



**BAZI BİTKİ TÜRLERİNİN DİYABETİK YARALARDA  
İYİLEŞME VE OKSİDATİF PARAMETRELER ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Kaan KALTALIOĞLU**

**DOKTORA TEZİ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2017**

Kaan KALTALIOĞLU tarafından hazırlanan “BAZI BİTKİ TÜRLERİNİN DİYABETİK YARALARDA İYİLEŞME VE OKSİDATİF PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

**Başkan :** Prof. Dr. Nursel GÜL

Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

**Üye :** Prof. Dr. Selami CANDAN

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

**Üye :** Doç. Dr. K. Barbaros BALABANLI

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

**Üye :** Doç. Dr. Suna CEBESÖY

Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 15/06/2017

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Hadi GÖKÇEN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Kaan KALTALIOĞLU

15/06/2017

# BAZI BİTKİ TÜRLERİNİN DİYABETİK YARALARDA İYİLEŞME VE OKSİDATİF PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Kaan KALTALIOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2017

## ÖZET

İyileşmeyen veya geç iyileşen yaralar diyabetik hastalarda yaşam kalitesini düşüren ve sağlık harcamalarını arttıran önemli faktörlerden biridir. Bu çalışmada etnobotanik araştırmalarda tıbbi açıdan etkin olduğu bildirilen *Potentilla erecta* ve *Tragopogon dshimilensis* ekstraktlarının diyabetik ratlardaki yara iyileşmesi ve oksidatif parametreler üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Deneylerde kullanılan 48 adet Wistar rat 4 genel gruba ayrıldı: kontrol (diyabetsiz, NDM), kontrol (diyabetli, STZ-DM), *P. erecta* ekstraktı uygulanan grup, *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grup. Diyabet modelinin oluşturulması için streptozotosin (STZ) enjeksiyonu gerçekleştirildi. Hayvanların dorsal kısmında eksizyonel tam kalınlıkta cilt yaraları 8 mm punch biyopsi aleti ile anestezi altında oluşturuldu. Tedavi gruplarında metanol çözücüsü ile hazırlanan *P. erecta* veya *T. dshimilensis* ekstraktları günlük doz 50 mg/kg olacak şekilde yara bölgesine topikal olarak uygulandı. Kontrol gruplarında ise herhangi bir tedavi uygulanmadı. 3 ve 7. günlerde ratların yara dokuları alınarak analizler gerçekleştirildi. İyileşme sürecinin değerlendirilmesi için; kollajen düzeylerinin tayini ve de yara kontraksiyonlarının ölçümü yapıldı. Oksidatif olayları incelemek amacıyla ise; yine alınan yara dokularındaki nitrik oksit (NOx), tiyobarbitürik-asit reaktif maddeleri (TBARs) ve glutatyon (GSH) düzeyleri spektrofotometrik olarak belirlendi. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının yara kontraksiyonlarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttırdığı görülmüştür. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* uygulanan ratlarda istatistiksel olarak NOx, GSH ve kollajen düzeylerinde anlamlı bir artış, TBARs düzeylerinde ise anlamlı bir düşüş görülmüştür. Ayrıca yapılan *in vitro* çalışmalar neticesinde *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının fenolik bileşikleri ve antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler göz önüne alındığında *P. erecta* ve *T. dshimilensis* bitkilerinin diyabetik ratlarda etnobotanik çalışmaları destekler nitelikte yara iyileşmesini geliştirdiği, hızlandırdığı ve oksidatif olayları etkilediği, ilk kez, söylenebilir.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Antimikrobiyal, antioksidan, diyabet, fenolik, oksidatif stres, potentilla, tragopogon, yara iyileşmesi

Sayfa Adedi : 79

Danışman : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

THE INVESTIGATION OF EFFECTS OF SOME PLANT SPECIES ON HEALING  
AND OXIDATIVE PARAMETERS IN DIABETIC WOUNDS

(Ph. D. Thesis)

Kaan KALTALIOĞLU

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2017

ABSTRACT

In diabetic patients, impaired wound healing or non-healing wounds are one of the important factors that decrease the quality of life and increase healthcare costs. In this study, it was aimed to investigate the effects of *Potentilla erecta* and *Tragopogon dshimilensis* (ethobotanically selected) extracts on wound healing and oxidative parameters in diabetic rats. The study was performed on 48 Wistar rats, which were divided into four main groups: control (non-diabetic, NDM), control (diabetic, STZ-DM), *P. erecta* and *T. dshimilensis*. Diabetes was induced in rats by using streptozotocin (STZ). After anesthesia, full-thickness dorsal wounds were created using a biopsy punch (8 mm). The wounds were topically treated with 50 mg/kg *P. erecta* or *T. dshimilensis* methanolic extract in the treatment groups, once a day during the experimental period. No treatment was applied to the control groups. The wound tissues were collected on the 3rd and 7th days and were analyzed. The wound contraction and collagen levels in wound tissue were determined for the evaluation of the healing process. The nitric oxide (NOx), thiobarbituric-acid reactive substances (TBARs), glutathione (GSH) levels in wound tissue were spectrophotometrically determined for the evaluation of the oxidative events. Our results demonstrated that *P. erecta* and *T. dshimilensis* extracts significantly increased wound contractions compared to the control group. *P. erecta* treated and *T. dshimilensis* treated rats showed a statistical increase in the levels of NOx, GSH, and also collagen and a statistical decrease in the levels of TBARs. Additionally, the *in vitro* phenolic compounds, antioxidant and antimicrobial activities of extracts of *P. erecta* and *T. dshimilensis* were determined. Our results, for the first time, may indicate that *P. erecta* and *T. dshimilensis* improves and accelerates wound healing and alters oxidative events in diabetic rats, and these obtained findings support the ethnobotanical studies.

Science Code : 20317

Key Words : Antimicrobial, antioxidant, diabetes, phenolic, oxidative stress, potentilla, tragopogon, wound healing

Page Number : 79

Supervisor : Prof. Dr. Şule COSKUN CEVHER

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca desteğini ve güvenini her zaman hissettiğim, bilgi, beceri ve tecrübesiyle bana yol gösteren çok kıymetli danışmanım Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER' e;

Bilgi ve deneyimleri ile tezime katkı sağlayan, tez izleme komitesindeki sayın hocalarım Prof. Dr. Nursel GÜL' e ve Doç. Dr. K. Barbaros BALABANLI' ya;

Doktora eğitimim boyunca her daim manevi desteğini hissettiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Zafer TÜRKMEN' e; laboratuvar çalışmalarında bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli dostlarım Doç. Dr. Hüseyin ŞAHİN' e ve Yrd. Doç. Dr. Ersan BEKTAŞ' a ve idari süreçlerin sorunsuz ilerlemesini sağlayan Fen Bilimleri Enstitü idari personeli Doğan KARA' ya en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Uzun soluklu bir süreç olan lisansüstü eğitimim boyunca, bu süreci benimle birlikte yaşayan ve tüm başarılarımda büyük emekleri olan, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan kıymetli aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                 | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------|-------|
| ÖZET .....                                                      | iv    |
| ABSTRACT.....                                                   | v     |
| TEŞEKKÜR.....                                                   | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....                                               | vii   |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....                                       | x     |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....                                         | xi    |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                                        | xii   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                    | xiii  |
| <br>1. GİRİŞ.....                                               | <br>1 |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                         | 5     |
| 2.1. Derinin Temel Yapısı .....                                 | 5     |
| 2.1.1. Epidermis.....                                           | 5     |
| 2.1.2. Dermis.....                                              | 7     |
| 2.1.3. Subkutan yağ dokusu, kan damarları ve sinirler .....     | 7     |
| 2.2. Yara ve Yara İyileşmesi .....                              | 8     |
| 2.2.1. Yara tipleri.....                                        | 8     |
| 2.2.2. Yara iyileşmesi fazları .....                            | 9     |
| 2.2.3. Yara iyileşmesi tipleri .....                            | 12    |
| 2.2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler .....              | 13    |
| 2.2.5. Yara iyileşmesi, oksijen ve reaktif oksijen türleri..... | 15    |
| 2.2.6. Yara iyileşmesi ve diyabet .....                         | 15    |
| 2.3. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri ..... | 17    |
| 2.3.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri .....      | 17    |
| 2.3.2. Antioksidan savunma.....                                 | 20    |

|                                                                                        | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.4. Yara Tedavisinde Bitkiler .....                                                   | 23           |
| 2.4.1. <i>Potentilla</i> L. cinsi botanik özellikleri .....                            | 24           |
| 2.4.2. <i>Potentilla</i> türlerinin geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı .....  | 24           |
| 2.4.3. <i>Potentilla</i> türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları.....  | 25           |
| 2.4.4. <i>Tragopogon</i> L. cinsi botanik özellikleri .....                            | 26           |
| 2.4.5. <i>Tragopogon</i> türlerinin geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı.....   | 27           |
| 2.4.6. <i>Tragopogon</i> türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları ..... | 28           |
| 3. MATERİYAL VE METOT .....                                                            | 31           |
| 3.1. Bitki Örneklerinin Toplanması ve Teşhisi .....                                    | 31           |
| 3.2. Bitki Örneklerinin Ekstraksiyonu .....                                            | 31           |
| 3.3. Fenolik Bileşiklerin Tayini .....                                                 | 33           |
| 3.4. Biyolojik Aktivite Analizleri.....                                                | 34           |
| 3.4.1 Toplam fenolik içerik (TPC) analizi .....                                        | 34           |
| 3.4.2. DPPH• radikali süpürücü aktivite analizi.....                                   | 34           |
| 3.4.3. Demir (III) indirgeme antioksidan güç (FRAP) analizi .....                      | 35           |
| 3.4.4. Minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinin saptanması.....              | 35           |
| 3.5. Diyabet Modelinin Oluşturulması.....                                              | 36           |
| 3.6. Yara Modelinin Oluşturulması.....                                                 | 36           |
| 3.7. Deney Gruplarının Dizaynı .....                                                   | 37           |
| 3.8. Tedavi.....                                                                       | 38           |
| 3.9. Morfolojik İnceleme ve Yara Dokularının Alınması .....                            | 38           |
| 3.10. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini.....                                          | 39           |
| 3.10.1. Dokuda NOx tayini .....                                                        | 39           |
| 3.10.2. Dokuda TBARS tayini.....                                                       | 39           |

