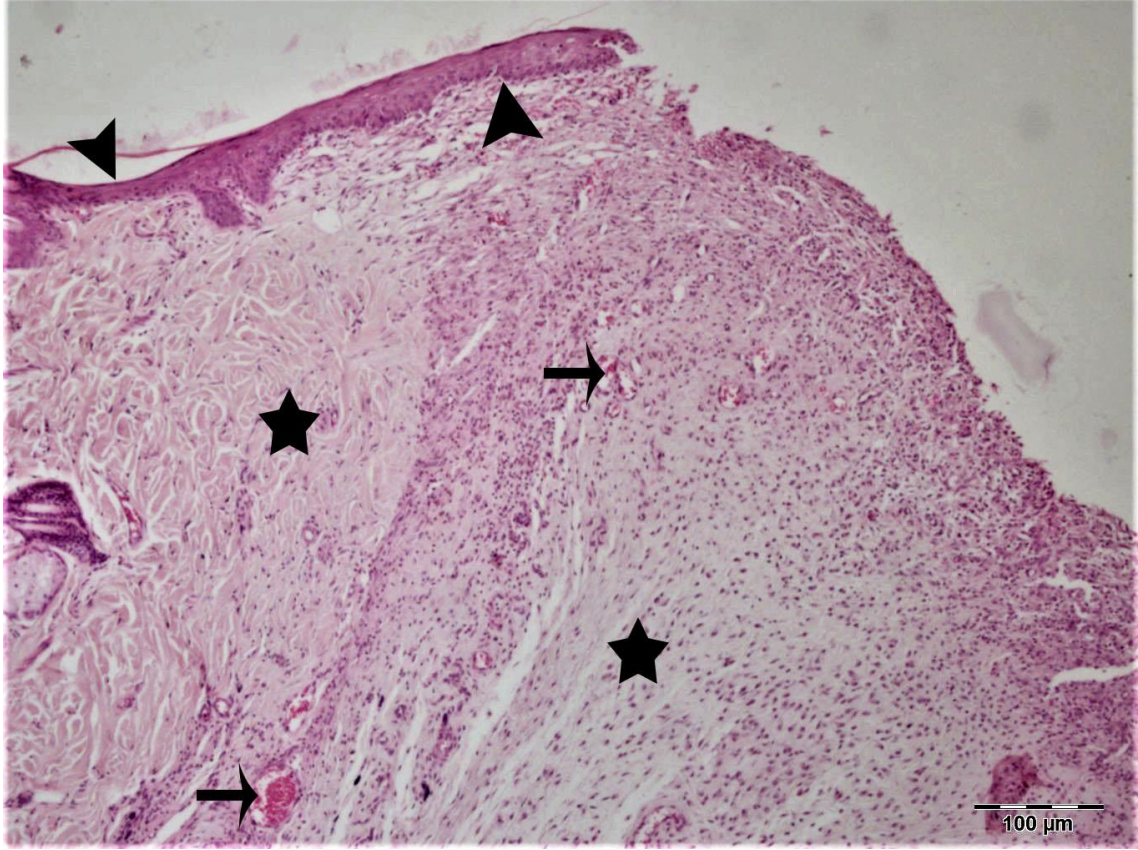
şekil 4.16. 10. gün kontrol grubu (grup II) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Çok hafif nekrotik bir kitle (ince oklar), epitel rejenerasyonunun başladığı (ok başları), sıkı bir kollojenin (yıldız), (HxE), Bar:100µm.

Grup V: Yara oluşturulmasının 10. gününde yara bölgesinde nekrotik kitle, hemen altında şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu, sıkı bir kollojenizasyon, damarlarda şiddetli hiperemi ve hemoraji tesbit edildi (şekil 4.17).



şekil 4.17. 10. gün diyabet grubu (grup V) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Sıkı bir kollojenizasyon (yıldız), damarlarda şiddetli hiperemi (ince oklar) ve hemoraji, epitel rejenerasyonu yetersiz (ok başı), (HxE), Bar:100 µm.

Grup VIII: 10. gün tedavi grubu yara dokusunda epitel rejenerasyonu devam etmekte, nekrotik kitle tamamen temizlendiği, sıkı bir kollojenizasyonun şekillendiği ve damarlarda hafif hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.18).

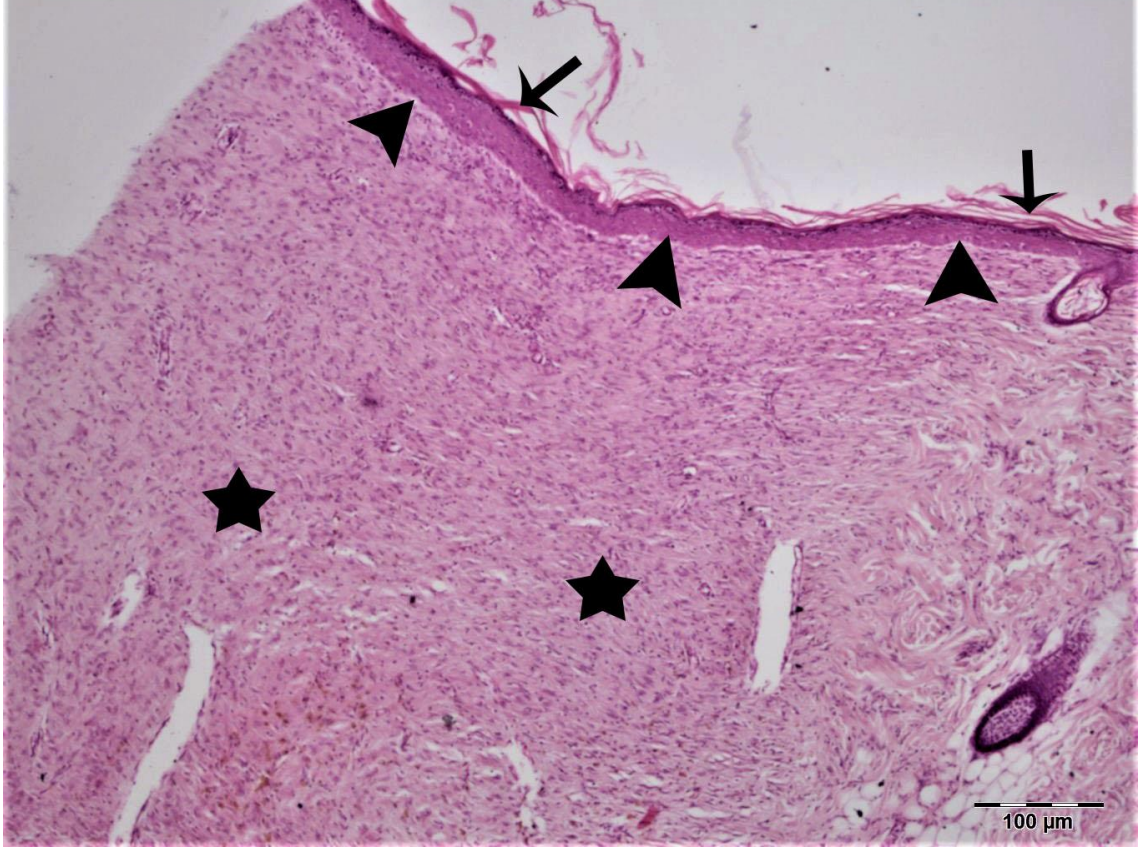


Şekil 4.18. 10. gün tedavi grubu (grup VIII) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü Epitel rejenerasyonu (ok başları), sıkı bir kollojenizasyonun (yıldız), damarlarda hafif hiperemi (oklar), (HxE), Bar:100 µm.

Tablo 4.4. 10.gün yara dokusu kesitlerindeki histopatolojik bulguların skorlaması

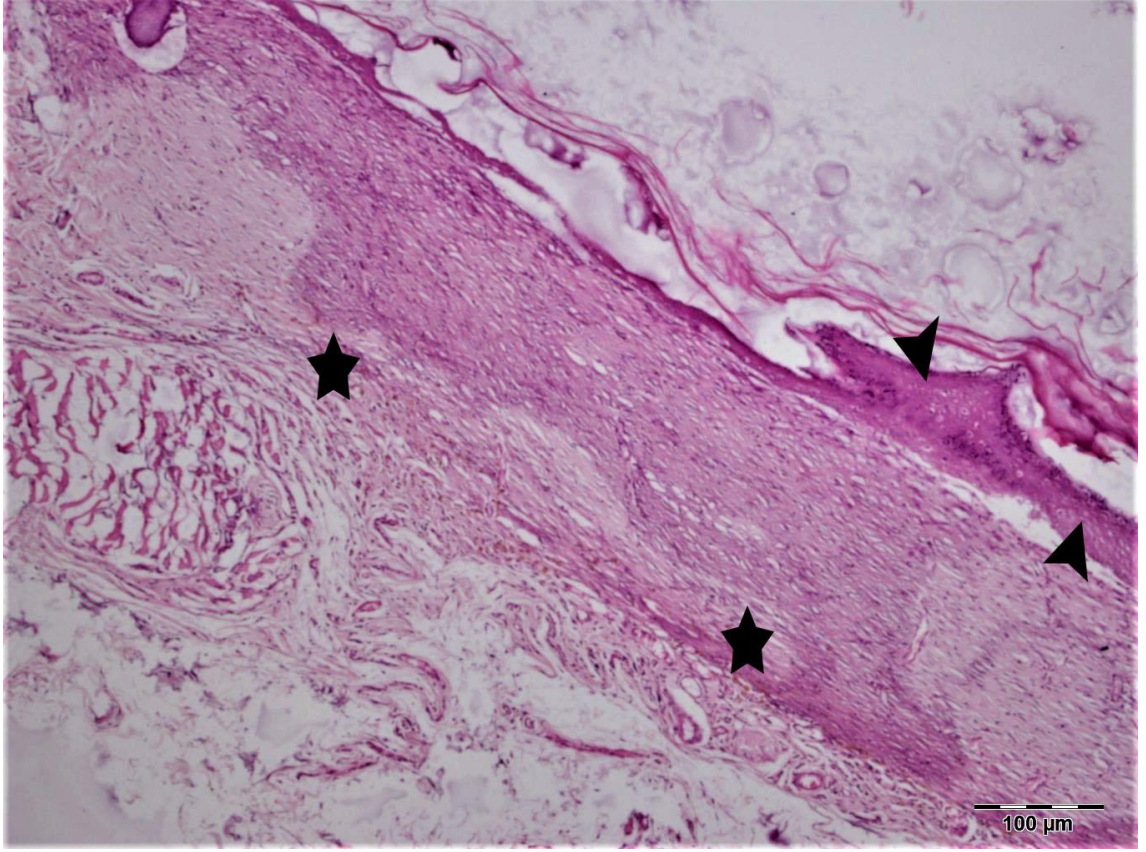
	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Tedavi Grubu
Kollojenizasyon	+++	++	++
Mononükleer hücre infiltrasyonu	+++	+++	+++
Anjiogenezis	+++	++	++
Epitelyal proliferasyon	++	+	++

Grup III: Yara oluşturulmasının 14. gününde kontrol grubu yara dokusunda epitel rejenerasyonu tamamlandığı, gevşek bir kollejenizasyon şekillendiği belirlendi (şekil 4.19).



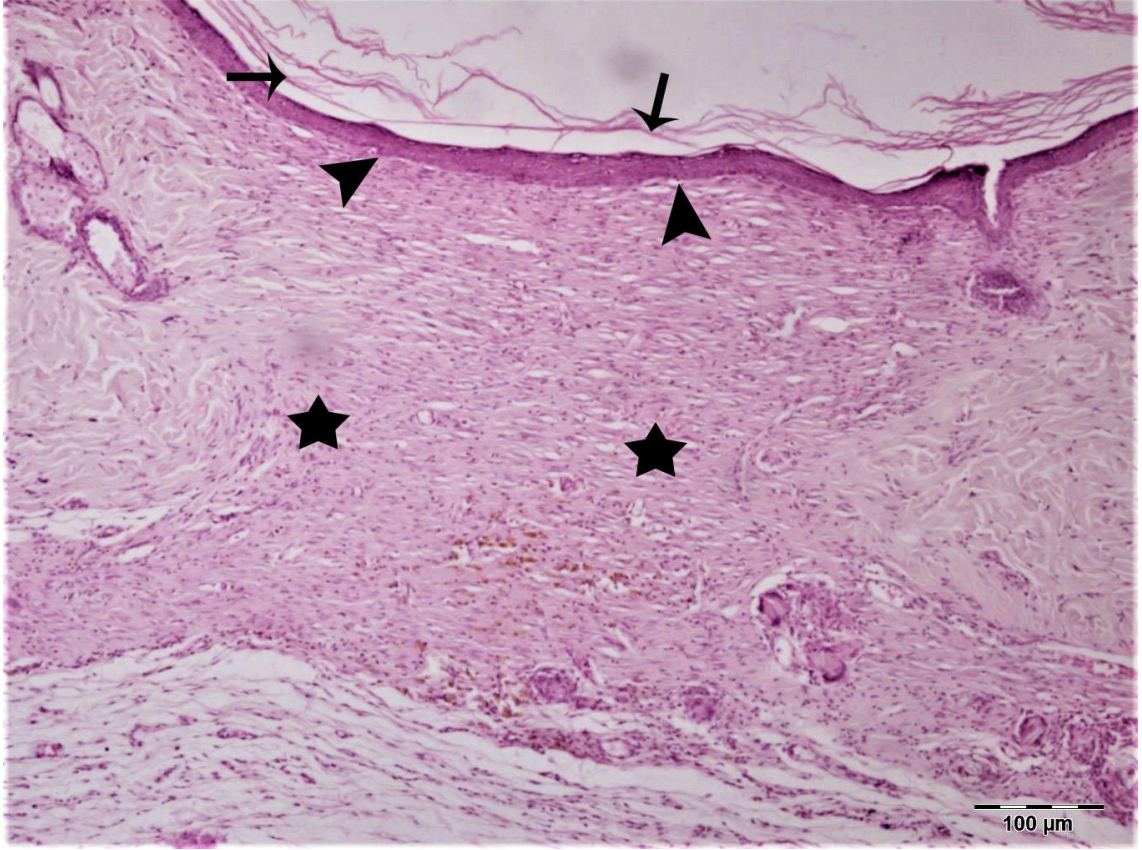
şekil 4.19. 14. gün kontrol grubu (grup III) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Tamamlanan epitel rejenerasyonu(ok başları), önemli lde keratinizasyon (ince oklar), gevşemeye başlayan kollejenizasyon (yıldız), (HxE), Bar:100 µm.

Grup VI: Yara oluşturulmasının 14. gününde diyabet grubu yara dokusunda epitel rejenerasyonunun tamamlanmadığı, sıkı bir kollojenizasyonun şekillendiğı ve damarlarda hiperemi ve ödem tespit edildi (şekil 4.20).



şekil 4.20. 14. gün diyabet grubu (grup VI) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Yetersiz epitel rejenerasyonu(ok başları), sıkı bir kollojenizasyonun (yıldız), (H&E), Bar:100 µm.

Grup IX: Yara oluşturulmasının 14. günü tedavi grubu yara dokusu epitel rejenerasyonun tamamlandığı, keratinizasyonun başladığı, kollojenizasyonun olgunlaşmaya başladığı, fibrositlerin arttığı görüldü (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. 14. gün tedavi grubu (grup IX) yara dokusunun histopatolojik görüntüsü
Tamamlanan epitel rejenerasyonu (ok başları), keratinizasyonun henüz başladığı (ince oklar), olgunlaşmaya başlayan kollojenizasyon, (yıldız), (Hx E), Bar:100 µm.

Tablo 4.5. 14.gün yara dokusu kesitlerindeki histopatolojik bulguların skorlaması

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Tedavi Grubu
Kollojenizasyon	+	++	+
Mononükleer hücre infiltrasyonu	-	++	-
Epitelyal proliferasyon	+++	+	+++

5. TARTIŞMA

Son yıllarda alternatif veya tamamlayıcı tıp (Complementary Medicine) yaklaşımlarına yönelik kimyasal ilaçların yan etkilerinin fazla olması ve pahalı olması nedeniyle artmaktadır. Bitkilerden ilaç üretmek için araştırmacılar fitoterapik ve etnofarmakolojik çalışmalar yapmaktadırlar.¹⁹⁹

Tıbbi bitkiler cilt hastalıkları ve özellikle kesik, yara, yanık gibi dermatolojik rahatsızlıkların tedavisi amacıyla eskiden beri kullanılmaktadır.²⁰⁰ Ülkemizde birçok bitkinin halk arasında yara iyileştirici amacı ile yaygın olarak kullanıldığı yapılan etnobotanik çalışmalarda tespit edilmiştir.^{201,202}

Ülkemizde *Hypericum* 84 türü bulunmaktadır. Yapısında flavonoidler, esansiyel yağlar, rutin, tanninler, hyperisin, klorojenik asit, quarcetin, izoquarcetin, fenolik asitler, amino asitler ve suda çözünebilen biyoaktif bileşikler içerirler.²⁰³ *Hypericum* türleri antimikrobiyal^{30,31}, antikanser³², antiviral³⁴, antioksidan³⁵, antifungal^{36,37}, antibakteriyal⁵⁰, antikonvulsant, antimalaryal, kardiyovasküler hastalıkların iyileştirilmesinde, diüretik, antihelmintik, romatizma, histeri, herpes kaynaklı ve yanık sonrası izlerin iyileşmesinde hızlı yara iyileştirici özelliklere sahiptir.²⁰⁴⁻²¹³

Hypericum çiçekleri antioksidan, antidepresan, antimikrobiyal, antikanser, antiviral, antifungal, antikonvulsant, davranış bozuklukları ve gastrointestinal bozuklukları tedavi etmek için yaygın bir şekilde kullanılır. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar ile bu çiçeklerin güçlü antioksidan özelliklerinden dolayı serbest radikallerin oksidatif hasara neden olmasını engelledikleri tespit edilmiştir.²¹³

H. scabrum L. Türkiye’de sedatif, antienflamatuar ve antispazmodik olarak kullanılmaktadır.²¹⁴ *H. scabrum* L.’nin su ektresinin antidepresan, antikonvulsant ve antihipoksik etkisi olduğunu, sodyum hidroksit ekstraktının ise antimikrobiyal aktivite

gösterdiği ileri sürülmüştür.^{12,15,48,50} *H. scabrum L.*'nin uçucu yağının antioksidan, sedatif, antiseptik, egzama önleyici, antidiyaretik, antihelmintik, antifungal, antipsoriasis ve hemoroidi önleyici olarak kullanıldığı yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır.^{215,216} Shafaghat yaptığı çalışmada *H. scabrum L.* bitkisinin bütün kısımlarının yağ asitlerinden, özellikle esansiyel yağ asitlerinden zengin ve etkili bir doğal antioksidan olduğunu tespit etmiştir.²¹⁴

Vafi ve ark.¹⁸⁷ yanık yaralarında *H. scabrum L.* metanol ekstraktını kullanarak yapılan merhemin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olmadığını, Baki ve ark.²¹⁸ ise metanol ekstraktının antioksidan kapasitede olduğunu bulmuşlardır. Hamzeloo-Moghadam ve ark.²¹⁹ *H. scabrum L.* metanol ekstraktının apoptozu önlediği için kanser çalışmalarında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

H. scabrum L.'nin etanol ekstraktının antibakteriyel ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.^{211,220}

Crockett ve ark.²²¹ Türkiye'de endemik olan *H. empetrifolium* bitkisinin su ekstraktının açıl phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) türevlerinin antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğunu ve *Hypericum* cinsine ait bazı türlerin antibakteriyel, antioksidan ve sitotoksik özelliğe sahip olduklarını belirtmişlerdir.

H. perforatum L. 'nin metanol ekstraktının yapılan birçok çalışmada antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.²²² *H. perforatum L.* 'nin zeytin yağı ekstraktının ülser indeksini anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır.^{223,224} *H. perforatum L.* 'nin etanol ekstraktının ise demansı önlediği savunulmuştur.²²⁵

Diabetes Mellitus, özellikle son yıllarda dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı hızla artan ve ciddi komplikasyonlara sebep olması nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olmasının yanı sıra, insülin salınımının, aktivitesinin veya

her ikisinin birden bozulmasına bağılı olarak gelişen kan şekeri yüksekliğı ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır.²²⁶

Pankreasın beta hücrelerinden salınan insülin hormonunun tam ya da kısmi yetmezliğı sonucunda kapiller membran değışiklikleri, hızlanmış ateroskleroz ve yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması bozuklukları gibi çeşitli metabolizma bozuklukları meydana gelmekte, bu durum ileri dönemde anjiyopati, kardiyomiyopati, nöropati, nefropati ve retinopati gibi çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.^{227,228}

Diyabet durumunda diğerklinik problemlerden biride yara iyileşmesinin olumsuz yönde etkilenmesidir. Bu nedenle örnek teşkil etmesi açısından diyabetli rat yaralarında *H.scabrum L.* uçucu yağının etkisine bakılmıştır. Yapılan çalışmada dişı ratların menstrual sikluslarına bağılı olarak hormonal değışikliklerin çalışmanın sonuçlarını etkileyebilme ihtimalinin yüksek olmasından dolayı erkek rat tercihi yapılmıştır. Ratların ve insanların pek çok organ ve sistemlerinin fizyolojik ve patolojik olarak birbirine yakın olması, yeterli sayıda örnekte çalışmak için boyutlarının küçük olması, hızlıca üretiminin yapılması, ucuz olması, istatistiksel yönden araştırmaya uygun olması, çalışmanın daha kısa sürede sonuçlandırılabilmesi, bakımının ve beslemesinin kolay olması ve çevresel faktörleri en aza indirgeyebilmenin kolay olması ve insan derisi ile benzer özelliklere sahip olmasından dolayı deneysel diyabet modeli oluşturmak için rat kullanımı tercih edilmiştir.

Diyabet, tüm dünyada hızla artış gösterdiği ve ölümcül sonuçlara yol açtığı için bu hastalık hakkında pekçok çalışma yapılmaktadır. Diyabet modeli oluşturmada genellikle alloksan, streptozotosin (STZ), çinko şelatörleri (8-hidroksikinolin, dithizone), rodentisit (Vacor), diyet nitrozaminleri gibi diyabetojenik etkisi bulunan kimyasal ajanlar, spontan olarak²²⁹ genetik yöntemler²³⁰ ve virüs aracılığıyla²³¹ deneysel diyabet

oluşturulmaktadır ve bunlardan en fazla tercih edilenleri STZ ve Alloksandır.^{232,233} STZ'nin genetik olarak oluşturulan diyabete göre yara iyileşmesine daha az zarar verdiği ve erişkin diyabetini daha iyi temsil ettiği bildirilmiştir.²³⁴ Bu sebepten dolayı yapılan çalışmada pankreasın β hücrelerini geri dönüşümsüz bir şekilde tahrip eden toksisitesi diğer kimyasal ajanlara göre daha az olduğu için STZ kullanılmıştır.