|                                                                                 | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 3.10.3. Dokuda GSH tayini .....                                                 | 40           |
| 3.10.4. Dokuda kollajen tayini .....                                            | 40           |
| 3.11. İstatiksel İnceleme.....                                                  | 40           |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                         | <b>41</b>    |
| 4.1. RP-HPLC-UV Kromatografik Yöntem ile Tespit Edilen Fenolik Bileşikler ..... | 41           |
| 4.2. Biyolojik Aktivite Analizleri.....                                         | 43           |
| 4.2.1. Toplam fenolik içerik (TPC).....                                         | 43           |
| 4.2.2. DPPH• radikali süpürücü aktivite değerleri .....                         | 44           |
| 4.2.3. Demir (III) indirgeme antioksidan güç (FRAP) değerleri.....              | 44           |
| 4.2.4.Minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri.....                      | 45           |
| 4.3. Morfolojik İnceleme Sonuçları .....                                        | 45           |
| 4.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayin Sonuçları .....                          | 48           |
| 4.4.1. Yara dokusu NOx düzeyleri.....                                           | 48           |
| 4.4.2. Yara dokusu TBARs düzeyleri .....                                        | 49           |
| 4.4.3. Yara dokusu GSH düzeyleri .....                                          | 50           |
| 4.4.4. Yara dokusu kollajen düzeyleri .....                                     | 51           |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                         | <b>53</b>    |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                               | <b>59</b>    |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                           | <b>61</b>    |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                                            | <b>75</b>    |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                                                               | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. Başlıca reaktif oksijen türleri .....                                                                                    | 16    |
| Çizelge 3.1. Bitki örneklerinin toplanması ve teşhisi.....                                                                            | 28    |
| Çizelge 3.2. RP-HPLC-UV gradient programı .....                                                                                       | 30    |
| Çizelge 3.3. Antimikrobiyal aktivite analizi için kullanılan bakteri ve mantar suşları...                                             | 32    |
| Çizelge 4.1. Bitki ekstraktlarına ait antimikrobiyal aktivite sonuçları .....                                                         | 44    |
| Çizelge 4.2. <i>P. erecta</i> ve <i>T. dshimilensis</i> ekstraktlarının yara iyileşmesi üzerine etkileri.....                         | 46    |
| Çizelge 4.3. <i>P. erecta</i> ve <i>T. dshimilensis</i> ekstraktlarının yara dokusundaki oksidatif parametreler üzerine etkileri..... | 47    |
| Çizelge 4.4. <i>P. erecta</i> ve <i>T. dshimilensis</i> ekstraktlarının yara dokusu kollajen düzeyleri üzerine etkileri.....          | 52    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                                                      | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Derinin katmanları .....                                                                                        | 4     |
| Şekil 2.2. Epidermisin tabakaları .....                                                                                    | 5     |
| Şekil 2.3. Dermisin tabakaları.....                                                                                        | 6     |
| Şekil 2.4. Yara iyileşmesinin fazları .....                                                                                | 9     |
| Şekil 2.5. Yara iyileşmesi tipleri.....                                                                                    | 12    |
| Şekil 2.6. Diyabetin yara iyileşmesi sürecine .....                                                                        | 16    |
| Şekil 2.7. Bazı reaktif oksijen türlerinin oluşumu, detoksifiyesi ve etkileri.....                                         | 19    |
| Şekil 2.8. Antioksidanlar.....                                                                                             | 20    |
| Şekil 4.1. Standart fenolik bileşiklere ait kromatogram .....                                                              | 39    |
| Şekil 4.2. <i>P. erecta</i> metanolik ekstraktına ait kromatogram.....                                                     | 40    |
| Şekil 4.3. <i>T. dshimilensis</i> metanolik ekstraktına ait kromatogram .....                                              | 41    |
| Şekil 4.4. <i>P. erecta</i> ve <i>T. dshimilensis</i> ekstraktlarına ait antioksidan aktivite analizlerinin sonuçları..... | 42    |
| Şekil 4.5. Günlere bağlı olarak değişen yara alanları .....                                                                | 45    |
| Şekil 4.6. Yara dokusu TBARs düzeyleri.....                                                                                | 48    |
| Şekil 4.7. Yara dokusu NOx düzeyleri .....                                                                                 | 49    |
| Şekil 4.8. Yara dokusu GSH düzeyleri .....                                                                                 | 50    |
| Şekil 4.9. Yara dokusu kollajen düzeyleri .....                                                                            | 51    |

**RESİMLERİN LİSTESİ**

| <b>Resim</b>                                                                                                               | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Resim 2.1. Kullanılan bitkiler.....                                                                                        | 25           |
| Resim 3.1. Bitkilerin örneklerinin ekstraksiyon işlemleri .....                                                            | 29           |
| Resim 3.2. Yara modelinin oluşturulması.....                                                                               | 34           |
| Resim 4.1. <i>P. erecta</i> ve <i>T. dshimilensis</i> ekstraktlarının yara kontraksiyonu üzerine morfolojik etkileri ..... | 46           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| <b>Simgeler</b>                                  | <b>Açıklamalar</b> |
|--------------------------------------------------|--------------------|
| <b>cm</b>                                        | Santimetre         |
| <b>dk</b>                                        | Dakika             |
| <b>dL</b>                                        | Desilitre          |
| <b>Fe</b>                                        | Demir              |
| <b>FeCl<sub>3</sub></b>                          | Demir 3 klorür     |
| <b>FeSO<sub>4</sub></b>                          | Demir 2 sülfat     |
| <b>g</b>                                         | Gram               |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>                | Hidrojen peroksit  |
| <b>HOCl</b>                                      | Hipokloröz asit    |
| <b>KCl</b>                                       | Potasyum klorür    |
| <b>kg</b>                                        | Kilogram           |
| <b>L</b>                                         | Litre              |
| <b>mm</b>                                        | Milimetre          |
| <b>mL</b>                                        | Mililitre          |
| <b>mg</b>                                        | Miligram           |
| <b>µg</b>                                        | Mikrogram          |
| <b>µL</b>                                        | Mikrolitre         |
| <b>M</b>                                         | Molarite           |
| <b>nm</b>                                        | Nanometre          |
| <b>N</b>                                         | Normalite          |
| <b>•</b>                                         | Radikal            |
| <b>NaOH</b>                                      | Sodyum hidroksit   |
| <b>Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b> | Sodyum fosfat      |
| <b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>              | Sodyum karbonat    |
| <b>NaNO<sub>2</sub></b>                          | Sodyum nitrit      |
| <b>NO</b>                                        | Nitrik oksit       |
| <b>O<sub>2</sub></b>                             | Singlet oksijen    |

**Simgeler****Açıklamalar****O<sub>3</sub>**

Ozon

**OH**

Hidroksil

**ONOO**

Peroksinitrit

**VCl<sub>3</sub>**

Vanadyum klorür

**°C**

Santigrat derece

**Kısaltmalar****Açıklamalar****AGE**

İleri glikasyon son ürünleri

**ALT**

Alanin amino transferaz

**AST**

Aspartat amino transferaz

**BHT**

Bütillendirilmiş hidroksi tolüen

**CAT**

Katalaz

**COX**

Siklooksijenaz

**DM**

Diabetes mellitus

**DNA**

Deoksiribonükleik asit

**DPPH**

2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

**DTNB**

5,5 ditibios 2-nitrobenzoik asit

**ECM**

Ekstrasellüler matriks

**EPC**

Endotelial progenitör hücre

**FGF**

Fibroblast büyüme faktörü

**FRAP**

Demir (III) indirgeme antioksidan güç

**GSH**

Glutasyon

**GSH-Px**

Glutasyon peroksidaz

**GSSG**

Okside glutasyon

**HDL**

Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**HPLC**

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

**INT**

2-4-iodofenil-3-4-nitrofenil-5-fenil-tetrazolym-klorid

**IM**

İntramüsküler

**IP**

İntraperitoneal

**KGF**

Keratinosit büyüme faktörü

**LOD**

Lipoksijenaz

**Kısaltmalar****Açıklamalar****MDA**

Malondialdehit

**MIC**

Minimal inhibitör konsantrasyon

**mM**

Milimolar

**MMPs**

Matriks metalloproteinazları

**mRNA**

Mesajcı ribonükleik asit

**NADPH**

Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

**NOS**

Nitrik oksit sentaz

**NO<sub>x</sub>**

Nitrik oksit türevleri

**PDGF**

Trombosit kökenli büyüme faktörü

**ROT**

Reaktif oksijen türleri

**Rpm**

Dakikadaki devir sayısı

**SOD**

Süperoksit dismutaz

**STZ**

Streptozotosin

**TBA**

Tiyobarbitürik asit

**TBARs**

Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri

**TCA**

Trikloroasetik asit

**TEP**

1,1,3,3-tetraetoksipropan

**TGF- $\beta$** Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ **TPC**

Toplam fenolik içerik

**TPTZ**

2,4,6-tris-2-piridil-s-triazin

**VEGF**

Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**XOD**

Ksantin oksidaz

## 1. GİRİŞ

Canlıların yaşamı boyunca birçok nedene bağlı olarak (kesici-delici alet, ateşli silah, ısı, elektrik, ısırık vb.) alınan hasarlar sonucu vücudun çeşitli bölgelerinde yaralar oluşabilir. “Yara” kelimesi bir hasar sonucu doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Doğuştan gelen bir yetenek olan yara iyileşmesi süreci ise yaralanmayı takiben başlar ve büyüme faktörleri ve sitokinlerin kontrolünde devam eder. Çeşitli biyolojik ve fizyolojik olaylardan oluşan bu süreç genellikle iç içe geçmiş 3 aşama altında incelenir: inflamatuvar faz, proliferasyon fazı ve olgunlaşma (yeniden şekillenme) fazı [1–3].

Yaralamanın ardından başlayan inflamatuvar fazda hemostaz ve inflamasyon olayları meydana gelir. Pıhtı oluşumu ile kanama durmaya başlar ve geçici matriks oluşumu gerçekleşir [4]. Aktif trombositlerden iyileşme sürecini yöneten çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin salgılanır [5, 6]. Yara bölgesine gelen nötrofil ve makrofajlar ise ölü dokuları, bakterileri ve yabancı cisimleri fagosit ederler [5]. Fibroblastların yara bölgesine göçü, çoğalması [7] ve endotelial hücrelerden yeni damarların oluşması (anjiyogenez) sonucu granülasyon doku meydana gelir [4, 8]. Eş zamanlı olarak da yara kenarlarında epitelizasyonun başlaması ile yaranın üzeri kapanmaya başlar [7]. Olgunlaşma fazı yara iyileşmesinin son fazı olup, yaklaşık olarak yaralanmayı takiben 2-3 hafta sonra başlar. Bu fazda granülasyon dokunun yerini olgun skar dokusu alır. Fibroblast, makrofaj ve kan damarı yoğunluğu azalırken kollajenin yapısı değişir [7, 9].

Diyabet, enfeksiyon, yaşlanma, oksidatif stres vb. birçok lokal ve sistemik faktör yara iyileşmesi üzerine etki ederek süreci geciktirebilir veya engelleyebilir [10]. Serbest radikaller (Reaktif oksijen türleri, ROT) lipidler, proteinler ve DNA üzerine etki ederek hücresel hasara yol açabilir. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durumun pek çok hastalığın etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir [11–13]. Dolayısıyla yara iyileşmesi esnasındaki oksidatif değişimler iyileşme sürecini olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir.

Diyabet (Diabetes mellitus, DM) dünya çapında yüz milyonlarca insanı etkileyen metabolik bir hastalıktır [10]. Başta kan damarları ve sinirler olmak üzere çoğu vücut sistemlerini ciddi biçimde hasara uğratar [14]. Diyabette şu an için tam bir iyileşme

olmadığını da göz önüne alırsak, diyabetlilerin düşen yaşam kalitesini yükseltmek için diyabetin neden olduğu komplikasyonların en etkili şekilde tedavi edilmesi önemlidir. İyileşmeyen veya geç iyileşen yaralar diyabet hastalarının yaşam kalitesini düşüren önemli faktörlerden biridir. Sorunun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekte birlikte nöropati, periferik damar hastalıkları, anormal hücrel aktiviteler, enfeksiyon, bozulan oksidatif denge, büyüme faktörleri yapım ve yıkımındaki düzensizlikler gibi nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir [15–17].

Bu tür durumlarda iyileşmeyi geliştirmek veya hızlandırmak için eksojen olarak bazı kimyasallar veya materyaller yara bölgesine uygulanmaktadır. Bu tedavi edici ürünler, yapılan araştırmalar sonucu laboratuvar ortamında üretilen sentetik maddeler olabileceği gibi, geçmişten-günümüze bu amaçla kullanılan folklorik bitkiler de olabilir.

Doğa binlerce yıldır tıbbi tedaviler için bir kaynak konumundadır. Doğal tedaviler iyileşmeyi ve doku rejenerasyonunu uyarırken minimal seviyede yan etki gösterirler. Bu nedenle son yıllarda yara tedavisinde bitkilerin kullanımı ve tıbbi bitkiler alanındaki araştırmalara ilgi gittikçe artmaktadır [18].

*Rosaceae* (gülğiller) familyasında yer alan *Potentilla* L. cinsi (beşparmak otu), özellikle Kuzey Yarımkürede yayılış gösteren büyük bir cins olup, Ülkemizde ise yaklaşık 60 türü bulunmaktadır. Çiçekleri sarı, kırmızı, turuncu renkte olabilen bu cinsten çiçekler yaz başında açıp sonbahar ortalarına kadar açık kalır [19]. *Tragopogon* L. cinsi (yemlik) ise *Asteraceae* (papatyagiller) familyasında yer almaktadır. Bir, iki veya çok yıllık otsu bitkiler olan bu cinsinin üyeleri genel olarak süt salgısı içermekte ve step benzeri ve yarı kurak alanlarda yayılış göstermektedir [20]. Ülkemizde ve dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan etnobotanik araştırmalarda *Potentilla* ve *Tragopogon* türlerinin folklorik olarak pek çok hastalığın tedavisinde veya hastalığın semptomlarının hafifletilmesinde kullanıldığı rapor edilmiştir. *Potentilla* cinsinin üyeleri genellikle yara, yanık, kanama, ülser, enfeksiyon, mide ve sindirim rahatsızlıklarını geleneksel olarak tedavi etmek amacıyla kullanılırken [21–24], *Tragopogon* cinsi üyelerinin mide ve bağırsak rahatsızlıkları, yara, ülser ve kabızlık tedavisinde tercih edildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [25–29].