Streptozotosinin (STZ) ratlarda intraperitoneal olarak uygulanması ile pankreatik beta hücrelerinde oksidatif strese artış sonucu insülin aktivitesinde bozulma oluşur, buna bağlı olarak insülin sentez ile salınımı durur ve diyabet gelişir.²³⁵⁻²³⁷

Diyabette kan glukozundaki artışın nedeni; hücrelere glukozun girmesiyle dokuların glukozu kullanımının azalması ve karaciğerde glukoneogenezisin aktivasyonunun artması sonucu glukoz üretiminin artmasıdır. Diyabet oksidatif stres kaynaklı hastalıklardan biri olmasından dolayı antioksidan bileşiklerin tedavide kullanılması diyabet durumlarında olumlu etkilere neden olabilmektedir.²³⁷ *H. perforatum* L. etil asetat ekstratının STZ ile oluşturulan diyabetik ratlarda kan glukoz düzeyini önemli oranda düşürdüğünü ($P<0.01$) savunmuşlardır.²³⁸ Ayrıca *H. scabrum* L. metanolik ekstratının diyabet ve diyabetik inflamasyon üzerine etkisine bakılmış ve metanolik ekstratının kullanılmasının sıçanlarda DM' u etkili bir şekilde önleyebileceği gösterilmiştir.²³⁹ Ineedi ve ark.²⁴⁰ Hyperforinin diyabetli ratlarda kan glukoz düzeyini azalttığını tespit etmişlerdir.

Yapılan çalışmada STZ uygulanan gruplarda kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre önemli oranda artarken, diyabet oluşturulan gruplarda *H. scabrum* L. uçucu yağı uygulamasının diyabet grubuna göre kan glukozunu anlamlı olarak azalttığı saptandı. Yapılan literatür taramalarında *H. scabrum* L. uçucu yağının diyabet üzerine etkisine dair herhangi bir bilgiye rastlanılmadı. Diyabetin komplikasyonlarından olan kronik yaralar ve yara iyileşmesinin gecikmesi, diyabetik yara tedavisini geciktirerek ekonomik

sorunlara yol açar. Bu nedenle diyabetik yara iyileşmesini hızlandıracak ve kısa sürede iyileşme sağlayacak alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.²⁴¹

Bitki ekstraktları, serbest radikal miktarlarını, mikroorganizmaları ve inflamasyonu azaltmak, fibroblastların çoğalmasını uyarmak, kollajen üretimini arttırmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için alternatif tedavi olarak kabul edilebilir.²⁴²

Diyabetik hastalarda kan dokusunda şeker miktarındaki artıştan, böbreklerde oluşan mikroangiopati ve trombozlar sonucu opsonin ve diğer antikorların atılması ve ayrıca dokulardaki karbonhidrat yıkılmasına bağlı olarak ortamda laktik asit miktarı artar ve bunun sonucunda vazodilatasyon permabilite artışı ve eksudasyon meydana gelir. Yani yangısal olaylar sürekli olarak devam eder. Bu sebeplerden dolayı diyabetli hastalarda yara iyileşmesi, normal yara iyileşmesine göre daha uzun sürer ve yara iyileşmesi negatif yönde etkilenir.²⁴³

Yara iyileşmesi, biyolojik bir süreç olup hasar görmüş dokuyu tekrar eski durumuna getirmeye çalışan normal bir doku yanıtıdır. Bu amaçla travmadan hemen sonra birçok biyolojik mekanizma devreye girer ve yara iyileşmesi düzgün bir şekilde gerçekleşmektedir. Yara iyileşme süreci; inflamasyon, granülasyon dokusunun oluşumu ve ekstrasellüler matriksin (ECM) olgunlaşması basamaklarından oluşur.²⁴⁴ Yara iyileşme periyodunun ilk cevabı, mikrobiyal kontaminasyona direnç sağlayan dokunun bir savunma mekanizması olarak gerçekleşen inflamasyondur. Bu aşama ne kadar kısa sürerse yara iyileşmesi o kadar hızlı olur ve bu aşamada ortamdaki antiinflamatuvarlar iyileşme sürecini hızlandırırlar.¹¹⁴

Diyabette yara iyileşmesinin gecikmesi ciddi bir klinik problemdir. İyileşmedeki gecikme; hücrel infiltrasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve organizasyonundaki aksaklıklarından kaynaklanır.¹⁹ Diyabette oluşan hücrel sorunların temelinde hipergliseminin olduğu düşünülmektedir.²⁴⁵ Hiperglisemi nedeniyle oluşan ve yara

iyileşmesini geciktiren durumlar arasında; kemotaksis ve fagositoz yetersizliği (enfeksiyona eğilim), proteolitik aktivitenin, yara hücrelerinin apoptozunun ve oksidatif stresin artışı ile büyüme faktörlerinin ve fibroblast proliferasyonunun azalması sayılabilir.^{19,246}

Düzenli ve hızlı bir şekilde granülasyon dokusunun gelişimi yara iyileşmesi sürecinde önemli bir göstergedir.¹⁰³ Granülasyon dokusu gelişimi açık yara iyileşmesinde belirgin olup yaralanmadan sonraki 72-96 saatlerde başladığı tespit edilmiştir.²⁴⁷ Diyabetli rat yaralarında kollajenizasyonun olumsuz yönde etkilendiği ve sürekli olarak yangısal olayların artışından dolayı kollajen oluşumunda ve olgunlaşmasında gecikmelerin olduğu bildirilmiştir.^{79,248} Yapılan çalışmada da diyabetli rat yara dokularında kollajenizasyonun diğer gruplara kıyasla daha az olgunlaştığının tespit edilmesi literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Epitelizasyon, yaralanma sonrası derinin yeniden bariyer özelliğini kazanarak epitel hücrelerinin göç edip organize olmasını, çoğalmasını ve keratinize olmasını sağlayan bir iyileşme sürecidir.²⁴⁹ Bu sürece etkili pek çok faktör bulunmaktadır. Diyabetli hastaların derilerinde geç iyileşen yaralar oluşmaktadır. Mononükleer ve fibroblast hücrelerinin faaliyetleri için glukoz enerji kaynağıdır. Diyabet durumunda; glukoz metabolizmasındaki değişimlerden dolayı mononükleer ve fibroblast hücrelerinin aktivitesinde azalma görüldüğü; bu hücrelerin görevlerinin aksaması ve damarlarda meydana gelen bozukluklar sonucu yara iyileşmesi gecikmektedir.⁷⁹ Daha önce yapılan çalışmalarda diyabetli ratlarda yara iyileşmesinde epitel rejenerasyonu tam şekillenmediği ve epitel rejenerasyonu için gerekli olan sitokinlerin üretilmesi ve salınmasının yetersiz olduğu bildirilmiştir.^{250,251} Altıparmak ve Eskitaşçıoğlu'nu deneysel diyabet oluşturulan ratlarda yara iyileşmesinde epitel rejenerasyonun ve kollajenizasyonun yetersiz düzeyde meydana geldiğini tespit etmişlerdir.²⁵² Yapılan

çalışmada diyabetli grupta 14. günde dahi henüz epitel rejenerasyonunun tamamlanmadığı tespit edilirken tedavi grubunda ise epitel rejenerasyonunun tamamlandığı ve kollajenizasyonun olgunlaşmaya başladığı görülmüştür.

Mukherjee ve ark.²⁰⁶ *H. patulum*'un yapraklarından elde edilen metanol ekstraktının in-vivo yara iyileşmesi üzerine olumlu özelliklere sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Yadollah-Damavandi ve ark.²⁵³ eksizyonel diyabet yarasında *H. perforatum L.* merheminin yara iyileştirici etkisinin olduğunu vurgulamıştır. Altıparmak ve Eskitaşçıoğlu²⁵², zeytin yağında bekletilerek elde edilen *H. perforatum L.* ekstraktının oral ve topikal olarak diyabetik yaralarda etkinliğini araştırmışlar ve sonuçta oral olarak kullanımının diyabet yaralarını daha hızlı iyileştirdiğini ve kollajen miktarının artmasına neden olduğunu bulmuşlardır.

Süntar ve ark.¹⁸⁸ Avrupa ve Türkiye'de yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılan *H. perforatum L.*'nin çiçeklenme döneminde toprak üstü aksanının zeytin yağı ekstraktının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu ve antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğunu, *H. scabrum L.*'nin etanol ekstraktının ise yara iyileşmesinde etkisiz olduğunu ve antiinflamatuvar özellikte olmadığını savunmuşlardır.

Lavagna ve ark.²⁵⁴ sezaryen yaralarında *H. perforatum L.* zeytinyağı ekstraktının epitelyal rekonstrüksiyonu artırdığını ve iyileşmenin ilerlemesine neden olan yara yüzey alanını azalttığını, Samadi ve ark.²⁵⁵ sezaryen yaralarında *H. perforatum L.*'nin pomad olarak topikal kullanılmasının herhangi bir yan etkiye yol açmadan, yara bölgesinde kaşıntıyı ve ağrıyı azaltarak, kollajen üretmek için fibroblastları uyatarak yara kasılmasını arttırarak yaranın iyileşmesini hızlandırdığını ileri sürmüşlerdir. Nayak ve ark.²⁵⁶ *H. perforatum L.*'nin zeytinyağı ekstraktının ratlarda oluşturulan yaralar üzerine olumlu etkisinin olduğunu saptamışlar.

H. perforatum L.'nin etanol ekstraktının topikal olarak kullanılmasının stereolojik analize dayalı diyabetik deri yaralarında revaskülarizasyona, kollajen sentezinin artışına ve fibroblast proliferasyonu artışına sebep olduğu böylece yara iyileşme süreci üzerine olumlu etkilerinin olduğu değerlendirilmiştir.^{253,257} Öztürk ve ark.²⁵⁷ tavuk embriyo fibroblastları üzerine *H. perforatum L.* ekstraktının yara iyileştirmede olumlu etkisi olduğunu ve bunun nedeninin *H. perforatum L.* etanol ekstraktının tannin, hyperin, hyperisin, hyperforin, amentoflavon, flavonoidler ve ksantonlar içermesi ile ilgili olduğu kanısına varmışlardır.

Tanideh ve ark.²⁵⁸ *H. perforatum L.*'nin hidroalkolik ekstraktının ağız yaraları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Süntar ve ark.¹⁸⁸ *H. perforatum L.*'nin zeytinyağı ekstraktının yara iyileşmesi esnasında fibroblastların göçünü durdurduğunu, enflamasyonunun süresini kısalttığını, kollajen depolamasını arttırdığını ve epitelizasyonunu sağladığını, fibroblastların proliferasyonu veya yeni kan damarları oluşumu üzerine etkisinin olmadığını bulmuşlardır.

Yadollah-Damavandi ve ark.²⁵³ *H. perforatum L.*'nin etanol ekstresinin diyabetik rat yaralarında revaskülarizasyonu, kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu sağlayarak doku rejenerasyonunu sağladığını, Farsak ve ark.²⁵⁹ ise *H. perforatum L.*'nin etanol ekstraktının diyabetik rat yaralarında daha az fibrozise ve daha iyi iyileşmeye neden olduğunu savunmuşlardır.

Altan ve ark.²⁶⁰ *H. perforatum L.*'nin zeytinyağı ekstraktının diyabetik ratların oral mukoza yaralarında topikal olarak uygulanmasının epitelizasyonu arttırdığını, damarlaşma üzerine etkisinin olmadığını, diyabetli ratların damak mukoza yarasının 7. ve 10. günlerinde *H. perforatum L.*'nin zeytinyağı ekstraktının topikal uygulamasının iyileşme üzerine pozitif etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir.

Han ve ark.²⁶¹ yaptıkları çalışmada *H. perforatum* L.'nin epitelizasyon ve granülasyon üzerindeki olumlu etkileri ile yara iyileşmesini arttırdığını tespit etmiştir.

Jiang ve ark.⁵⁰ *H. scabrum* L. 'nin içeriğini kromatografik olarak incelemişler ve bu bitkinin antioksidan ve antidiyabetik maddelerin kaynağı olarak ilaç sanayisi, tarım ve gıda alanında kullanılabileceğini ve bu konuda birçok çalışmayla desteklenmesi gerektiği savunmuşlar. Süntar ve ark.¹⁸⁸ *H. scabrum* L. 'nin etanol ekstratının ise yara iyileşmesinde etkili olmadığını bulmuşlardır.

Diyabette serbest yağ asitleri ve oksidanlar artarak sistemik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller, negatif yüklü elektron sayısının nükleustaki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Oluşan bu serbest radikaller hücrelerde proteinlere ve genetik materyale zarar verirler. Bundan başka hücre membranının geçirgenliğinin artmasına, harabiyetine ve sonuçta hücrenin ölümüne yol açabilirler. Ortamda bulunan serbest radikalleri zararsız hale getirmeye çalışan glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi çeşitli enzimler organizmada bulunmaktadır.²⁶²

Oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan konsantrasyonları, oksidatif stresin diyabet ve yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurmak için çeşitli deneysel hayvan çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışında antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin ve uzamış oksidatif stresinde etkisinin olduğu bildirilmektedir.¹⁸⁶ Diyabet ve komplikasyonlarının oluşumunda etkili olan oksidatif stresin artışının kaynağı; proteinlerin progresif glikasyonu ve AGE oluşumu, sorbitol yolunun aktivitesi sonucu NADPH tüketimi, kronik hiperglisemiye sekonder glukozun otooksidasyonu, hipergliseminin sebep olduğu psödohipoksi, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, protein kinaz C'nin aktivasyonu, ROS üretiminin artışına

bağlı olarak doğal antioksidan savunma mekanizmasının bozulması olarak gösterilmiştir.²⁶³⁻²⁶⁷

Yara iyileşmesinde antioksidanlar ve oksidanlar önemlidir. Lokal akut ve kronik yaralarda oksidanlar yara iyileşmesini geciktirerek hücre harabiyetine neden olurlar. Yara oluşumu üzerine topikal olarak uygulanan serbest oksijen radikallerin oluşumunu engelleyen ajanlar ve antioksidanlar etkilidirler. Bu konuda çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{237,268,269}

Deneyssel olarak diyabet oluşturulan diyabetik hastalarda ve ratlarda lipid peroksidasyonunun, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin önemli derecede arttığı bildirilmiştir.^{270,271}

Heidari ve ark.²⁷² yanık yaralarında oksidatif stresin arttığını ve bu oksidatif stresi yüksek fenolik bileşime sahip bitkilerin önlediğini saptamışlardır.

Doymamış yağ asitlerinin bozulmasına neden olan oksidatif stresin artışı, endotel hücrelerinin hücre lipid membranlarında ve fibroblastlarda, LPO'nun artışı olarak ifade edilir. MDA, en önemli LPO ve oksidatif stresin belirteçlerinden biri olarak kabul edilebilir.^{273,274}

Antioksidanlardaki düşüşler, ROS, O₂⁻ ve H₂O₂ üretimini arttırarak membran lipidlerinin peroksidasyonuna neden olurlar. Böylece lipid yan ürünleri ve MDA seviyeleri yükselir.²⁷⁵

Lipid peroksidasyonu hücre ölümüne neden olan fizyopatolojik bir olaydır. Lipid peroksidasyonu sırasında membranda yer alan poliansatüre yağ asitleri serbest oksijen radikalleri tarafından peroksidasyona uğrar. Yaralanmalarda, serbest radikallerin artması nedeniyle oluşan lipid peroksidasyonuna bağlı olarak hem yara bölgesinde hem de uzak doku ve organlarda hasar ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelir.²⁷⁶

Griesmacher ve ark.²⁷⁷ Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hasta gruplarında serum lipid peroksidasyon düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve her iki grupta da serum lipid peroksidasyon düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda diyabetik hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı tespit edilmiştir.^{236,278,279}

Heidari ve ark.²⁷² yaptıkları çalışmada yanık yarası oluşturulan gruplarda LPO düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını, total antioksidan düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır.

Soliman²⁸⁰ yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetli kişilerde oksidatif stresi hipergliseminin artırdığını ve antioksidan miktarının azalmasını diyabetin komplikasyonlarından olduğunu belirtmiş ve diyabetli kişilerde MDA düzeyinin arttığını, GSH düzeyinin ise azaldığını saptayarak elde edilen bulguların diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda ve gelişmesinde önemli olduğunu bildirmiştir. Diyabet durumunda lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidan enzim düzeylerinde azalmanın olduğu elde edilen bulgular ile paralellik göstermektedir.

Farsak ve ark.²⁵⁹ *H. perforatum* L.'nin etanol ekstraktının yara iyileşmesini hızlandırarak oksidatif stresin ve MDA düzeyinin azalmasına sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Karaboga ve ark.²²⁴ *H. perforatum* L. bitkisinin yağ ve etanol ektresini karşılaştırmış, mide ülseri üzerine etkili bir iyileşme sağladıklarını özellikle MDA düzeyini yapılan uygulamanın azalttığını savunmuşlardır.

Božin ve ark.²⁸¹ *H. perforatum* L. 'nin etanol ekstraktının belirgin bir şekilde lipid peroksidasyonu önlediğini bulmuşlar. Yapılan çalışmalarda *H. perforatum* L. 'nin hayvanlar üzerinde oluşturulan ağız yaraları ve periodontitis üzerine olumlu etkilerinin

olduğu, MDA ve LPO düzeylerinde Hypericum tedavisi ile önemli ölçüde azalmalara neden olduğu ileri sürülmüştür.^{256,270}

Bahramsoltani ve ark.²⁸² yaptıkları çalışmada MDA düzeylerinde yanık yarası oluşturulan grupta kontrol grubuna göre önemli oranda artış ve total antioksidan düzeyinde azalma olduğunu savunmuşlardır.

Han ve ark.²⁶¹ yara oluşturulan ratlarda *H. perforatum* L. yağı içeren krem uygulamasının yara dokusunda kontrol grubuna göre MDA düzeyini azalttığını belirtmişlerdir.

Dinçer ve ark.²⁸³ diyabetli ratlarda oluşturdukları yara dokusu MDA değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında MDA düzeyinin arttığını ve ortamda artmış oksidatif stres durumunun varlığını ileri sürmüşlerdir. Demir ve ark.²⁸⁴ Streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetli grupta MDA düzeyinin arttığını bulmuşlar.

Apaydın-Yıldırım.²⁷⁰ yaptığı çalışmada broylerde oluşturulmuş oksidatif stres durumunda *H. scabrum* L.'nin etanol ekstresinin MDA düzeyini düşürdüğünü tespit etmiştir.

Vafi ve ark.¹⁸⁷ yanık yaralarında *H. scabrum* L. hidrometanolik ekstraktlarını kullanarak yapılan merhemin negatif kontrol ile kıyaslandığında dokudaki LPO'unda bir azalmaya neden olduğunu savunmuşlardır. Sepici-Dincel ve ark.²⁸⁵ diyabet durumunda lipid peroksidasyonunun arttığını ileri sürmüştür.

Ganji ve ark.²⁸⁶ *H. scabrum* L.'nin etanol ekstraktının doğal terapötik ajan olarak, oksidatif strese bağlı hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edilmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Ganji ve ark.²⁸⁷ *H. scabrum* L.'nin etanol ekstraktının öğrenme ve hafıza ile ilgili yaptıkları çalışmada oksidatif stres oluşturulan grupta kontrol grubuna göre MDA düzeyini azalttığını bulmuşlardır.

Elde edilen bulgulara göre diyabetli ratların hem kan hemde yara dokularında MDA düzeyleri diğer gruplara göre önemli oranda artarken *H. scabrum L.* bitkisinin uçucu yağı uygulamasının MDA düzeylerini önemli oranda düşürdüğü tespit edildi. Diyabet yaralarında *H. scabrum L.* uçucu yağının uygulanabilirliği hakkında herhangi bir bilgiye rastlanmadı.

Glutasyon (GSH) memeli hücresinde oksidatif stresi önleyen birçok enzimatik olmayan antioksidan molekülden biridir. Bu molekül serbest radikalleri kovarak onların biyolojik zararlarını önler. Glutasyon; oksidatif stres ve redoks siklusuna karşı en önemli hücre koruyucu mekanizmalardandır.^{268,288} Glutasyon (GSH) düşük molekül ağırlıklı bir tripeptit (γ -glutamil-sisteinil-glisin) yapısında olan hücre içi serbest SH (sülfhidril) gruplarının büyük bir kısmını içeren önemli bir tiyoldür. GSH aktif bölgesinde selenyum içeren bir enzim olan GPx katalizörlüğünde organik peroksitlerle ve hidrojen peroksit ile H_2O_2 'yi hücrelerden temizleyerek serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı hasardan hücreleri korur.²⁸⁹

GPx hücrelerde oluşan hidroperoksitleri ortamdan uzaklaştırır ve lipitleri peroksidasyondan korur. Hidroperoksitlerin redükte olmasıyla okside glutasyon (GSSG) oluşur. Glutasyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile GSSG, GSH'a dönüşür. Okside glutasyon (GSSG) toksik bir maddedir, bunun ortamdan uzaklaştırılması ve oksidatif stresin önlenmesi için GSH sentezi ve savunması gerekmektedir. Redükte ve okside GSH dengesi hücresel homeostaz için önemlidir. GSH' in hücresel koruyucu etkisi, serbest oksijen radikallerinin direk olarak ortamdan uzaklaştırılması ile olabileceği gibi glutasyon peroksidaz tarafından lipid peroksidasyon ürünlerinin katalize edilmesi, proteinlerin tiol – disülfid dengesinin korunması ve oksidatif hasarın onarımında esansiyel bileşen olarak görev yapmasına bağlı olabilir.^{290,291} Memelilerde antioksidan savunma sistemi için önemli bir komponent olan GPx, yara iyileşmesinin yangısal döneminde

yoğun bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu sayede yoğun oksidatif stres durumlarında reaktif oksijen türlerine karşı direnç oluşturarak keratonisitlerin proliferasyonunu uyarmaktadır.²⁹²

Yapılan klinik çalışmalarda diyabetik rat yaralarından alınan yara dokusu örneklerinde GSH düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiş bu azalışın diyabetik yaralarda hücrel redoks potansiyelinin sürdürülebilmesi için ortamda yeterli glutatyonun bulunmamasından dolayı olduğu savunulmuştur.^{283,284,290}

Elmalı ve ark.²⁹³ daha önce STZ/alloksan ile indüklenen Tip 2 diyabetik sıçan karaciğerinde yapmış oldukları çalışmalarda, redükte glutatyon ve glutatyon peroksidazın azaldığı bildirmişlerdir.

Diyabet oluşturulan ratların karaciğer ve böbrek dokularındaki GSH düzeyi ve GPx aktivitesinde kontrol grubuna göre bir azalma olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.^{236,278,294}

Han ve ark.²⁶¹ yara oluşturulan ratlarda *H. perforatum* L. yağı içeren krem uygulamasının yara dokusunda kontrol grubuna göre GSH düzeyi ve GPx aktivitesini arttırdığını bulmuşlardır.

Apaydın Yıldırım.²⁷⁰ yaptığı çalışmada broylerde oluşturulmuş oksidatif stres durumunda *H. scabrum* L.'nin etanol ekstresinin GSH düzeylerini artırarak oksidatif stresi önlediğini ileri sürmüştür.

Ganji ve ark.²⁸⁶ *H. scabrum* L.'nin etanol ekstraktı ile yaptıkları çalışmada oksidatif stres oluşturulan gruptaki GSH ve GPx aktivitesini kontrol grubuna göre arttırdığını savunmuşlardır.

Yapılan çalışmada elde edilen bulgulara göre diyabetli ratların hem kan hemde yara dokularında GSH düzeyleri ve GPx aktivitelerinin diyabet grubunda diğer gruplara göre azaldığı tedavi grubunda ise bu değerlerin arttığı görülmüştür.

Süperoksit radikali; hemen hemen tüm canlılarda bulunan SOD aracılığı ile H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüştürülür. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarın önlenmesinde süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin birbirleriyle ilişkili olduğu için birlikte ele alınması gerektiği savunulmaktadır.²⁹⁵

STZ, pankreasta bulunan ve serbest radikalleri ortamdan temizleyen SOD enzimini inhibe ederek serbest radikallerin birikmesini sağlar ve β hücrelerinin yıkıma uğramasına neden olur.²⁹⁶

Katalaz enzimi, tüm canlı hücre çeşitlerinde farklı miktarlarda bulunan bir enzimdir. Büyük ölçüde peroksizomlar gibi hücre içi organellerde, mitokondride ve endoplazmik retikulumda az miktarda bulunur. Kan, mukoz membranlar, kemik iliği, böbrek ve karaciğerlerde yüksek miktarlarda bulunmaktadır.²⁹⁷ Bu enzim hidrojen peroksitin moleküler oksijen ve suya dönüşümünü katalize eder.¹⁵⁸

Karaboga ve ark.²²⁴ *H. perforatum* L. bitkisinin zeytinyağı ve etanol ekstraktını karşılaştırmış, mide ülseri üzerine etkili bir iyileşme sağladıklarını, zeytinyağı ekstraktı uygulamasının ise mide ülserinde SOD aktivitesini arttırdığını, CAT aktivitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını tespit etmişlerdir.

Koca ve ark.²⁰² Tip 2 diyabetli hastaların serum SOD aktivitesinin hasta olmayan bireylere göre azaldığını bulmuşlardır. Elmalı ve ark.²⁹³ Tip 2 diyabetik ratların karaciğer dokularındaki SOD ve CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre azaldığını savunmuşlardır.

Han ve ark.²⁶¹ yara oluşturulan ratlarda *H. perforatum* L. yağı içeren krem uygulamasının yara dokusunda kontrol grubuna göre SOD aktivitesini azaltıp, CAT aktivitesini arttırdığını bulmuşlardır.

Ganji ve ark.²⁸⁷ oksidatif stres oluşturulmuş ratlarda *H. scabrum* L. etanol ekstraktının kan katalaz aktivitesini artırarak oksidatif stresi önlediğini saptamışlardır.

Apaydın Yıldırım²⁷⁰ yaptığı çalışmada broylerde oluşturulmuş oksidatif stres durumunda *H. scabrum L.*'nin etanol ekstraktının, SOD ve CAT aktivitelerini arttırarak oksidatif stresi önlediğini ileri sürmüştür.

Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre diyabetli ratların hem kan hemde yara dokularında SOD ve CAT aktivitelerinin diyabet oluşturulan grupta diğer gruplara göre azaldığını, *H. scabrum L.* bitkisinin uçucu yağı uygulamasının SOD ve CAT aktivitesini önemli oranda arttırdığı tespit edildi. Diyabet yaralarında *H. scabrum L.* uçucu yağının oksidatif stres ve antioksidan etkisi üzerine herhangi bir bilgiye rastlanmadı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda kimyasal ilaçların pahalı ve yan etkilerinin fazla olması alternatif tıpa yaklaşımları arttırmıştır. Yara iyileşmesinin gecikmesi ve kronik yaralar diyabetin komplikasyonlarından olup ciddi tedavi problemlerine neden olurlar. Bu nedenle diyabetik yara tedavisinde kısa sürede iyileşme sağlayacak yeni yöntemlerin geliştirilmesi önem taşımaktadır. Ülkemiz bulunduğu coğrafi konum, farklı ekolojik koşullar ve iklim özelliklerinden dolayı zengin floraya sahiptir. Bu yüzden ülkemizde doğal olması nedeniyle bitkisel ürünler koruyucu ve terapötik olarak kullanılmaktadırlar. *H. scabrum L.* halk arasında yara iyileştirici olarak kullanılan bitkilerden biri olmasına rağmen literatür taramasında bu bitkiden elde edilen uçucu yağın diyabet yaralarında kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak diyabetli rat yaralarında *H. scabrum L.* bitkisinden elde edilen uçucu yağın yara iyileşmesi üzerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Elde ettiğimiz biyokimyasal parametrelerin sonuçları ve histopatolojik bulgular doğrultusunda *H. scabrum L.* uçucu yağı diyabetli rat yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı, kan şekerini düşürdüğü, lipid peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan enzim düzeylerini önemli oranda arttırdığı ve oluşan oksidatif stresi önlediği görülmektedir. *H. scabrum L.* uçucu yağının yara iyileşmesine önemli ölçüde katkı sağladığının tespiti öncül çalışma olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Baytop T. *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün*, ilaveli İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1999:166-167.
2. Kalaycıoğlu A, Öner C. Bazı bitki ekstraksiyonlarının antimutajenik etkilerinin Amest-Salmonella test sistemi ile araştırılması. *Turkish Journal of Botany*, 1994, 18:117-122.
3. Başer KHC. Uçucu yağların dünya ticareti, anadolu üniversitesi tıbbi bitkiler araştırma merkezi. *Tıbbi Aromatik Bitkiler Bülteni*, Eskişehir, 1992, 9:15-17.
4. Mat A. An overview on Hypericum species of Turkey. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 2013, 5:38-46.
5. Morazzoni P, Bombardelli E. Valeriana officinalis: traditional used and recent evaluation of activity. *Fitoterapia*, 1995, 66:99-112.
6. Zeybek N, Zeybek U. *Farmasötik botanik*, 2. Baskı. İzmir, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Yayın 2, 1994:436.
7. Tanker M, Tanker N. *Farmakognozi*, Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1990:301-302.
8. Tozlu E, Cakir A, Kordali S, Tozlu G, Ozer H, Akcin TA. Chemical compositions and insecticidal effects of essential oils isolated from *Achillea gypsicola*, *Satureja hortensis*, *Origanum acutidens* and *Hypericum scabrum* against broadbean weevil (*Bruchus dentipes*). *Scientia Horticulturae*, 2011, 130:9-17.
9. Çetin H, Yanikoglu A, Çilek JE. Larvicidal activity of selected plant hydrodistillate extracts against the house mosquito, *Culex pipiens*, a West Nile virus vector. *Parasitology Research*, 2011, 108:943-948.

10. Akhbari M, Batooli H, Mozdianfard M. Comparative study of composition and biological activities of SDE prepared essential oils from flowers and fruits of two *Hypericum* species from central Iran. *Natural Product Research*, 2012, 26:193-202.
11. Kızıl G, Kızıl M, Çeken B, Yavuz M, Demir H. Protective ability of ethanol extracts of *Hypericum scabrum* L. and *Hypericum retusum* Aucher against the protein oxidation and DNA damage. *International Journal of Food Properties*, 2011, 14:926-940.
12. Eslami B, Nabavi SF, Nabavi SM, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M. Pharmacological activities of *Hypericum scabrum*. *European Review For Medical and Pharmacological Sciences*, 2011, 15:532-537.
13. Dadkhah A, Fatemi F, Kazemnejad S, Rasmi Y, Ashrafi-Helan J, Allameh A. Differential effects of acetaminophen on enzymatic and non-enzymatic antioxidant factors and plasma total antioxidant capacity in developing and adult rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2006, 281:145.
14. Toker Z. Bazı *Hypericum* türlerinin uçucu yağ bileşenleri ve bu yağların antimikrobiyal aktiviteleri. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2002.
15. Erdoğan Ö, Azirak S, Tosyali C. Antimicrobial activities of *Hypericum scabrum* L. extracts. *Kahramanmaraş Sutcu Imam University Journal of Engineering Sciences*, 2004, 7:2-42.
16. Şahin E, Öncel M. Diyabet tanı ve takibinde geleneksel ve yeni biyokimyasal belirteçler. *European Journal Basic Medical Science*, 2014, 4:66-73.
17. Huang H, Cui W, Qiu W, Zhu M, Zhao R, Zeng D, Li X. Impaired wound healing results from the dysfunction of the Akt/mTOR pathway in diabetic rats. *Journal of Dermatological Science*, 2015, 79:241-251.

18. Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 2011, 29:475-479.
19. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabetic Medicine*, 2006, 23:594-608.
20. Kunwar RM, Bussmann RW. Ethnobotany in the nepal himalaya. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2008, 4:24.
21. Mantle D, Gok MA, Lennard TW. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 2001, 20:89-103.
22. Seçmen O, Gemici Y, Leblebici E, Gork G, Bekat L. *Tohumlu Bitkiler Sistematigi*, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi Kitaplar serisi, 1986:224-225.
23. Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and chemotaxonomy of the genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 2011, 5:13.
24. Avcı M. Türkiye'nin flora bölgeleri ve "Anadolu Diagonali"ne coğrafi bir yaklaşım. *Türk Coğrafya Dergisi*, 1993, 28:225-248.
25. Hoareau L, DaSilva EJ. Medicinal plants: a re-emerging health aid. *Electronic Journal of Biotechnology*, 1999, 2:3-4.
26. Kaçar O, Azkan N. Sarı kantaron'da (*Hypericum perforatum* L.) Hiperisin ve üst drog herba verimi ile bazı morfolojik ve agronomik özellikler arasındaki ilişkiler. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2004, 18:109-122.
27. Heshmati A, Alikhani MY, Godarzi MT, Sadeghimanesh MR. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and aqueous, methanol, ethanol, ethyl acetate and acetone extract of *Hypericum scabrum* L. *World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Nutrition and Food Engineering*, 2018, 12:2.

28. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2001, 53:583-600.
29. Dall'Agnol R, Ferraz A, Bernardi AP, Albring D, Nör C, Sarmiento L, Schapoval EES. Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. *Phytomedicine*, 2003, 10:511-516.
30. Crockett SL. Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae). *Natural Product Communications*, 2010, 5:1493.
31. Jayasuriya H, McChesney JD, Swanson SM, Pezzuto JM. Antimicrobial and cytotoxic activity of rottlerin-Type compounds from *Hypericum drummondii*. *Journal of Natural Products*, 1989, 52:325-331.
32. Agostinis P, Vantieghem A, Merlevede W, Witte PA. Hypericin in cancer treatment: more light on the way. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2002, 34:221-241.
33. Butterweck V, Böckers T, Korte B, Wittkowski W, Winterhoff H. Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. *Brain Research*, 2002, 930:21-29.
34. Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1988, 85:5230-5234.
35. Cakir A, Mavi A, Yıldırım A, Duru ME, Harmandar M, Kazaz C. Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of *Hypericum hyssopifolium* L. by activity-guided fractionation. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 87:73-83.

36. Cakir A, Kordali S, Kilic H, Kaya E. Antifungal properties of essential oil and crude extracts of *Hypericum linarioides* Bosse. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2005, 33:245-256.
37. Fenner R, Sortino M, Rates SK, Dall'Agnol R, Ferraz A, Bernardi AP, Zacchino S. Antifungal activity of some Brazilian *Hypericum* species. *Phytomedicine*, 2005, 12:236-240.
38. Erol G. *Hypericum* (Kantaron) türlerinden elde edilen uçucu yağların herbisidal etkilerinin belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitki Koruma Anabilimdalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2017.
39. Kurbanov MK, Mutayev MM. Contents of biologically active substances in *Hypericum scabrum* L. growing in different regions of Tajikistan. *Rastitel'nye Resursy*, 1993, 29:40-43.
40. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, 2. Baskı. Ankara, Türk Dil Kurumu Yayınları Basımevi, 1997:528.
41. Christie PJ, Alfenito MR, Walbot V. Impact of low-temperature stress on general phenylpropanoid and anthocyanin pathways: enhancement of transcript abundance and anthocyanin pigmentation in maize seedlings. *Planta*, 1994, 194:541-549.
42. Keskin C. Antioxidant, anticancer and anticholinesterase activities of flower, fruit and seed extracts of *Hypericum amblysepalum* HOCHST. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 16:2763-2769.
43. Ozen HC, Bashan M. The composition of fatty acids in *Hypericum scabrum*, *H. scabroides* and *H. amblysepalum*. *Turkish Journal of Chemistry*, 2003, 27:723-726.
44. Unal EL, Mavi A, Kara AA, Cakir A, Şengül M, Yildirim A. Antimicrobial and antioxidant activities of some plants used as remedies in Turkish traditional medicine. *Pharmaceutical Biology*, 2008, 46:207-224.

45. Sharopov FS, Gulmurodov IS, Setzer WN. Essential oil composition of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum scabrum* L. growing wild in Tajikistan. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2010, 2:284-290.
46. Shafaghat A. Omega-3 content, antimicrobial and antioxidant activities of hexanic extract from seed and leaf of *Hypericum scabrum* from northwestern Iran. *African Journal of Microbiology Research*, 2012, 6:904-908.
47. Dadkhah N, Mettler B. Survey of motion planning literature in the presence of uncertainty: Considerations for UAV guidance. *Journal of Intelligent and Robotic Systems*, 2012, 65:233-246.
48. Ebrahimzadeh M, Nabavi S, Nabavi S, Ahangar N. Anticonvulsant activity of *Hypericum scabrum* L.; possible mechanism involved. *European Review For Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, 17:2141-2144.
49. Ghasemi Pirbalouti A, Fatahi-Vanani M, Craker L, Shirmardi H. Chemical composition and bioactivity of essential oils of *Hypericum helianthemoides*, *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum*. *Pharmaceutical Biology*, 2014, 52:175-181.
50. Jiang L, Numonov S, Bobakulov K, Qureshi M, Zhao H, Aisa H. Phytochemical profiling and evaluation of pharmacological activities of *Hypericum scabrum* L. *Molecules*, 2015, 20:11257-11271.
51. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 2013, 93:137-88.
52. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care*, 2014, 37:81-90.
53. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001, 414:782-787.

54. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*, 2011, 378:31-40.
55. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 87:4-14.
56. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998, 21:1414-1431.
57. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Deyneli O, Özdemir D, Dinççağ N, Yazıcı D, Özer E, Mert M, Türker F, Akalın S, Salman S, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 10.Baskı. Ankara, TEMD, 2018:16-32.
58. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2018, 41:86-104.
59. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2002, 40:78-89.
60. Saudek CD, Kalyani RR, Derr RL. Assessment of glycemia in Diabetes Mellitus: Hemoglobin A. *JAPI*, 2005:53.
61. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 7.Baskı. Ankara, TEMD, 2014:21-24.
62. Sargin H, Sargin M, Altuntaş Y, Şengül AM, Orbay E, Seber S, Yayla A. Comparison of lunch and bedtime NPH insulin plus mealtime insulin Lispro therapy with premeal

- regular insulin plus bedtime NPH insulin therapy in Type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2003, 62:79-86.
63. Uluslararası Diyabet Federasyonu Avrupa Diyabet Strateji Belirleme Grubu. Tip 2 Diabetes Mellitus Masaüstü Rehberi. Ed: MT Yılmaz ve ark. Gri Tasarım, İstanbul, 1999.
64. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33:11-61.
65. Gardner D, Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, Hill Companies, 9th ed, 2011:551-573.
66. Uluslararası Diyabet Federasyonu Avrupa Diyabet Strateji Belirleme Grubu. Tip 1 Diabetes Mellitus Masaüstü Rehberi. Ed: MT Yılmaz ve ark. Gri Tasarım, İstanbul, 1999.
67. Wright Jr E, Scism Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in Type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *International Journal of Clinical Practice*, 2006, 60:308-314.
68. Wu T, Qiao S, Shi C, Wang S, Ji G. Metabolomics window into diabetic complications. *Journal of Diabetes Investigation*, 2018, 9:244-255.
69. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of Ophthalmology*, 1984, 102:527-532.
70. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, De Nigris V, Ceriello A. The possible role of flavonoids in the prevention of diabetic complications. *Nutrients*, 2016, 8:310.
71. Dong L, Wang BJ, Wang YQ, Mu H, Feng ZL, Liu P. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative

- diabetic retinopathy in northern Chinese Type 2 diabetes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2014, 252:1921-1926.
72. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, Turner RC. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Archives of Ophthalmology*, 1998, 116:297-303.
 73. Yılmaz T, İmamoğlu Ş. *Diabetes Mellitus*. 1. Baskı. İstanbul, Deomed Yayıncılık, 2006:55-56.
 74. Yılmaz MT, Karadeniz S. Prediabetes and diabetes prevention initiatives in Turkey. *Global Health Perspectives In Prediabetes and Diabetes Prevention*, 2014, 38:407.
 75. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Shahinfar S, Remuzzi G, Snapinn ST, Zhang Z. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345:861-869.
 76. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. USA, McGraw Hill Education, 2015:2634-2644.
 77. Hunt TK. Basic principles of wound healing. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 1990, 30:122-128.
 78. Whitney JD. Physiologic effects of tissue oxygenation on wound healing. *Heart and Lung: the Journal of Critical Care*, 1989, 18:466-474.
 79. Ekmektzoglou KA, Zografos GC. A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12:2721.

80. Suh DY, Hunt TK, Spencer EM. Insulin-like growth factor-I reverses the impairment of wound healing induced by corticosteroids in rats. *Endocrinology*, 1992, 131:2399-2403.
81. Werner S, Breeden M, Hübner G, Greenhalgh DG, Longaker MT. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. *Journal of Investigative Dermatology*, 1994, 103:469-473.
82. Knowler WC, Barrett Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 246:393-403.
83. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne Parikka P, Salminen V, Keinänen Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Aunola S. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:1343-1350.
84. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31:12-54.
85. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. The World Bank, 2006:1747-1757.
86. Lauritzen T, Borch Johnsen K, Sandbæk A. Is prevention of Type-2 diabetes feasible and efficient in primary care?: a systematic PubMed review. *Primary Care Diabetes*, 2007, 1:5-11.
87. Riccardi G, Giacco R, Parillo M. Lifestyle modification to prevent Type 2 diabetes. *International Congress Series*, 2003, 1253:231-236.

88. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2005, 28:2780-2786.
89. Uygur MM, Yavuz DG. Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Turkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 2017, 3:120-129.
90. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*, 2011, 34:11-61.
91. Sezer AD, Cevher E. Biopolymers as wound healing materials: challenges and new strategies. *Biomaterials Applications for Nanomedicine*, 2011:383-405.
92. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 97:2892-2923.
93. Kurtoğlu AH, Karataş A. Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: modern yara örtüleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 2009, 38:211-232.
94. Schilling J. Wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 1976, 56: 859.
95. Arslan MK. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2003:9-33.
96. Kapan M, Aslanmirza MY, Karip AB, Bozkurt Y, Evsen MS, Sak E, Öngören AU. Lokal fenitoin ve üre uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi*, 2008, 25:209-212.
97. Granick MS, Long CD, Ramasastry SS. Wound healing state of the art. *Clinics in Plastic Surgery*, 1998, 25:321-483.
98. Bayraktar B, Yücesir İ. Yumuşak doku yaralanmaları, iyileşme süreci ve tedavi yaklaşımları. *Klinik Gelişim Dergisi*, 2009, 22:60-67.
99. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: Fark var mı. *Turkish Journal Geriatrics*, 1999, 2:29-32.

100. Schäfer M, Werner S. Transcriptional control of wound repair. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2007, 23:69-92.
101. Kurt N. *Akut Ve Kronik Yara Bakımı*, 1.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:17-35.
102. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 2009, 37:1528-1542.
103. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatologic Clinics*, 1993, 11:629-640.
104. Grinnell F, Billingham RE, Burgess L. Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 1981, 76:181-189.
105. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Veterinary Dermatology*, 2001, 12:303-313.
106. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *In Regulation of Angiogenesis*, 1997, 79:233-269.
107. Senger DR, Claffey KP, Benes JE, Perruzzi CA, Sergiou AP, Detmar M. Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ integrins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997, 94:13612-13617.
108. Broughton George II, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2006, 117:12-34.
109. Diegelman RF. From the selected works of Robert F. Diegelmann PhD. *Frontiers in Bioscience*, 2004, 9:283-289.

110. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*, 1998, 176:26-38.
111. Kondo T. Timing of skin wounds. *Legal Medicine*, 2007, 9:109-14.
112. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 2003, 83:835-870.
113. Carlson MA. Acute wound failure. *Surgical Clinics of North America*, 1997, 77:607-636.
114. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A reentry study. *Journal of Periodontology*, 2002, 73:198-205.
115. Onat DA, Saraçoğlu F. *Yara İyileşmesi, Temel Klinik Bilimler*, Ankara, Güneş Kitabevi, 1989:635-636.
116. Hennessey PJ, Ford EG, Black CT, Andrassy RJ. Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *Journal of Pediatric Surgery*, 1990, 25:75-78.
117. Sherris DA, Kern EB. The Wound, In Basic Surgical Skills, Mayo Foundation for medical Education and research, *Rochester*, 1999:8-12.
118. Barbul A, Efron DE, Are C. Wound healing. In: Brunickardi F, Andersen D, Billiar T (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2004:223-249.
119. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004, 15:91-96.

120. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 28:1456-1462.
121. Floyd RA. Kanserojen radikallerin kanserojen ve beyin iskemisindeki rolü. *FASEB Günlüğü*, 1990, 4:2587-2597.
122. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Office Journal of the Turkish Nephrology Association*, 1997:3-4.
123. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1989, 82:747-752.
124. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. *Cerrahpaşa Journal Medicine*, 2004, 35:83-89.
125. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *Journal of Dental and Allied Sciences*, 2012, 1:63-66.
126. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002, 18:872-879.
127. Valk M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2007, 39:44-84.
128. Pham Huy LA, He H, Pham Huyc C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 2008, 4:89-96.
129. Altınışik M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf>. 15.Mart 2019
130. Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, Shangari N, O'Brien PJ. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free

- radicals, and structure-activity relationships. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12:2601-2623.
131. Flora SJS. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and Molecular Biology*, 2007, 53:1-2.
132. Mates JM, Perez Gomez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 1999, 32:595-603.
133. Fantel AG. Reactive oxygen species in developmental toxicity: Review and Hypothesis. *Teratology*, 1996, 53:96-217.
134. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine*, 1987, 107:526-545.
135. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993, 90:7915-7922.
136. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Medicine and Biology*, 2th ed. Clarendon Oxford, Oxford University Press, 1999:297-298.
137. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 1982, 47:412-426.
138. Çam H. Sıçanlarda aspirin ile uyarılan gastritin önlenmesinde kafeik asit fenetil esterinin etkinliğinin araştırılması. Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi, 2007.
139. Köse K, Doğan P. Lipid peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi*, 1992:340-350.
140. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 1993, 49:481-493.

141. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 1982, 47:5-18.
142. Kavas GÖ. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1989, 9:1-8.
143. Shanlin FU, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 1997, 324:1-18.
144. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American Journal of Medicine*, 1991, 91:14-22.
145. Box HC, Freund HG, Budzinski EE, Wallace JC, MacCubbin AE. Free radical-induced double base lesions. *Radiation Research*, 1995, 141:91-94.
146. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, 1. Baskı. Konya, Mimoza Basım-Yayım ve Dağıtım, 1995:49-77.
147. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 1998, 11:336-341.
148. Yılmaz S, Bahcecioğlu IH. Lipid peroxidation, antioxidant enzymes and pyruvate kinase activity in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2000, 24:25-28.
149. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 2007, 35:1147-1150.
150. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990, 9:515-540.
151. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 1990, 186:421-431.

152. Odabaşoğlu F. *Vitaminler, Antioksidan*. Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Konferans Kitapçığı, 1999.
153. MacCord JM, Fridowich I. Superoxide dismutase, an enzymic function of Erythrocuprein. *Journal of Biological Chemistry*, 1969, 244:6049-6055.
154. Gönenç A, Atak Y, Orman MN, Şimşek B. Lipid peroxidation and antioxidant systems in hemodialyzed patients. *Dialysis and Transplantation*, 2002, 31:88-96.
155. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1994, 11:63-71.
156. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F. Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1995, 2:137-142.
157. Amorim AM, Gasques MD, Andreus J, Scharf M. The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2002, 74:433-436.
158. Kirkman HN, Gaetani GF. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1984, 81:4343-4347.
159. Aebi Hi. Catalase. *Methods of Enzymatic Analysis*, 1983:673-86.
160. Gutteridge J, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 899:136-47.
161. Herbette S, Roeckel Drevet P, Drevet JR. Seleno-independent glutathione peroxidases. *The FEBS Journal*, 2007, 274:2163-2180.
162. Lei XG, Cheng WH, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annual Review of Nutrition*, 2007, 27:41-61.

163. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2010, 3:91-100.
164. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2009, 2:56-60.
165. Ceballos Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 1992, 38:66-70.
166. Puchalski RB, Fahl WE. Expression of recombinant glutathione S-transferase pi, Ya, or Yb1 confers resistance to alkylating agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87:2443-2447.
167. Özcelik E. Kitosan ve blueberry'nin asetaminofen aracılı karaciğer toksisitesi üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2012.
168. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2003, 57:145-155.
169. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2002, 13:572-584.
170. Tanakol R. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelişim*, 1998, 11:347-352.
171. Koca N, Karadeniz F. Gıdalardaki doğal antioksidan bileşikler. *Gıda/The Journal of Food*, 2005, 4:229-236.

172. Di Mambroa VM, Azzolini A, Valim Y, Fonseca M. Comparison of antioxidant activities of tocopherols alone and in pharmaceutical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 262:93-99.
173. Al Attar AM. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2011, 18:63-72.
174. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2004, 58:100-110.
175. Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, 2007, 55:207-216.
176. Fernández Garcia E, Carvajal Lérída I, Jarén Galán M, Garridofernández J, Pérez Gálvez A, Hornero Méndez D. Carotenoids bioavailability from foods: From plant pigments to efficient biological activities. *Food Research International*, 2012, 46:438-450.
177. Adam B. *Tıbbi Biyokimya*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, Atalay Matbaacılık, 2012:549-550.
178. Engin A, Altan N, Işık E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs in RD*, 2005, 6:35-40.
179. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel S, Ongun CO, Bali M, Altıntaş E. The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al, Cu, Zn) of dialysis patients. *General Pharmacology*, 1994, 25:107-110.
180. Askwith T, Zeng W, Eggo MC, Stevens MJ. Oxidative stress and dysregulation of the taurine transporter in high glucose exposed human Schwann cells: implications

- for pathogenesis of diabetic neuropathy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2009, 297:620-628.
181. Ozenirler S, Tuncer C, Ongun O, Altan N, Kandilci U. Activities of superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases. *General Pharmacology*, 1994, 25:1349-1351.
182. Yardim Akaydin S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V. Oxidation of uric acid in rheumatoid arthritis: is allantoin a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*, 2004, 38:623-628.
183. Yardim Akaydin S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2006, 35:61-64.
184. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 2005, 10,117-122.
185. Langenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radicals. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1992, 263:257-265.
186. Van Dam PS, Gispen WH, Bravenboer B, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJ. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 1995, 11:181-192.
187. Vafi F, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Manayi A, Hossein AA, Samadi N, Amin G, Hassanzadeh G, Jamalifar H, Baeeri M, Heidari M, Khanavi M. Burn Wound Healing activity of *Lythrum salicaria* L. and *Hypericum scabrum* L. *Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice*, 2016, 28:448-458.

188. Süntar IP, Akkol EK, Yılmazer D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M, Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 127:468-477.
189. Metwally MM, Ebraheim LL, Galal AA. Potential therapeutic role of melatonin on STZ-induced diabetic central neuropathy: A biochemical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Histochemica*, 2018, 120:828-836.
190. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951, 193:265-275.
191. Barthelmai W, Czok R. Enzymatische bestimmungen der glucose in blut, liquor und harn. *Journal of Molecular Medicine*, 1962, 40:585-589.
192. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T. Lipid peroxidation in materyal and cord blood and prodective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1979, 135:372-376.
193. Tietze F. Enzymic method for quantitavite determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione. *Analytical Biochemistry*, 1969, 27:502-522.
194. Matkovics B, Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Laboratoriumi Diagnosztika*, 1988, 15:248-249.
195. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 1988, 34:497-500.
196. Goth L. A simple method for determenation of serum catalase activity and revision of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta*, 1991, 196:143-152.

197. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Analytical Biochemistry*, 1966, 16:359-364.
198. Stahr HM. *Analytical Toxicology Methods Manual*. Ames-Iowa, USA, Iowa State University Press, 1977:32.
199. Cımbız A, Özyurt MS, Dayıoğlu H, Helvacı MR, Yılmaz H. Bitki özütlerinin stres, hiperlipidemi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi seviyeleri üzerine olan etkileri. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2005, 9:1-14.
200. Jain V, Prasad V, Pandey RS. Wound healing activity of desmodium gangeticum in different wound models. *Journal of Plant Sciences*, 2010, 5:328-334.
201. Sezik E, Tabata M, Yesilada E, Honda G, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional medicine in Turkey I. Folk medicine in northeast Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 1991, 35:191-196.
202. Koca U, Süntar İP, Keles H, Yesilada E, Akkol EK. In vivo anti-inflammatory and wound healing activities of *Centaurea iberica* Trev. ex Spreng. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 126:551-556.
203. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, 2001, 153:402-414.
204. Diwu Z, Lown JW. Photosensitization with anticancer agents 17. EPR studies of photodynamic action of hypericin: formation of semiquinone radical and activated oxygen species on illumination. *Free Radical Biology and Medicine*, 1993, 14:209-215.

205. Öztürk B, Apaydın S, Goldeli E, İnce I, Zeybek Ü. *Hypericum triquetrifolium* Turra. extract exhibits antiinflammatory activity in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002, 80:207-209.
206. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000, 70:315-321.
207. Hosseinzadeh H, Karimi GR, Rakhshanizadeh M. Anticonvulsant effect of *Hypericum perforatum*: role of nitric oxide. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005, 98:207-208.
208. Verotta L, Appendino G, Bombardelli E, Brun R. In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure–activity study. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17:1544-1548.
209. Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, Dixon PM, Delate K, Murphy PA, Wurtele ES, Birt DF. Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264. 7 mouse macrophage cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55:7323-7331.
210. Kızıl G, Kızıl M, Yavuz M, Emen S, Hakimoğlu F. Antioxidant Activities of Ethanol Extracts of *Hypericum triquetrifolium*. and *Hypericum scabroides*. *Pharmaceutical Biology*, 2008, 46:231-242.
211. Pirbalouti AG, Rahnema GH, Malekpoor F, Broujeni HR. Variation in antibacterial activity and phenolic content of *Hypericum scabrum* L. populations. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2011, 5:4119-4125.
212. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sciences*, 1998, 63:499-510.

213. Morshedloo MR, Ebadi A, Fatahi Moghaddam MR, Yazdani D. Essential oil composition, total phenol compounds and antioxidant activity of *Hypericum perforatum* L. extract collected from North of Iran. *Journal of Medicinal Plants*, 2012, 1:218-226.
214. Tanker N. Studies on *Hypericum scabrum* L. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 1971, 1:10-15.
215. Özen HÇ, Başhan M. The composition of fatty acids in *Hypericum scabrum*, *H. scabroides* and *H. amblysepalum*. *Turkish Journal of Chemistry*, 2003, 27:723-726.
216. Dadkhah A, Fatemi F, Farsani ME, Roshanaei K, Alipour M, Aligolzadeh H. Hepatoprotective effects of Iranian *Hypericum scabrum* essential oils against oxidative stress induced by acetaminophen in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2014, 57:340-348.
217. Shafaghat A. Antioxidant, antimicrobial activities and fatty acid components of flower, leaf, stem and seed of *Hypericum scabrum*. *Natural Product Communications*, 2011, 6:1739-1742.
218. Baki S, Tufan AN, Altun M, Özgökçe F, Güçlü K, Özyürek M. Microwave-assisted extraction of polyphenolics from some selected medicinal herbs grown in Turkey. *Records of Natural Products*, 2018, 12:29.
219. Hamzeloo Moghadam M, Khalaj A, Malekmohammadi M. Cytotoxic activity and apoptosis induction of *Hypericum scabrum* L. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2015, 17:10.
220. Ebrahimi SN, Hadian J, Mirjalili MH, Sonboli A, Yousefzadi M. Essential oil composition and antibacterial activity of *Thymus caramanicus* at different phenological stages. *Food Chemistry*, 2008, 110:927-931.

221. Crockett SL, Wenzig EM, Kunert O, Bauer R. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. *Phytochemistry letters*, 2008, 1:37-43.
222. Fathi H, Ebrahimzadeh MA. Antioxidant and free radical scavenging activities of *Hypericum perforatum* L.(st. John's wort). *International Journal of Forest, Soil and Erosion*, 2013, 3:68-72.
223. Turan MI, Bilen H, Demiryilmaz I, Ozgeris FB, Baykal H, Turkoglu M, Suleyman H. Effects of *Hypericum perforatum* and *Hippophae rhamnoides* extracts on indomethacin-induced gastric oxidative stress in rats. *Biomedical Research*, 2013:24.
224. Karaboğa İ, Dökmeci AH, Ovalı MA, Yılmaz A. Etanol uyarımlı sıçan akut mide mukoza hasar modelinde *Hypericum perforatum*'un koruyucu etkilerinin incelenmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 2017, 5:99-108.
225. El Sherbiny DA, Halife AE, Attia AS, Eldenshary EEDS. *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2003, 76:525-533.
226. Kahn CR, Weir GC, King GL, Yumuk V. *Diabet: Tanım, Genetik ve Patogenez, Joslin's Diabetes Mellitus*, 13. Baskı. İstanbul, İstanbul tıp kitabevi, 2008:331-341.
227. Cook MJ. *The Anatomy of the Laboratory Mouse*. Academic Press, London New York, 1965.
228. Berkow R, Fletcher AJ, Bondy PK, Faling LJ, Feinstein AR, Wood F C Jr. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, Disorders of carbohydrate metabolism, 15'th ed. Rahway, N.J.,U.S.A.: Merck & Co.,Inc. 1987:1069-1088.
229. Kohnert KD, Axcrona UM, Hehmke B, Klötting I, Sundler F, Ahrén B. Islet neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in Type 2 diabetes in the Chinese hamster. *Regulatory Peptides*, 1999, 82:71-79.

230. İrer S, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2004, 2:127-36.
231. Ejrnaes M, Von Herrath MG, Christen U. Cure of chronic viral infection and virus-induced Type 1 diabetes by neutralizing antibodies. *Journal of Immunology Research*, 2006, 13:67-77.
232. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 2005, 22:359-370.
233. Szkudelski T. Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 2012, 237:481-490.
234. Bergman I, Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Analytical Chemistry*, 1963, 35:1961-1965.
235. Lin TS, Abd Latiff A, Abd Hamid NA, Mazlan M. Evaluation of topical tocopherol cream on cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 6.
236. Prabakaran D, Ashokkumar N. Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetic rats. *Biochimie*, 2013, 95:366-373.
237. Yıldırım Apaydın B, Kordali Ş, Yıldırım S, Yıldırım F, Ercişli S. Antidiabetic and antioxidant effects of *Vitis vinifera* L.cv. “Kara Erik” seed extract in streptozotocin diabetic rats. *Oxidation Communications*, 2017, 40:209-219.
238. Arokiyaraj S, Balamurugan R, Augustian P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin–induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2011, 1:386-390.

239. Rezaieypoor M, Mahin T. Investigation of methanolic extract of *Hypericum scabrum* L. in the treatment of diabetes and liver enzyme activity in rats, *Experimental Animal Biology*, 2016, 5:51-61.
240. Ineedi S, Shakya A, Singh GK, Kumar V. Role of hyperforin in diabetes and its associated hyperlipidemia in rats. *Tang [Humanitas Medicine]*, 2012, 2:25-1.
241. Berk A, Dokumacı AH, Kaymaz MB. Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015, 24:185-192.
242. Pinto SCG, Bueno FG, Panizzon GP, Morais G, Dos Santos PVP, Baesso ML, Mello EVSL, Mello JCP. Stryphnodendron adstringens: clarifying wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Medica*, 2015, 81:1090-1096.
243. Brem H, Tomic Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117:1219-1222.
244. Deshmukh P, Gupta V. Embelin accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2013, 15:158-65.
245. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose associated with increased formation of I-lactate. *Wound Repair and Regeneration*, 1998, 6:135.
246. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*, 1992, 15:256-260.
247. Heinze CD, Clem MF. Wound healing and tissue repair. In: *Textbook of Large Animal Surgery*, 2nd Ed. Edited by Oehme, F.W., Williams & Wilkins USA, 1988:141-153.

248. Saaristo A, Tammela T, Färkkilä A, Kärkkäinen M, Suominen E, Yla-Herttuala S, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor-C accelerates diabetic wound healing. *The American Journal of Pathology*, 2006, 169:1080-1087.
249. Calvin M. Cutaneous wound healing. *Wounds*, 1998, 10:12-32.
250. Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S. Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2010, 10:73.
251. Sensoy N, Gençoglan G. Tip II Diyabetli hastalarda deri bulgularının vücut kitle indeksi ve hba1c ile ilişkisi. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 2009, 3:4.
252. Altıparmak M, Eskitaşçıoğlu T. Comparison of systemic and topical *Hypericum perforatum* on diabetic surgical wounds. *Journal of Investigative Surgery*, 2018, 31:29-37.
253. Yadollah Damavandi S, Chavoshi Nejad M, Jangholi E, Nekouyian N, Hosseini S, Seifae A, Rafiee S, Karimi H, Ashkani Esfahani S, Parsa Y, Mohsenikia M. Topical *Hypericum perforatum* improves tissue regeneration in full-thickness excisional wounds in diabetic rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015:4.
254. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco*, 2001, 56:451-453.
255. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR . The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010, 16:113-117.

256. Nayak SB, Isik K, Marshall JR. Wound-healing potential of oil of *Hypericum perforatum* in excision wounds of male sprague dawley rats. *Advances in Wound Care*, 2017, 6:401-406.
257. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 111:33-39.
258. Tanideh N, Namazi F, Tadbir AA, Ebrahimi H, Koohi Hosseinabadi O. Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of *Hypericum perforatum* extract on induced oral mucositis in golden hamsters. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 43:1286-1292.
259. Farsak M, Özdağlı G, Özmüş D, Çömelekoğlu Ü, Yalın S, Bozdoğan RA, Ümit DT. Effects of *Hypericum perforatum* on an experimentally induced diabetic wound in a rat model. *Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice*, 2017, 29:10-17.
260. Altan A, Aras MH, Damlar İ, Gökçe H, Özcan O, Alpaslan C. The effect of *Hypericum perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats. *European Oral Research*, 2018, 52:143.
261. Han MC, Durmuş AS, Sağlıyan A, Günay C, Özkaraca M, Kandemir FM, Çomaklı S, Öztöpalan DF. Effects of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2017, 41:99-105.
262. Büyükakyüz N, Altuğ T, Yaltırık M. Kanser profilaksisinde antioksidan maddelerden E vitamini ve selenyumun önemi. *Dişhekimliğinde Klinik Dergisi*, 2000, 12:136-139.
263. Memisogulları R, Taysı S, Bakan E, Capaoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in Type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*, 2003, 21:91-296.

264. Wollf SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potencial role of ‘autoxidative glycosylation’ in diabetes. *Biochemical Journal*, 1987, 245:243-250.
265. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *The FASEB Journal*, 1999, 13:23-30.
266. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diyabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2006, 31:41-45.
267. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao X, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *The FASEB Journal*, 2002, 16:123-125.
268. Shan X, Aw TY, Jones DP. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 47:61-71.
269. Thang PT, Teik LS, Yung CS. Anti-oxidant effects of the extracts from the leaves of *Chromolaena odorata* on human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes against hydrogen peroxide and hypoxanthine–xanthine oxidase induced damage. *Burns*, 2001, 27:319-327.
270. Apaydın Yıldırım B. Sıcaklık stresi oluşturulan broylerlerde yeme ilave edilen *Taraxacum officinale* L. ve *Hypericum scabrum* L. bitki ekstraktlarının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2016, 47:65-70.
271. Pitkänen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM. Free radical activity during development of insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Sciences*, 1992, 50:335-339.

272. Heidari M, Bahramsoltani R, Abdolghaffari AH, Rahimi R, Esfandyari M, Baeeri M, Hassanzadeh G, Abdollahi M, Farzaei MH. Efficacy of topical application of standardized extract of *Tragopogon graminifolius* in the healing process of experimental burn wounds. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2019, 9:54-59.
273. Gautam MK, Gangwar M, Singh SK, Goel RK. Effects of *Azardirachta indica* on vascular endothelial growth factor and cytokines in diabetic deep wound. *Planta Medica*, 2015, 81:713-721.
274. Ho E, Galougahi KK, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biology*, 2013, 1:483-491.
275. Harris Edward D. Regulation of antioxidant enzymes. *The FASEB Journal*, 1992, 6:2675-2683.
276. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1997, 3:92-95.
277. Griesmacher A, Kindhauser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knoebl P, Pietschmann P, Prager R, Schnack C, Schemthaner G, Mueller MM. Enhanced serum levels of thiobarbituric-acid-reactive substances in diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* , 1995, 98:469-475.
278. Koca C, Altan N, Dincel AS, Kosova F. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2008, 6:99-107.
279. Srinivasan S, Pari L. Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 2012, 195:43-51.

280. Soliman GZA. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian Type 2 diabetic patients. *Singapore Medical Journal*, 2008, 49:129.
281. Božin B, Kladar N, Grujić N, Anačkov G, Samojlik I, Gavarić N, Čonić B. Impact of origin and biological source on chemical composition, anticholinesterase and antioxidant properties of some St. John's wort species (*Hypericum spp.*, Hypericaceae) from the Central Balkans. *Molecules*, 2013, 18:11733-11750.
282. Bahramsoltani R, Farzaei MH, Abdolghaffari AH, Rahimi R, Samadi N, Heidari M, Esfandyari M, Baeeri M, Hassanzadeh G, Pourvaziri A, Amin G, Soltani S. Evaluation of phytochemicals, antioxidant and burn wound healing activities of *Cucurbita moschata* Duchesne fruit peel. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017, 20:798.
283. Dinçer S, Gülen Ş. Wound tissue malondialdehyde and glutathione levels in leptin treated healthy and diabetic rats. *Erciyes Medical Journal*, 2010, 32:161-166.
284. Demir E, Keser S, Yılmaz O. Protective effects of bitter almond kernel oil on some biochemical parameters in brain tissue of diabetic rats. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 2013, 2:127-134.
285. Sepici Dincel A, Açıkgöz Ş, Cevik C, Sengelen M, Yeşilada E. Effects of in vivo antioxidant enzyme activities of myrtle oil in normoglycaemic and alloxan diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 110:498-503.
286. Ganji A, Salehi I, Sarihi A, Shahidi S, Komaki A. Effects of *Hypericum scabrum* extract on anxiety and oxidative stress biomarkers in rats fed a long-term high-fat diet. *Metabolic Brain Disease*, 2017, 32:503-511.

287. Ganji A, Salehi I, Nazari M, Taheri M, Komaki A. Effects of *Hypericum scabrum* extract on learning and memory and oxidant/antioxidant status in rats fed a long-term high-fat diet. *Metabolic Brain Disease*, 2017, 32:1255-1265.
288. Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, Ikebuchi M, Tanaka Y, Kikkawa R, Shigeta Y. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes*, 1996, 45:84-86.
289. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Tabrizi R, Kolahdooz F, Heydari S T, Kavari SH, Mirhosseini N, Mafi A, Dastorani M, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormone and Metabolic Research*, 2018, 50:271-279.
290. Mudge BP, Harris C, Gilmont RR, Adamson BS, Rees RS. Role of glutathione redox dysfunction in diabetic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2002, 10:52-58.
291. Adamson B, Schwarz D, Klugston P, Gilmont R, Perry L, Fisher J, Rees R. Delayed repair: the role of glutathione in a rat incisional wound model. *Journal of Surgical Research*, 1996, 62:159-164.
292. Barbara Munz, Frank S, Hübner G, Olsen E, Werner S. A novel Type of glutathione peroxidase: expression and regulation during wound repair. *Biochemical Journal*, 1997, 326:579-585.
293. Elmalı E, Altan N, Bukan N. Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-induced diabetic rats. *Drugs in R & D*, 2004, 5:203-208.
294. Garg MC, Singh KP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on antioxidant status of diabetic rats. *Medical Science Research*, 1996, 25:325-326.

295. Mao GD, Thomas PD, Lopaschuk GD, Poznansky MJ. Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268:416-420.
296. Takeshita F, Murai K, Iyama S, Ayukawa Y, Suetsugu T. Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae. A light and fluorescence microscopy, and image processing study. *Journal of Periodontology*, 1998, 69:314-320.
297. Scibior D, Czeczot H. Katalaza–budowa, właściwości, funkcje [Catalase: structure, properties, functions]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2006, 60:170-180.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Fatma İbaokurgil
Doğum tarihi:	20 Eylül 1982
Doğum Yeri:	Melikgazi/Kayseri
Medeni Hali:	Bekâr
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Loj.17.Blok no:10
Tel:	0507 231 15 56
Faks:	-
E-mail:	ibaokurgil_38@hotmail.com
Eğitim	
Lise:	Kayseri Sağlık Meslek Lisesi
Ön Lisans:	Anadolu Üniversitesi Laborant ve Veteriner Sağlık
Lisans:	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimya
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	Orta
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
-	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Kayak, Gezi	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM danışmanlığında sunulan “STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA *HYPERICUM SCABRUM* L. UÇUCU YAĞININ YARA İYİLEŞTİRİLMESİNDE ETKİSİ” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	0	15
Genel Bilgiler	2	30
Materyal ve Metod	13	35
Bulgular	6	10
Tartışma	3	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 26 / 03/ 2019

Öğrenci Adı-Soyadı

İmza

Fatma İBAOKURGİL



Danışman Adı-Soyadı

İmza

Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM



* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1600027666
Konu : Hadyek Kararı.

01.02.2016

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 20.01.2016 tarihli ve 36643897-000-E.1600016217 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 29.01.2016 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 8 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 29.01.2016

Toplantı Sayısı : 1

KARAR NO 8: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Betül APAYDIN YILDIRIM'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dekanlığının Uçucu Yağ Laboratuvarlarında yürütülecek olan **"Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Hypericum Scabrum L. Uçucu Yağının Yara İyileştirilmesine Etkisi"** başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 20.01.2016 tarih ve 36643897-000-E.1600016217 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Devriş ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr