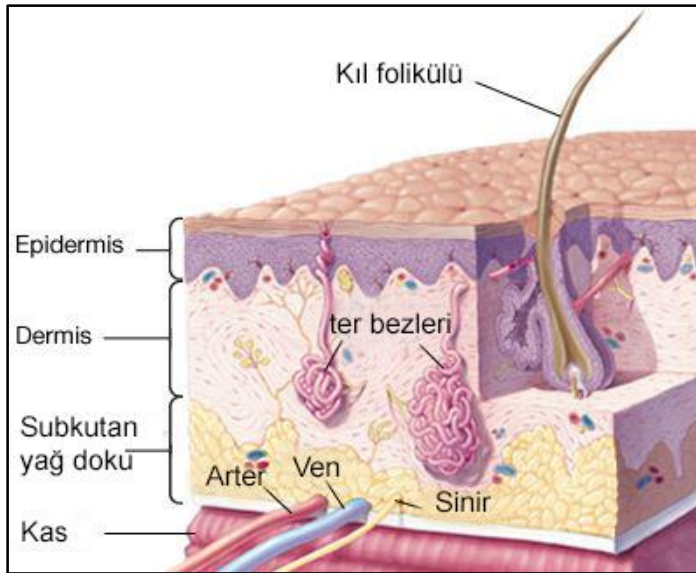
Çalışmamızda etnobotanik araştırmalarda yara tedavisinde etkili cinsler olduğu bildirilen *Potentilla* ve *Tragopogon* cinslerine ait *P. erecta* (kurtpençesi) ve *T. dshimilensis* (cimil porini) bitki türlerinin STZ ile indüklemiş diyabetik ratlardaki yara iyileşmesi ve oksidatif parametreler üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Ayrıca, kullanılan bitki ekstraktlarının bahsedilen etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemli olması sebebiyle fenolik bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri (antioksidan ve antimikrobiyal etkileri) *in vitro* olarak belirlenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Derinin Temel Yapısı

Deri, vücudun en büyük organı olup temel fonksiyonu vücudu dış etkenlerden korumaktır. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 16'sını oluşturan deri aynı zamanda vücudun en ağır ve en geniş organı olma özelliğine de sahiptir. Derinin tüm tabakaları ektoderm veya mezoderm orijinlidir [30]. Deri anatomik olarak temelde epidermis, dermis ve subkutan yağ doku tabakalarından oluşur (Şekil 2.1). Bu tabakaların haricinde ter bezleri, kan damarları, sinirler, yağ doku, tırnaklar ve kıl folikülleri de derinin yapısında yer alır [31].



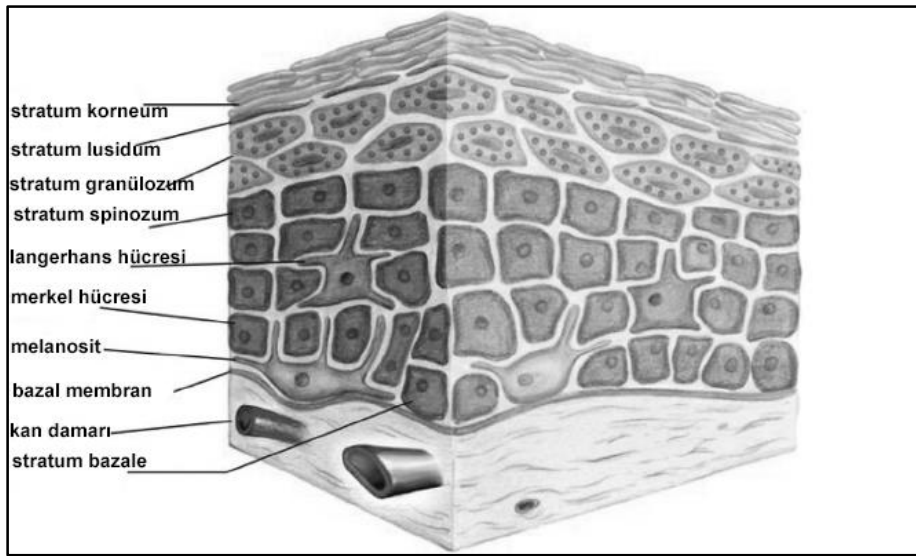
Şekil 2.1. Derinin katmanları [32]

#### 2.1.1. Epidermis

Derinin görünen kısmı olan epidermis başlıca keratinosit hücrelerinden oluşur. Ektoderm kaynaklı bir katman olup fetal yaşamın ilk haftalarında gelişir. Kalınlığı ortalama 0,1 mm' dir. Epidermisin keratinositlerin farklılaşması ile oluştuğu düşünülen 5 tabakası mevcuttur [30] (Şekil 2.2).

1. Stratum bazale: Mitotik faaliyet gösterme özelliğine sahip vertikal dizilimli tek sıralı hücrelerden oluşur. Bu hücreler arasında nöral krest kökenli melanositler bulunur. Bazal tabakanın da altında, epidermis ve dermisi ayıran bazal membran ismi verilen fibröz bir membran vardır.

2. Stratum spinozum (malpighi): 6-7 sıra çok köşeli, desmozom ismi verilen hücreler arası yapışmayı ve bağlantıyı sağlayan plaklar aracılığıyla birbirine bağlı keratinositlerden oluşur. Antijen sunumunda görevli langerhans hücreleri de bu tabakada içerisinde yer alır.
3. Stratum granülozum: Keratohiyalin granülleri içerir.
4. Stratum lusidum: Sadece el içi ve ayak tabanında bulunur.
5. Stratum korneum: Canlı olmayan, derinin en üst tabakasıdır. Tümüyle keratinleşmiş, nukleuslarını kaybederek lameller halini almış keratinositlerden oluşturur [30].



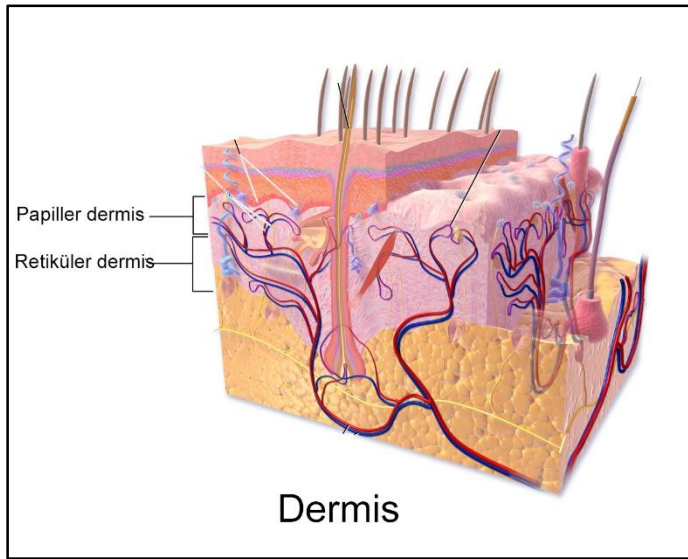
Şekil 2.2. Epiderminin tabakaları [33]

Erişkin epiderminde keratinositler dışında melanosit, langerhans hücresi ve merkel hücreleri de bulunur. Keratinositler epidermisdeki hücrelerin % 80-95'ini oluşturan ektodermal orijinli hücrelerdir. Keratinositler aynı zamanda saç ve tırnakların yapısal proteini de olan keratin üretiminden sorumludur. Melanositler, melanozom denilen melanin yüklü organelleri yapan ve salgılayan dendritik hücrelerdir. Deri rengini melanozomların sayısı ve çapı belirler. Koyu renkli kişilerde ve uzun süreli güneşe maruz kalanlarda melanositler daha büyük çapta melanozom üretir. Langerhans hücreleri kemik iliğinden köken alır. Antijenlerin duyarlanmış T-lenfositlere sunumundan sorumludurlar. Merkel hücreleri ise özelleşmiş epitelyal hücreler olup, duysal ve nöroendokrin fonksiyonları bulunmaktadır. Dokunmaya yüksek derecede duyarlı bölgelerde yerleşme eğiliminde olup özellikle uçlardaki kılsız deride ve ayrıca kıl folikülleriyle ilişkili olmak üzere, epiderminin bazal tabakasında bulunurlar [30].

### 2.1.2. Dermis

Epiderminin destekleyici tabakası olan dermis, başlıca fibröz kısım (kollajen ve elastin) ile birlikte temel maddeden oluşur. Sinirler haricinde mezoderm kökenlidir. Epidermis içine papillalar şeklinde uzanan komşu üst kısmına papiller dermis, subkutan dokuya komşu alt kısmına ise retiküler dermis denir [30] (Şekil 2.3).

1. Papiller dermis: Epiderminin hemen altında yer alır. Papiller uzantılar yaparak epiderminin girintileri ile sıkı bir bağlantı yapar. Papillalarda terminal kapiller ve sinir sonlanmaları bulunur. Kollajen lifler vertikal doğrultuda ve gevşek demetler halinde uzanır.
2. Retiküler dermis: Subkutisin üzerinde yer alır. Kollajen lifler horizontal uzanır. Elastik lifler bunlara paralel uzanır ve bu tabakada daha yoğundur [30].



Şekil 2.3. Dermisin tabakaları [34]

### 2.1.3. Subkutan yağ dokusu, kan damarları ve sinirler

Subkutan yağ dokusu fibröz septumlar ile bölünmüştür. Isı yalıtımı görevinin yanında, besin deposu görevi de bulunmaktadır [30].

Derinin subkutan yağ dokusundan gelen zengin bir damar ağı bulunmaktadır. İki vasküler ağ oluşumu saptanır. Bunlardan biri epidermis ve dermisin arasında ve subkutan yağ dokusunda bulunan derin vasküler ağ, diğeri ise retiküler dermisin yüzeyinde bulunup

papiller dermisi besleyen ve kapiller halka sisteminden oluşan yüzeysel vasküler ağıdır. İki pleksus aradaki epidermise dik damarlar sayesinde birbiriyle bağlantıda olup, anastomozlar sıklıdır. Lenfatikler de kan damarları boyunca yer alır [30].

Somatik sinir sistemi ağrı, ısı, dokunma, basınç gibi uyarıları iletir. Pacini cisimcikleri derin duyunun ve olasılıkla titreşimin algılanmasından sorumludur. Palmopantar bölge, parmakların dorsal yüzlerinde ve genital organların civarında bulunurlar. Meissner korpüskülleri ise dokunmanın algılanmasını sağlarlar. Başlıca el ve ayaklar ile önkol önyüzdeki dermal papillalarda bulunurlar. Otonom sinir sistemi ise vasküler tonusun, pilomotor yanıt ve terlemenin düzenlenmesinden sorumludur [30].

## **2.2. Yara ve Yara İyileşmesi**

Yara, doku bütünlüğünün anatomik ve fonksiyonel olarak yıkımı olarak tanımlanır ve fiziksel, kimyasal veya termal hasarlar sonucu oluşabilir [5]. Yara iyileşmesi süreci ise yaralanmayı takiben başlar ve doğuştan gelen bir yetenektir [4]. Normal iyileşme sürecindeki hatalar sonucu akut ve kronik yaralarda iyileşme süreci gecikebilir. Tahminlere göre günümüzde yaklaşık 6 milyon insan dünya çapında kronik yaralardan dolayı acı çekmektedir. Ayrıca iyileşmeyen veya kronik yaralar anormal sağlık harcamalarına neden olmaktadır [5, 35, 36].

### **2.2.1. Yara tipleri**

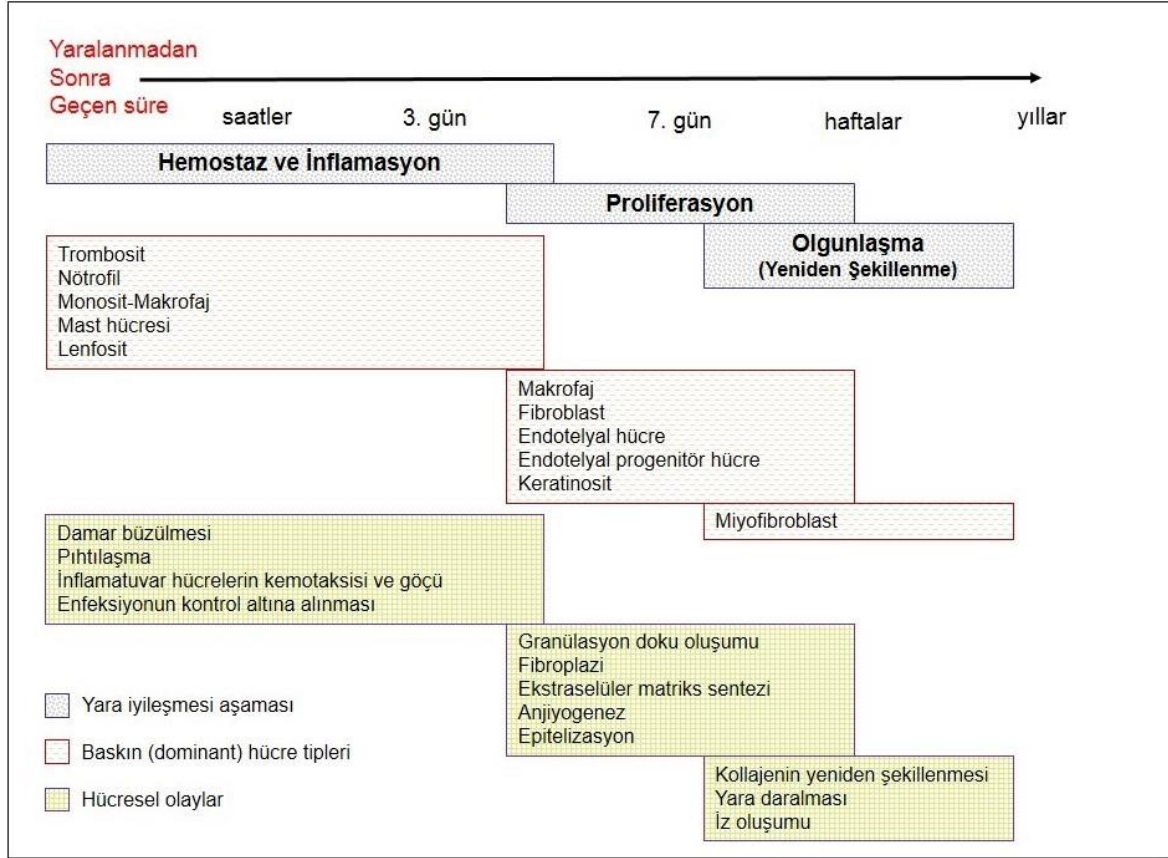
Yaralar başlıca aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir [37, 38]:

1. Mekanik travmalara bağlı yaralar
  - a) Künt travmatik yaralar
    - Abrazyon
    - Bere
    - Laserasyon
    - Kemik kırıkları
  - b) Kesici-delici-ezici alet yaraları
  - c) Ateşli silah yaraları
2. Fiziksel travmalara bağlı yaralar
  - a) Isı yaraları
  - b) Işık yaraları
  - c) Elektrik yaraları
  - d) Basınç yaraları

3. Kimyasal travmalara bağlı yaralar
  - a) Asit
  - b) Baz
4. Biyolojik etmenlere bağlı yaralar
  - a) Hayvan ısırık yaraları
  - b) Böcek sokmalarına bağlı yaralar
  - c) Toksinler
5. İyileşme süresine bağlı yaralar
  - a) Akut yaralar
  - b) Kronik yaralar
6. Vasküler kaynaklı yaralar
  - a) Arteriyel dolaşım bozukluğu yaraları
  - b) Venöz dolaşım bozukluğu yaraları
7. Hastalıklar sırasında ortaya çıkan yaralar
  - a) Metabolik hastalıklar
  - b) Hematolojik
  - c) Malign hastalıklar
  - d) Enfeksiyon hastalıkları

#### **2.2.2. Yara iyileşmesi fazları**

Yara iyileşmesi süreci inflamatuvar faz, proliferasyon fazı ve olgunlaşma (yeniden şekillenme) fazı olmak üzere genellikle 3 kısım altında incelenir (Şekil 2.4). Bu fazlar, özellikle de inflamatuvar ve proliferasyon fazları, oldukça iç içe geçmiş durumdadır. İyileşme süreci çeşitli içsel ve dışsal etkilere bağlı olduğu için sabit bir şekilde ilerlemez [1, 4].



Şekil 2.4. Yara iyileşmesinin fazları [7]

### İnflamatuvar faz

Yaralanmayı takiben başlayan bu faz genellikle yaralanmadan sonraki 4. güne kadar devam eder. Bu fazda sıklıkla ağrı, sızı hissedilirken karakteristik olarak hemostaz ve inflamasyon olayları meydana gelir. Tarihte bu süreç “rubor et tumor cum calore et dolore” yani ateş ve ağrının eşlik ettiği kızarıklık ve şişkinlik şeklinde tanımlanmıştır. Bu aşamada trombositler önemli bir rol oynar [4, 7]. Dolaşımdaki trombositler hasarlı dokudaki kollajene maruz kalarak aktif hale gelir, kümeleşir ve hasarlı endotele yapışırlar. Pıhtılaşma (koagülasyon) sürecinin başlaması ile fibrinojen fibrine dönüştürülür ve geçici ekstraselüler matriks (ECM) oluşur. Aktif trombositler trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) [5, 6] gibi yara iyileşmesini geliştiren faktörler salgılayarak nötrofil ve monositlerin göçünü ve yapışkanlığını sağlarlar. Hasarlı dokunun etrafındaki vasküler endotelial dokunun adezyon molekülleri nötrofillerin endotele yapışmasını sağlar [7]. Çevre dokulardan gelen nötrofiller doku kalıntılarını ve mikroorganizmaları fagosite ederek enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluştururlar.

Daha sonra makrofajlar bu görevi devralır ve endotelyal ve düz kas hücrelerinin çoğalması için kolaylık sağlarlar [5].

### Proliferasyon fazı

İkinci faz olan proliferasyon fazı yaklaşık 3-4 gün sonra başlar ve granülasyon doku oluşumu (fibroplazi+anjiyogenez) ve epitelizasyon ile karakterizedir [4, 39]. Makrofajlar aracılığıyla salınan büyüme faktörleri tarafından aktive edilen fibroblastlar yara bölgesine göç ederler ve geçici matriksi iskele gibi kullanırlar. Çoğalmaya ve kollajen ve diğer ECM bileşenlerini üretmeye başlarlar (fibroplazi) [7]. Yeni oluşan kollajen fibrillerinin sentezi 5 ve 7. günler arasında maksimum düzeye çıkar. Ancak bunlar düzensiz ve gerilme kuvveti açısından zayıftır [39, 40]. Fibroblastların çoğalması sürecini yeni damarların oluşumu (anjiyogenez) olayı izler. Mevcut kapiller ağdan yeni kan damarlarının oluşumu için oksijen ve besin gereklidir. Bu sayede hücre çoğalması (proliferasyon) hızlanır ve yara iyileşir. Yeni damar oluşumu endotelyal progenitor hücrelerin (EPC) takviyesiyle gerçekleşir [8]. Anjiyogenez PDGF, FGF-2 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi pro-anjiyogenik faktörlere bağlı dinamik ve düzenli bir süreçtir. 3 ve 7. günler arasında yeni damar oluşumu belirginleşir. Fazın sonlarına doğru damar yoğunluğu azalır [7]. Granülasyon doku yeni kapiller ve yeni bağ dokudan oluşur ve en sık sekonder yaralarda görülür [40]. Granülasyon doku oluşumuna eş zamanlı olarak keratinositler yara kenarlarından yeni matrikse doğru göç ederler ve epitelizasyonu başlatırlar. Bu yapı granülasyon dokuyu örter ve yarayı kapatır. Epidermisten çeşitli büyüme faktörleri (EGF, keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve FGF-2 vb.) salınır ve epitelyal çoğalmayı uyarır [7, 9].

### Olgunlaşma fazı

İyileşmenin son fazı olan olgunlaşma fazı yaklaşık olarak yaralanmayı takiben 2-3 hafta sonra başlar. Bu fazda granülasyon doku yerini olgun skar dokuya bırakır. Fibroblast, makrofaj ve kan damarı yoğunluğu azalır ve kollajenin yapısı değişir. Bu fazda hem eski kollajen yıkımı hem de yeni kollajen sentezi matriks metalloproteinazlarının (MMPs) aracılığıyla devam eder [7, 9, 41]. Yeni sentezlenen kollajen fibrilleri çapraz bağlı düzen alarak doku gerilme kuvvetini arttırlar. Miyofibroblastlar ise yara daralmasını (kontraksiyon) sağlayarak yara boyutunu azaltırlar [7, 42].

### 2.2.3. Yara iyileşmesi tipleri

Başlıca 3 tip yara iyileşmesi vardır (Şekil 2.5):

#### Primer yara iyileşmesi

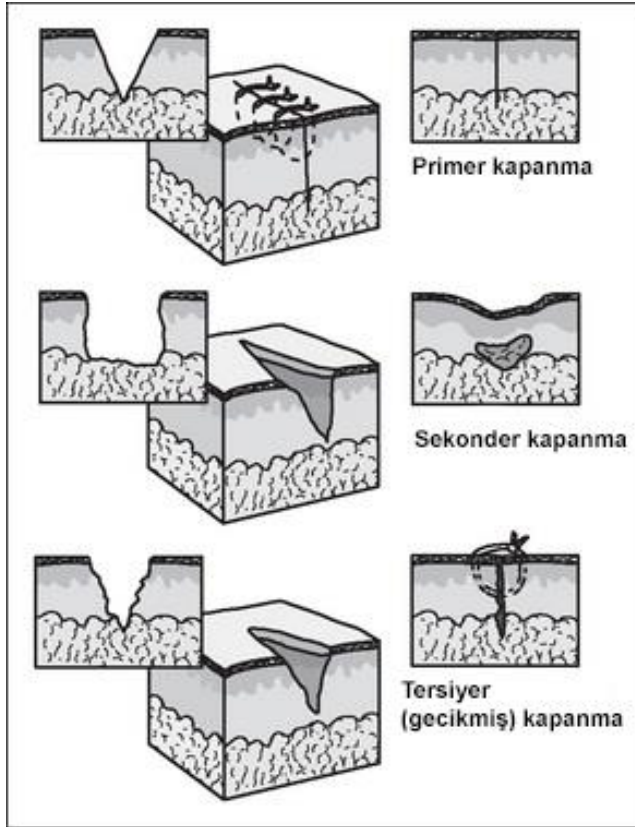
Bütünlüğü bozulan dokunun dudaklarının dikiş veya stapler ile kapatılması esasına dayanan iyileşme tipidir. Kollajenin ve matriks proteinlerinin sentezi, depolanması kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder. İyileşme minimum düzeyde ödem ve ince bir skar doku ile tamamlanır. Enfeksiyon görülmez. İyileşme ertesinde yara, yaralanmadan önceki gücünün % 85-90' ını geri kazanır. Primer yara iyileşmesi en çok tercih edilen iyileşme tipidir [43].

#### Sekonder yara iyileşmesi

Tam katmanlı yara özellikle doku defektli durumlarda açık bırakılarak, granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu ile iyileşme sağlanır. Bu yaralara suture konulmaz. Primer iyileşmedeki olaylar görülür ancak bazı önemli farklar vardır. Granülasyon dokusu yeni damarlar, çoğalmış fibroblastlar, kollajen, proteoglikan fibronektin ve laminin içerir. Sekonder iyileşmede önemli olan epitelizasyonun bütünlüğü sağlayacak şekilde tamamlanmasıdır. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir ve gelişmesi 4-8 haftayı alabilir [43].

#### Gecikmiş primer yara iyileşmesi

Geniş doku yaralanmalarında, yabancı cisimle temas sonucu ciddi bakteri kontaminasyonu oluşan yaralarda, yara enfeksiyonunu engellemek amacıyla yara birkaç gün sonra kapatılır. Yara iyileşmesinin normal fazları yaşanır. Yara birkaç gün açık bırakılarak enfeksiyon riski azaltılmış olur. Tersiyer iyileşmede denir [43].



Şekil 2.5. Yara iyileşmesi tipleri [44]

#### 2.2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesi çok sayıda iç ve dış faktörden etkilenebilir. Genel anlamda bunlar lokal ve sistemik faktörler şeklinde sınıflandırılmıştır. Lokal faktörler yara karakteristiklerini direkt olarak bizzat etkilerken, sistemik faktörler ise bireyin iyileşme kabiliyetini genel sağlık veya hastalık durumuna göre etkiler [10].

##### Lokal faktörler

##### *Desikasyon*

Nemli bir ortam, yaraların kuru ortamdaki daha hızlı ve daha az ağrılı bir şekilde iyileşmesine imkan verir. Kuru ortamlarda hücreler genellikle dehidratasyona uğrar ve ölürlür. Bu durum, yara alanının üzerinde bir kabuk oluşturarak iyileşmeyi engeller [45].

### *Enfeksiyon*

Yara enfeksiyonu konakçının tepkisine yol açacak şekilde dokudaki bakteri veya diğer organizmaların sayısının artması şeklinde tanımlanabilir. Deri hasar aldıktan sonra, normalde cilt yüzeyinde ve dış ortamda bulunan mikroorganizmalar alt dokulara geçerler. Bu durum yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir [10, 46].

### *Oksidasyon*

Oksijen enerji üretimi açısından hücre metabolizması ve dolayısıyla da yara iyileşmesi için oldukça önemlidir [10]. Bölüm 2.2.5’ de bu konudan daha detaylı olarak bahsedilecektir.

### Sistemik faktörler

#### *Yaşlanma*

Artan yaş yara iyileşmesini geciktiren önemli faktörlerden biridir. Bozulan inflamatuvar faz (inflamatuvar hücrelerin yaraya göç etmesi, kemokin üretimi ve fagositik aktivitedeki sorunlar), kollajen sentezi, anjiyogenez ve epitelizasyonun gecikmesi, büyüme faktörlerinin salgılanmasındaki azalma gibi sebeplerle iyileşme gecikebilir ve yaşlı nüfus için önemli bir sorun haline gelebilir [10, 47–49].

#### *Stres*

Stres insan sağlığı ve sosyal yaşam üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Çoğu hastalık (kardiyo-vasküler hastalıklar, kanser vb.) stres ile ilişkilidir. Çeşitli insan ve hayvan temelli çalışmalarda psikolojik stresin yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olduğu bildirilmiştir [10, 50, 51].

#### *Diyabet*

Kandaki glikoz seviyesinin artması olarak ifade edilen diyabet yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Bölüm 2.2.6’ da bu konudan daha detaylı olarak bahsedilecektir.

### 2.2.5. Yara iyileşmesi, oksijen ve reaktif oksijen türleri

Yaranın iyileşmesi (yeni hücre oluşumu ve dokuların büyümesi) için yara bölgesinin yeterli oksijenle beslenmesi gereklidir [52]. Oksijen dokunun yenilenmesi için gerekli enerjiyi sağlar [53] ve bakterilerin ortadan kaldırılmasında, kollajen sentezinde, anjiyogeneze ve epitelizasyon olaylarında destekleyici rol oynar.

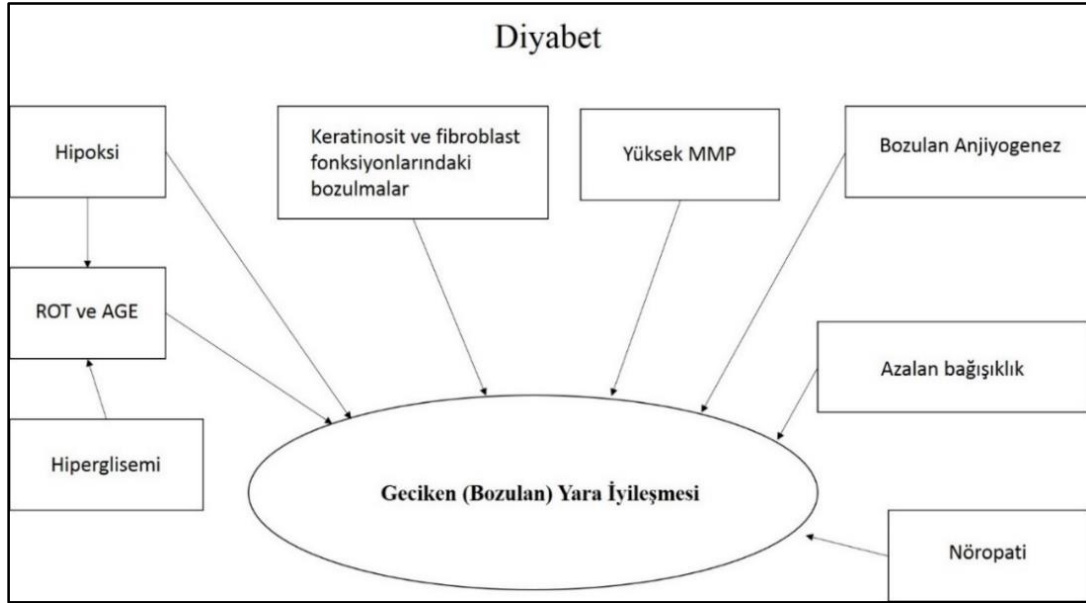
Hücreler normal metabolik süreçte olduğu gibi yara iyileşmesi esnasında da oksijen kaynaklı serbest radikaller (reaktif oksijen türleri, ROT) üretirler [54]. ROT düşük seviyelerde hücre içi sinyal iletiminde ikincil mesajcı olarak görev alır [53, 55]. Örneğin  $H_2O_2$  düşük seviyede anjiyogeneze için önemlidir [55, 56]. İyileşmenin ilk fazı olan inflamatuvar fazda nötrofil ve makrofajlar fagositoz ile doku artıklarını ve bakterileri ortadan kaldırırken NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla yüksek miktarda oldukça reaktif olan süperoksit ( $O_2^{\bullet-}$ ) radikalini üretirler (solunumsal patlama) [55].  $O_2$  radikali spontan veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla distumasyona uğrayarak  $H_2O_2$  ye dönüşür.  $H_2O_2$  radikal olmamasına rağmen demir iyonlarının varlığında OH radikalini ( $OH^{\bullet}$ ) oluşturabilir (fenton reaksiyonu). Ayrıca nötrofil ve makrofajlar miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla  $H_2O_2$  ile klor iyonlarını katalizleyerek oldukça reaktif olan hipoklorik asit ( $HOCl$ ) meydana getirirler [55]. Aşırı ROT üretimi veya bunların detoksifikasyonundaki sorunlar (oksidatif stres) ise hücrel hasara (lipid, protein veya DNA hasarı) ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir [53, 54, 57]. Serbest radikaller ve antioksidan sistemlerden Bölüm 2.3' de daha detaylı olarak bahsedilecektir.

### 2.2.6. Yara iyileşmesi ve diyabet

Diyabet, pankreas tarafından üretilen insülinin salgılanması ve/veya etkisindeki değişikliklerden kaynaklanan ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir dizi metabolik hastalıklardan oluşur [14, 15]. Yara iyileşmesinin gecikmesi ve kronik yaralar diyabetin önemli komplikasyonlarından olup, günümüzde ciddi tedavi problemi ve ekonomik sorunlar oluşturmaktadır [15]. İyileşmeyen veya geç iyileşen yaralar diyabet hastalarının yaşam kalitesini düşüren önemli faktörlerden biridir. Sorunun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekte birlikte nöropati, periferik damar hastalıkları, anormal hücrel aktiviteler, enfeksiyon, bozulan oksidatif denge, büyüme faktörlerinin

yapım ve yıkımındaki düzensizlikler gibi nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2.6) [15–17].

Hiperglisemi, kollajen ve diğer proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonuna ve ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products, AGE) oluşumuna neden olabilir. Oluşan bu son ürünler diyabetlilerde ekstrasellüler matriksin çözünürlüğünü azaltırken, inflamatuvar değişiklikleri sürdürürler [7]. Ayrıca hiperglisemide antioksidan kapasiteyi aşan ROT üretimi oksidatif strese katkıda bulunabilir [10]. Diyabet düşük kalitede kronik bir inflamatuvar hali ve yara kapanmasına zarar veren uzatılmış bir inflamatuvar cevap ile karakterizedir [7]. Anjiyogenezin iyileşmeyen diyabetik yaralarda geciktiği belirlenmiştir. Diyabetlilerde EPC azalması diyabetik ayak ülseri riskini beraberinde getirmektedir. Hiperglisemi ve kronik inflamasyonun EPC'lerin fonksiyonlarını bozan ana sebepler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, diyabetik ayak ülserlerinde MMPs seviyeleri yüksektir. Kronik yara sıvısında MMP seviyeleri akut yaralara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu artan proteaz aktivitesi doku yıkımını destekler ve normal iyileşmesi sürecini engeller [10]. Diyabetlilerde mikro- ve makrovasküler hastalıklar sebebiyle yara bölgesine yetersiz oksijen ulaşması ve kötü doku perfüzyonu yara bölgesinde hipoksiye, dolayısıyla da iyileşme sürecinin gecikmesine neden olur [7]. Diyabetik nöropati yaygın bir rahatsızlıktır ve diyabetlilerde periferik sinir fonksiyonlarının bozulmasının (tutulumu) semptomları olarak tanımlanır [58]. Diyabetik nöropati azalan endotelial bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon ve sonucunda bozulan mikrosirkülasyon ile ilişkilidir [7]. Diyabetik yaralarda çeşitli düzensiz hücre fonksiyonları (kusurlu T-hücre bağışıklığı, lökosit kemotaksisi, fagositoz ve bakterisidal kapasitedeki kusurlar ve fibroblastlar ve epidermal hücrelerin işlev bozuklukları) bulunmaktadır. Bu kusurlar, diyabetlilerde yetersiz bakteriyel temizleme ve gecikmiş veya bozulmuş onarımdan sorumludur [10].



Şekil 2.6. Diyabetin yara iyileşmesi sürecine etkileri [10]

### 2.3. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikalleri dış orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküller yapılar olarak tanımlanır [12]. Serbest radikaller canlılar üzerinde olumlu ve olumsuz etkiler gösterebilir. Son yıllarda bu alana olan yoğun ilgi, serbest radikallerin rollerini daha iyi anlamamıza yardım etmiş ve bu maddelerin sebep olduğu doku hasarını sınırlandıran antioksidanların faydalarının anlaşılmasında büyük rol oynamıştır [59].

#### 2.3.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri

Biyolojik sistemlerde fotoliz, organik materyalin termal yıkımı, radyoliz, metal iyonlarının ve enzimlerin katalize ettiği redoks reaksiyonu gibi çeşitli reaksiyonlar sonucunda serbest radikaller oluşur [12]. Oksijen bir oksidan ajandır ve vücuttaki metabolizması sırasında oluşan ROT nedeniyle toksik etki gösterebilir (Çizelge 2.1) [11]. Moleküler oksijen paralel spin durumlu 2 eşleşmemiş elektrona sahiptir. Bu elektronlardan herhangi biri, bir orbitalden diğerine geçtiğinde veya farklı orbitallerde farklı yönde döndüğünde singlet oksijen oluşmaktadır. Orbitallerden birine veya ikisine ters dönüşlü bir veya ters dönüşlü iki elektron yerleştirilmesi ile radikal elde edilmektedir [60].

Çizelge 2.1. Başlıca reaktif oksijen türleri [61]

| Radikaller                        | Radikal olmayanlar             |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Süperoksit ( $O_2^{\bullet}$ )    | Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) |
| Hidroksil ( $OH^{\bullet}$ )      | Hipoklorik asit ( $HOCl$ )     |
| Peroksil ( $RO_2^{\bullet}$ )     | Ozon ( $O_3$ )                 |
| Alkoksil ( $RO^{\bullet}$ )       | Singlet oksijen                |
| Hidroperoksil ( $HOO^{\bullet}$ ) | Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )     |
| Nitrik oksit ( $NO$ )             | Nitroz asit ( $HNO_2$ )        |

Süperoksit ( $O_2^{\bullet}$ )

Moleküler oksijen bir elektron indirgendiğinde süperoksit radikali oluşur [61]. Süperoksit geçiş metal iyonlarının indirgeyicisidir ve  $H_2O_2$  kaynağıdır. Haber-Weiss reaksiyonu (Eş 2.1) sonucu,  $O_2^{\bullet}$  ve  $H_2O_2$ , demir varlığında etkileşime girerek oldukça reaktif olan  $OH^{\bullet}$  meydana getirir [62].

Hidroksil ( $OH^{\bullet}$ )

Hidroksil radikali, oksidatif strese en olası toksik reaktan olarak görünmektedir. Aşırı derecede reaktif olup sadece difüzyon ile sınırlandırılabilirdiğinden çok hızlı bir şekilde hem düşük, hem yüksek molekül ağırlıklı bileşikler hasara uğratabilir veya değiştirebilir [59].  $OH^{\bullet}$ , Haber-Weiss (Eş 2.1) ve Fenton (Eş 2.2) reaksiyonlarıyla oluşabildiği gibi, suyun X-ışını veya gama ışını gibi iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu da meydana gelebilir [11].

Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Hidrojen peroksit reaktif özellik göstermese de okside edici ajan olması nedeniyle oldukça önem taşır [59]. Moleküler oksijen iki elektron indirgendiğinde, süperoksit radikali bir elektron indirgendiğinde veya Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları sonucu oluşabilir (Eş 2.1-2.4) [61].



### Nitrik oksit (NO)

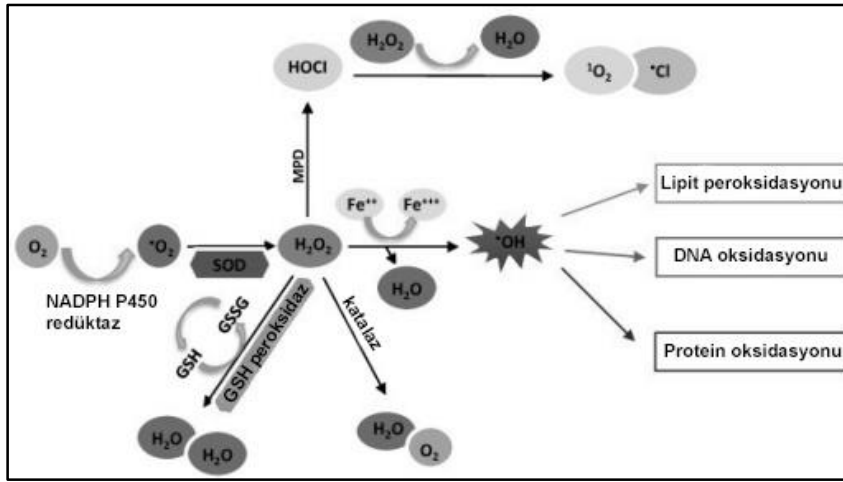
Nitrik oksit en önemli reaktif nitrojen çeşitleri arasında yer almaktadır. NO memeli hücrelerindeki endotel (damar iç yüzü), nöron, makrofaj gibi farklı hücrelerde L-arjinenin nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. NO kan damarlarını genişletirken, trombosit kümelenmesini engellemektedir. Nitrik oksit ve süperoksit radikalının reaksiyona girmesi sonucu kuvvetli bir oksidan olan peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) meydana gelir (Eş 2.5) [61].



Serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilmektedir. Serbest radikallerin başlıca endojen kaynakları arasında mitokondri, sitokrom P450 metabolizması ve peroksizomlar yer almaktadır. Süperoksit radikallerinin genellikle mitokondriyal veya mikrozomal elektron transferi sırasında meydana geldiği belirtilmektedir. Serbest radikaller ayrıca fagositoz, araşidonik asit metabolizması, bayanlarda ovulasyon ve üreme sırasında da ortaya çıkmaktadır. Ksantin oksidaz, triptofan dioksidad ve indol-amin dioksijenaz gibi az sayıdaki enzimin direk olarak serbest radikal meydana getirdiği belirlenmiştir. L-amino asit oksidaz ve monoamin oksidaz tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda ise radikal olmayan, ancak oksidan özellik gösteren hidrojen peroksit oluştuğu belirlenmiştir. Lipoksijenaz, siklooksijenaz, tirozin hidroksilaz, nitrik oksit sentetaz ve ribonükleoksit redüktaz enzimleri tarafından da serbest radikal oluşturulduğu bildirilmiştir [61].

Serbest radikaller hücrede başlıca DNA, lipid ve proteinler üzerine etki ederek hasara neden olmaktadır (Şekil 2.7) [12]. Poliansatüre yağ asitleri serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. Bu oksidatif hasara “lipit peroksidasyonu” adı verilir. Sonuçta membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir. Peroksidasyon, bir metilen grubundan bir H atomunu yeniden çıkartan herhangi bir serbest radikal türü ile başlayabilir. Oksijen bir peroksit radikali oluşturmak için karbon radikaline eklenir ve

sonuçta diğer bir lipid molekülünden bir H atomu çıkarır, lipid hidroperoksiti oluşturur. Böylece zincirleme reaksiyon başlar. Siklik peroksitler yeniden düzenleme ile endoperoksitlere, daha ileri oksidasyon ile de malondialdehit (MDA) dönüşebilirler. DNA’ da ise serbest radikal etkisi (özellikle hidroksil) sonucu sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu tespit edilmiştir. Sonuçta sitotoksisite, mutasyon ve malign değişimler meydana gelir. Serbest radikallerin proteinler üzerine etkisi sonucu ise fragmentasyon, çapraz bağlanma, agregasyon meydana gelir. Yine bu nedenlere bağlı olarak enzim inaktivasyonu veya aktivasyonu gerçekleşebilir [59].



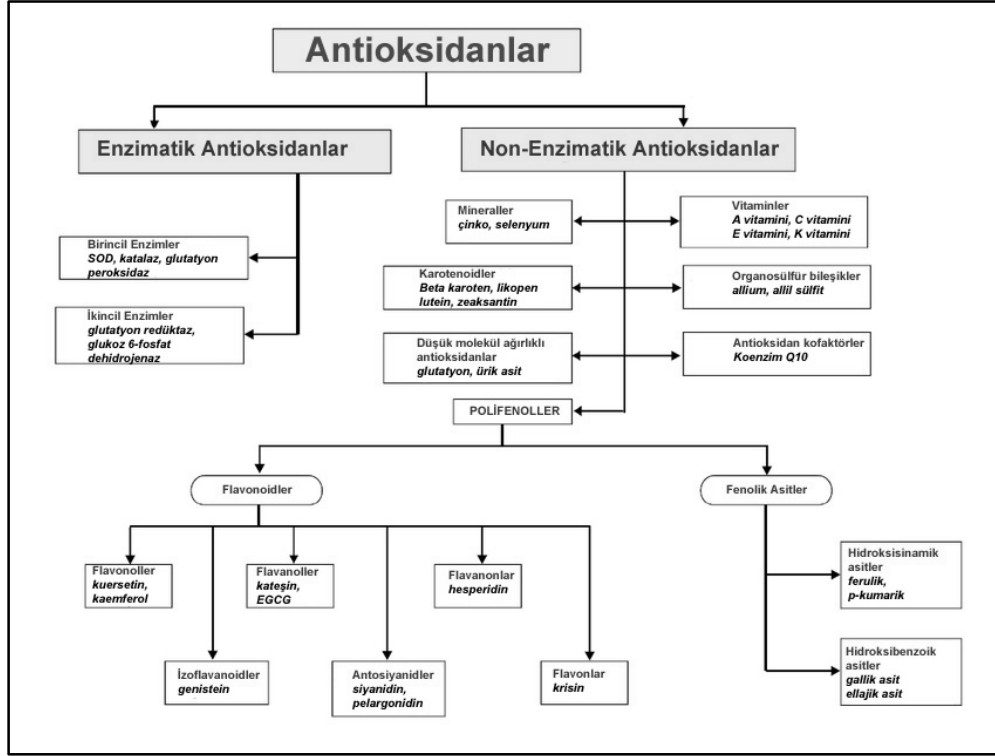
Şekil 2.7. Bazı reaktif oksijen türlerinin oluşumu, detoksifikasyonu ve etkileri [63]

### 2.3.2. Antioksidan savunma

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak isimlendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır [12]. Antioksidanlar etkilerini başlıca dört farklı şekilde göstermektedir [11]. Bunlar:

1. Serbest radikalleri tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmek (yok edici etki)
2. Serbest radikallere bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya etkisiz hale getirmek (baskılayıcı etki)
3. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı onarmak (onarıcı etki)
4. Serbest radikalleri bağlayarak fonksiyonlarını engellemek (zincir kırıcı etki)

Antioksidanlar temelde enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar şeklinde sınıflandırılırlar (Şekil 2.8). Bunlardan bazıları;



Şekil 2.8. Antioksidanlar [64]

### Enzimatik antioksidanlar

#### *Süperoksit dismutaz (SOD)*

Süperoksit radikali dismutasyon reaksiyonu ile ortadan kaldırır (Eş 2.6). SOD bütün aerobik organizmalarda mitokondri ve sitozolde bulunur ve tek bilinen substratı süperoksit radikali.



#### *Katalaz (CAT)*

Katalaz bitkiler, hayvanlar ve aerobik bakterilerde peroksizom adı verilen organellerde yer alan bir enzimdir. Bu enzim  $H_2O_2$ ' i son derece etkin bir şekilde su ve moleküler oksijene dönüştürmektedir (Eş 2.7) [61].



### *Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)*

Redükte glutasyonun (GSH) yüksek konsantrasyonları ve okside formunun (GSSG) düşük düzeyleri hayvanların yaşamı için gereklidir. Gerekli GSH-GSSG oranları GSH-Px enzimi tarafından devam ettirilir (Eş 2.8) [59]



### Enzimatik olmayan antioksidanlar

#### *Glutasyon (GSH)*

Glutasyon, glutamat, sistein ve glisin' den oluşan bir tripeptittir [11]. Antioksidan aktivitesi içerdiği sülfür gruplarından kaynaklanmaktadır. Glutasyonlar, glutasyon peroksidaz, glutasyon transferaz gibi oksidatif stresi önleyen enzimlerin kofaktörüdür. Glutasyonlar hidroksil radikali ile singlet oksijeni direk olarak yakalama, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve lipit peroksidazları detoksifiye etme, C ve E vitaminlerini aktif formlarına rejenere etme gibi fonksiyonel özellikleri taşımaları nedeni ile son derece önemli antioksidan mekanizmaları arasında yer almaktadır. [61].

#### *Vitamin C (Askorbik asit)*

Vitamin C, kollajen biyosentezinde kullanılan prolin hidroksilaz ve dopamini nor-adrenaline dönüştüren dopamin-beta-hidroksilaz için önemli bir kofaktördür [59].

#### *Vitamin E*

Vitamin E, lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu bir antioksidandır. Lipitte çözünür doğası, hücre zarlarının fosfolipit tabakası ve kan lipoproteinleri içerisinde konsantre olmasına izin vermektedir [59].

### *Fenolik bileşikler*

Fenolik bileşikler genellikle bitki sekonder metabolitleri olarak bilinirler [65]. Altı üyeli aromatik halkaya direkt bağlı bir hidroksil grubu içeren aromatik bileşenlerdir [66]. Bitkilerin fizyolojik işlevleri için yararlı olmalarının yanı sıra insan sağlığı açısından da olumlu etkiler gösterirler [65, 67, 68]. Fenolik bileşikler genellikle antioksidan ve antimikrobiyal aktivite göstererek oksidatif strese ve patojen mikroorganizmalara karşı bir ajan olarak çeşitli rahatsızlıkların (deri hastalıkları vb.) tedavisinde kullanılırlar [65, 67–70]. Genel olarak fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere 2 başlık altında değerlendirilmektedirler [71].

Fenolik asitler sinamik ve benzoik asitten hidroksillenerek türevlenen bileşikler olup, bitkilerin major üyelerindendir. Başlıcaları hidroksisinamik asit, hidroksibenzoik asit ve hidroksisinamik asit türevleridir [71, 72]. Flavonoidler ise bitkilerin doğal yapılarında bulunan polifenolik antioksidanlardır. Bu bileşikler bitkinin büyüme ve gelişmesini etkiledikleri gibi, hastalık etmenlerine karşı savunma sisteminin de bir parçasını oluştururlar. Flavonoidlerin antioksidan, antifungal, antimikrobiyal, farmakolojik, antiinflamatuvar, antikanserojen ve antialerjik özelliklerinin olduğu bilinmektedir [71, 73, 74]. Yaklaşık 6500 farklı flavonoid türü yapısal olarak antosiyanidinler, flavonlar ve flavonoller, flavanonlar, kateşinler ve löykoantosiyanidinler, proantosiyanidinler başlıklarında toplanmaktadır [75].

### **2.4. Yara Tedavisinde Bitkiler**

Doğa binlerce yıldır tıbbi tedaviler için bir kaynak konumundadır. Dünya çapındaki gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerin sağlık harcamalarında bitkisel bazlı sistemler temel rol oynar. Çoğu bitki ve bunların ekstraktları ise yara tedavisinde geleneksel olarak tercih edilmektedir. Doğal tedaviler iyileşmeyi ve doku rejenerasyonunu uyarırken minimal seviyede yan etki gösterirler. Bu nedenle son yıllarda yara tedavisinde bitkilerin kullanımı ve tıbbi bitkiler alanındaki araştırmalara ilgi gittikçe artmaktadır [18]. Ek olarak, geleneksel olarak kullanılan her üç ilaçtan biri yara ve cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılırken sentetik ilaçların sadece %1-3'ü bu hastalıklarda kullanılmaktadır [76]. Tüm bunlar yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkilerin sentetik ilaçlara alternatif oluşturma açısından potansiyel taşıdığını düşündürmektedir [15].

#### 2.4.1. *Potentilla* L. cinsi botanik özellikleri

*Potentilla* L. cinsi (beşparmak otu), *Rosaceae* (gülğiller) familyasında yer alan ve özellikle Kuzey Yarımkürede yayılış gösteren büyük bir cinstir. Türkiye’ de ise yaklaşık 60 türü bulunmakta olup, bunlardan 20 tanesi endemiktir. Çiçekleri sarı, kırmızı, turuncu renkte olabilen bu cinste çiçekler yaz başında açıp sonbahar ortalarına kadar açık kalır. Çiçeklerinin bu renkliliğinden dolayı oldukça dikkat çeker [19] (Bkz. Resim 2.1). Çalışmamızda kullanılan *P. erecta* türü ise yerel olarak “kurtpençesi” ismi ile bilinir. Çok yıllık otsu bir bitki olup Ülkemizde İstanbul, Hakkari, Zonguldak, Bitlis, Artvin, Erzurum, Niğde, Ordu, Sivas, Tokat, Trabzon ve Tunceli illerinde dağılım göstermektedir [77]. *Potentilla tormentilla* ve *Tormentilla erecta* gibi sinonimleri bulunmaktadır [78].

#### 2.4.2. *Potentilla* türlerinin geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı

Ülkemizde ve dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan etnobotanik araştırmalarda *Potentilla* türlerinin folklorik olarak pek çok hastalığın tedavisinde veya hastalığın semptomlarının hafifletilmesinde kullanıldığı bildirilmiştir. Tomczyk ve Latte yayınlamış oldukları etnobotanik derlemede *P. erecta* türünün kök kısmının çeşitli ülkelerde yaralarda, kanamalarda ve iltihaplı bağırsak hastalıklarında tedavi amaçlı kullanıldığını rapor etmiştir [21]. *P. tormentilla* (sinonim *P. erecta*) bitkisinin yaralanmalarda, mide ve bağırsak ülserlerinde geleneksel olarak kullanıldığı bitkisel ilaçları konu alan kitaplarda da belirtilmiştir [22, 79]. Tunon ve diğerleri İsveç’ te yapmış oldukları etnobotanik çalışmada *P. anserina* (yaprak) türünün göz enfeksiyonları ve yaralarda ve *P. erecta* (kök) türünün ise hematüri ve dizanteri tedavisinde kullanıldığını bildirmiştir [23].

Ivancheva ve Stantcheva Bulgaristan’ da yapmış oldukları çalışmada *P. erecta* köklerinin mide ve sindirim hastalıklarında anti-inflamatuar, ağız ve boğazda ise antiseptik olarak kullanıldığı belirtmiştir [24]. Sharma ve diğerleri *P. atrosanguinea* türünün Hindistan’ da yara tedavisinde kullanıldığını belirtmiştir [80]. Kumar ve diğerleri *P. nepalensis* türünün Hindistan’ da yanık tedavisinde folklorik olarak kullanıldığını bildirmiştir [81]. Malla ve diğerleri Nepal’ de *P. polyphylla* türünün köklerinin ülser, enfeksiyon, kesik ve yaralarda geleneksel olarak kullanıldığını rapor etmiştir [82]. Kayani ve diğerleri Pakistan’ da *P. astroguinea* ve *P. nepalensis* türlerinin kanamanın durdurulmasında ve yaralarda tedavi amaçlı kullanıldığını bildirmiştir [83]. Özdemir ve Alpınar Niğde ‘ de yapmış oldukları

çalışmada *P. recta* türünün yara tedavisinde kullanıldığını belirtmişlerdir [84]. Ayrıca Avrupa İlaç Ajansının (European Medicines Agency, EMA) değerlendirme raporunda *P. erecta* bitkisinin rizom kısmının yanık ve kötü iyileşen yaraların tedavisinde geleneksel olarak kullanıldığı bildirmiştir [85].

#### 2.4.3. *Potentilla* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

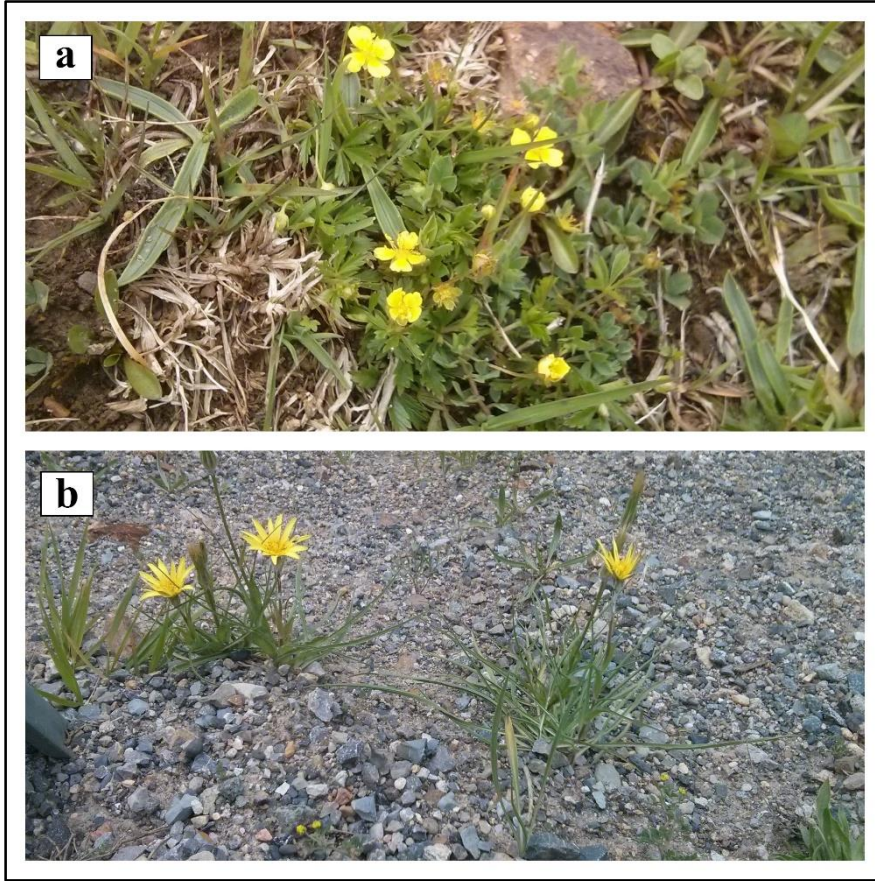
Grochowski ve diğerleri yapmış oldukları *in vitro* çalışmada *P. thuringiaca* türünün güçlü antioksidan aktivite gösterdiğini ve  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz, asetilkolinesteraz, tirozinaz ve lipaz enzimleri için inhibitör aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir [86]. Uysal ve Aktümsek Ülkemizde yapmış oldukları çalışmada ise endemik olan *P. anatolica* türünün antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve palmitik asit, oleik asit ve stearik asit gibi uçucu yağları içerdiğini bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz ve asetilkolinesteraz enzimlerini inhibe ettiği de rapor edilmiştir [87]. Song ve diğerleri fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada *P. discolor* türünün anti-hiperglisemik etki gösterdiğini bildirmiştir [88]. Avcı ve diğerleri Ülkemizde çeşitli rahatsızlıklarda folklorik olarak kullanılan *P. reptans* bitkisinin yüksek kolesterol diyetine tabi tutulan farelerde serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve NOx düzeylerini arttırdığını bildirmiştir [89]. Gürbüz ve diğerleri ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada *P. reptans* bitkisinin gastrik ülserden korunmada potansiyel vaat ettiğini belirtmiştir [90]. Kundu ve diğerleri yapmış oldukları çalışmada *P. fulgens* türünün epitelizasyonu artırarak yara iyileşmesine önemli katkıda bulunduğu belirtilmiştir [91].

Chen ve diğerleri yapmış oldukları çalışmada *P. freyniana*'nın rizom kısmından elde edilen ekstraktın, siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini ve ksantin oksidaz (XOD), lipoksijenaz (LOX) enzim aktivitelerini baskıladığını bildirmişlerdir [92]. Zhang ve diğerleri ratlarda yapmış oldukları çalışmada *P. discolor* türünün hipoglismik ve hipolipidemik etkisi olduğunu tespit etmiştir [93]. Bazylko ve diğerleri *P. recta* ekstraktının *in vitro* koşullarda antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler gösterdiğini bildirmiştir [94]. Grujic-Vasic ve diğerlerinin yapmış oldukları çalışmada *P. erecta* bitkisinin farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktlarının *S. aureus* ve *E. coli* bakterileri üzerine antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir [95]. Saio ve diğerleri yapmış oldukları çalışmada alloksan ile diyabet oluşturmuş farelere *P. fulgens* ekstraktı uygulamıştır. Uygulanan metanolik ekstraktın serumda antioksidan enzim aktivitelerini

arttırırken TBARs seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir [96]. Tomczyk ve diğerleri ise *P. anserina*, *P. argentea*, *P. erecta*, *P. fruticosa*, *P. grandiflora*, *P. nepalensis*, *P. recta*, *P. rupestris* ve *P. thuringiaca* türlerinin *Helicobacter Pylori*' ye karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmiştir [97]. Tomczyk tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise *P. recta* olduğu belirtilen taksonda kaemferol, apigenin ve luteolin türevlerinin varlığı tespit edilmiştir [98]. Wang ve diğerleri *P. fruticosa*, *P. glabra* ve *P. parvifolia* türlerinde rutin, kateşin, kafeik asit, ferulik asit, ellajik asit gibi fenoliklerin bulunduğunu tespit etmiş ve ek olarak bu türlerin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir [99]. Synowiec ve diğerleri *P. erecta* bitkisinin ekstraktın *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida lipolitica* ve *Hansenula anomala* mikroorganizmaları üzerine antimikrobiyal etki gösterdiğini tespit etmiştir [100]. *P. erecta* rizom ekstraktının insanlara uygulandığında akut toksisite açısından güvenli olduğu düşünülmektedir [101].

#### 2.4.4. *Tragopogon* L. cinsi botanik özellikleri

Süt salgısı ihtiva eden türleri içeren *Tragopogon* L. cinsi (yemlik), *Asteraceae* (papatyagiller) familyasında yer almaktadır. Bir, iki veya çok yıllık otsu bitkiler olan *Tragopogon* cinsinin üyeleri genel olarak step benzeri ve yarı kurak alanlarda yayılış göstermektedir. Gövde basit veya dallanmıştır ve silindirik kazık köke sahiptirler. Sarı veya mor renkte dilsî çiçekleri vardır. Meyveler genellikle uzamış ve belirgin bir gagaya sahiptir [20] (Resim 2.1). Dünyada yaklaşık 150 tür ile temsil edilen bu cinsin Ülkemizde ise 21 türü bulunmaktadır. Çalışmamızda kullanılan *T. dshimilensis* türü ise Avrupa-Sibiryaya elementi bir bitki olup Ülkemizde Trabzon, Gümüşhane, Rize, Giresun, Artvin, Erzurum ve Ardahan bölgelerinde yayılış göstermektedir. “Cimil porini” ismiyle bilinen ve endemik olan bu tür 23-80 cm uzunluğunda, çok yıllık, tabanda lifsi yaprak kalıntıları mevcut olan ve genellikle tabana yakın yerden dallanmış seyrek yünsü tüylü gövdeye sahip bir bitkidir [20, 77].



Resim 2.1. Kullanılan bitkiler (a) *P. erecta* (b) *T. dshimilensis*

#### 2.4.5. *Tragopogon* türlerinin geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı

Çeşitli *Tragopogon* türlerinin halk arasında ve geleneksel tedavi sistemlerinde tıbbi amaçla kullanıldığı birçok etnobotanik çalışmada rapor edilmiştir. Çakılcıoğlu ve diğerleri Elazığ’ da *T. pterocarpus* türünün solucan (parazit) tedavisinde kullanıldığını rapor etmiştir [102]. Tuzlacı ve Doğan Tunceli’ de yapmış oldukları etnobotanik araştırmada *T. longirostis* türünün latexinin (süt salgısı) folklorik olarak yara tedavisinde kullanıldığını bildirmiştir [25]. Altundağ ve Öztürk Ülkemizin Doğu Anadolu bölgesinde *T. buphtalmoides*, *T. coloratus*, *T. dubius*, *T. longirostris*, *T. pratensis*, *T. pterocarpus* ve *T. reticulatus* türlerinin mide ve bağırsak hastalıklarında folklorik olarak kullanıldığını belirtmiştir [28].

Kılıç ve Bağcı yapmış oldukları araştırmada Elazığ’da *T. longirostis* türünün toprak üstü kısımlarının mide rahatsızlıklarında kullanıldığını bildirmiştir [103]. Mosaddegh ve diğerleri *T. buphtalmoides* türünün latex kısmının İran’ da kabızlık ve siğil tedavisinde tercih edildiğini rapor etmiştir [29]. Farzaei ve diğerleri yaptıkları çalışmalarda *T.*

*graminifolius* türünün geleneksel İran tıbbında yara, peptik ülser ve kanamaların tedavisinde kullanıldığını bildirmiştir [26, 27]. Singh ve Lal yayınlamış oldukları etnobotanik araştırmada *T. pratense* türünün Batı Himalaya’ da mide rahatsızlıklarında kullanıldığını belirtmiştir [104]. Phondani Hindistan’ da *T. gracilis* türünün yaralanma ve su toplama vakalarında geleneksel olarak kullanıldığını bildirmiştir [105]. Guarrera ve diğerleri İtalya’ da folklorik olarak yara tedavisinde *T. pratensis* türünün kullanıldığını rapor etmiştir [106].

#### 2.4.6. *Tragopogon* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Hashemnia ve diğerleri *T. porrifolius* metanolik ekstraktının yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. *T. porrifolius* ekstraktı eucerin krem içerisinde uygulanmış ve etkileri histolojik olarak 7, 14 ve 21. günlerde değerlendirilmiştir. Uygulama sonucu lenfosit miktarı azalırken, fibroblast miktarının arttığı bildirilmiş, ayrıca re-epitelizasyon, kollajen iplikçik ve kan damarı olgunlaşmasının geliştiği görülmüştür [107]. Farzaei ve diğerleri *T. graminifolius* türü ile yapmış oldukları çalışmada, hazırladıkları etanol ekstraktının ve uçucu yağların biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda uçucu yağda ana bileşenler olarak palmitik asit,  $\beta$ - karyofillen, heneikosan, ve nonanal belirlenmiştir. Toprak üstü kısımlar ise köklere göre daha aktiftir. Uçucu yağın, *Shigella dysenteriae* ve *Proteus vulgaris* üzerine antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır [108]. Çeşitli çalışmalarda *T. buphthalmoides*, *T. longirostris* ve *T. pratensis* türlerinin antioksidan etkiye sahip olduğunu tespit etmiştir [109, 110].

*T. graminifolius* bitkisinin tüm kısımlarından elde edilen metanol ekstraktında herhangi bir antimikrobiyal aktiviteye rastlanmazken [111], *T. aureus* bitkisinin yapraklarından elde edilen metanol ekstraktında ise *B. cereus* ve *B. subtilis* bakterilerine karşı etki gözlemlenmiştir [112]. Farzaei ve diğerleri ratlar üzerinde yaptıkları *in vivo* çalışmalarda *T. graminifolius* ekstraktının kolit ve gastrik ülser tedavisinde etkili olabileceğini belirtmiştir [113, 114]. Ertaş ve diğerleri *T. latifolius* bitkisinin uçucu yağında ana bileşen olarak  $\alpha$ -selinen, 2,5-di-tert octyl-p-benzokain ve valensen tespit etmiş ve ek olarak bu bitkinin anti-kolinesteraz aktivitesi olduğunu bildirilmiştir [115]. Tenkerian ve diğerleri *T. porrifolius* metanolik ekstraktının toksisite oluşturulmuş karaciğerde antioksidan enzimleri arttırdığını, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) gibi

karaciğer enzimlerini ise azalttığını rapor etmiştir [116]. *T. pratensis* metanolik ekstraktında fenolik bileşikler olarak gallik asit, ferulik asit, kafeik asit ve rutin belirlenmiştir [117]. Zidorn ve diğerleri *T. porrifolius* türünde bibenzil ve dihidroizokumarin türevleri, *T. orientalis* türünde ise çeşitli dihidrostilben türevlerinin bulunduğunu tespit etmiştir [118, 119]. Sareedenchai ve diğerleri ve Formisano ve diğerleri yapmış oldukları çalışmalarda, *T. porrifolius* türünde klorojenik asit, viteksin, orientin, skopoletin glukozid fenoliklerinin, uçucu bileşenler olarak ise 4-vinil guaiakol, heksadekanoik asit, heksahidrofarnesilaseton ve hentriakontan bulunduğunu rapor edilmiştir [120, 121]. Farzaei ve diğerleri *T. graminifolius* türünün kök ve toprak üstü kısımlarında fenolik bileşik olarak kafeik asit, gallik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit ve kateşin tespit etmiş ve bu kısımların antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir [122]. Zeeni ve diğerleri *T. porrifolius* bitkisinin kandaki lipit profilini (trigliserit, kolesterol) arttırdığını tespit etmiştir [123].



### 3. MATERİYAL VE METOT

Çalışmalarımıza Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan izin alınarak başlandı (G.Ü.ET-15.053). İlk olarak kullanılacak bitki örneklerini toplamak amacıyla arazi çalışmaları gerçekleştirildi. Toplanan örneklerin teşhisi ve ekstraksiyonundan sonra fenolik bileşikleri, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri belirlendi. Bitkilerin diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla ise 48 adet Wistar albino ırkı erkek rat (200-250 g) üzerinde diyabet meydana getirildi. Sonrasında punch biyopsi ile eksizyonel yara modeli oluşturuldu.

#### 3.1. Bitki Örneklerinin Toplanması ve Teşhisi

Çalışmada kullanılacak *P. erecta* ve *T. dshimilensis* bitkilerinin toplanması için arazi çalışmaları gerçekleştirildi (Çizelge 3.1).

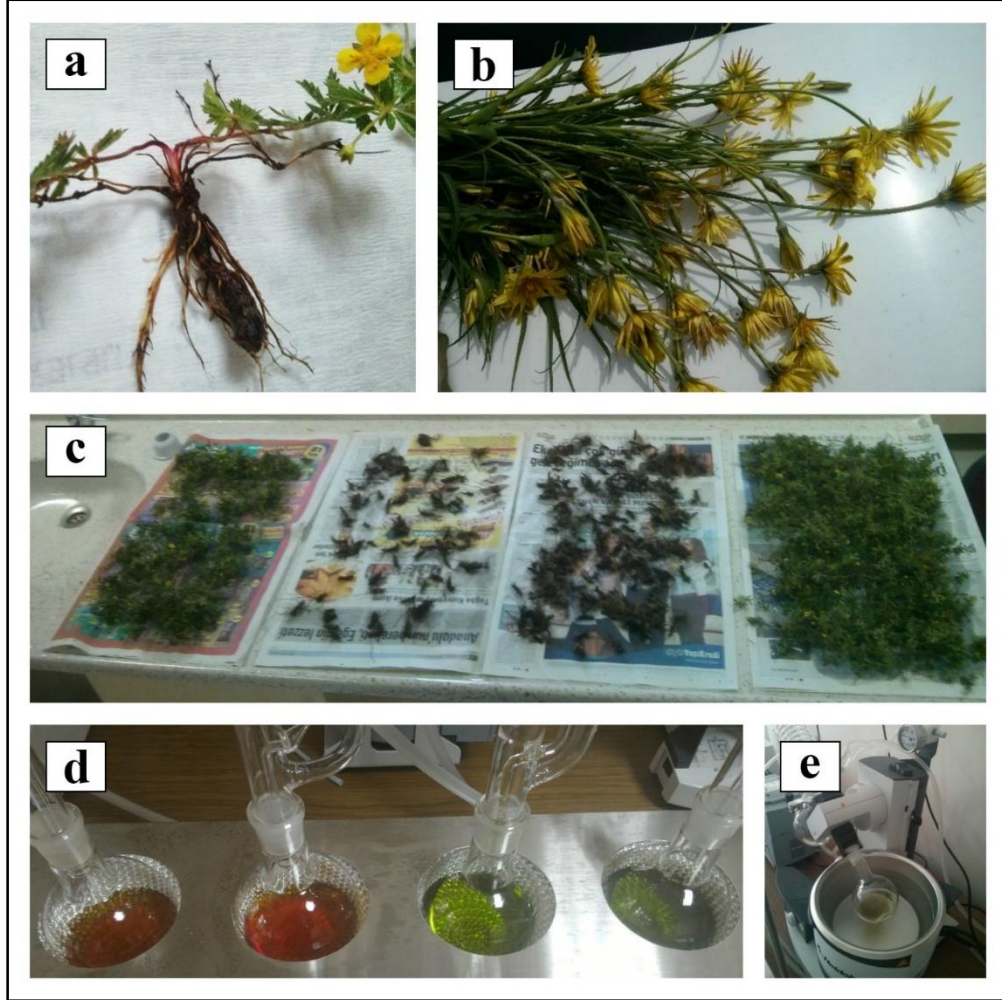
Çizelge 3.1. Bitki örneklerinin toplanması ve teşhisi (ESPH: Giresun Üniversitesi Espiye MYO Herbaryumu, KTUB: Karadeniz Teknik Üniversitesi Herbaryumu)

| Bitki türü             | Toplanma zamanı | Lokasyon                                                                                                                   | Herbaryum kayıt no | Teşhis                               |
|------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| <i>P. erecta</i>       | Haziran, 2015   | Giresun: Bulancak, Paşakonağı Yaylası, sulak alanlar, 1685 m (40°42'18.5"N, 38°03'15.2"E)                                  | ESPH 016           | Yrd. Doç. Dr. Mustafa KARAKÖSE (GRÜ) |
| <i>T. dshimilensis</i> | Haziran, 2015   | Trabzon: Maçka, Zigana Tüneli Etrafı, Eski Gümüşhane yolu, orman altı, taşlık alanlar, 1870 m (40°38'02.4"N, 39°23'39.6"E) | ESPH 017, KTUB 355 | Yrd. Doç. Dr. Mutlu GÜLTEPE (GRÜ)    |

#### 3.2. Bitki Örneklerinin Ekstraksiyonu

Çalışmamızda etnobotanik çalışmalar göz önünde bulundurularak (Bkz. Bölüm 2.4.2 ve 2.4.5) *P. erecta* bitkisinin rizom kısmı, *T. dshimilensis* bitkisinin ise toprak üstü kısımları kullanıldı. Toplanan bitki örneklerinin kullanılacak kısımları ayrılarak oda sıcaklığında

sabit tartıma gelince kadar kurutuldu. Bitki örneklerinden 10' ar gramlık kartuşlar hazırlanarak metanol çözücüsü içerisinde soxhlet aparatı ile ekstrakte edildi. Elde edilen ekstraktların çözücülerini rotary evaporatörde (Hei-VAP Advantage, Heidolph, GER) buharlaştırıldı (Resim 3.1). Hazırlanan ekstraktlar kullanılabildiği kadar +4 °C' de saklandı (*P. erecta* verimi: % 28,77, *T. dshimilensis* verimi: % 14,93).



Resim 3.1. Bitki örneklerinin ekstraksiyon işlemleri (a) *P. erecta* bitkisinin rizom kısmı (b) *T. dshimilensis* bitkisinin toprak üstü kısımları (c) toplanan bitki örneklerinin oda sıcaklığında kurutulması (d) soxhlet ekstraksiyonu (e) rotary evaporatörde yapılan çözücü buharlaştırma işlemi

Hazırlanan ekstraktlar 100 ml metanol içerisinde tekrar çözüldü ve iki kısma ayrıldı. Birinci kısım (10 ml) antioksidan ve antimikrobiyal aktivite tayinleri için ayrıldı. İkinci kısım (90 ml) ise fenolik bileşiklerin tayini amacıyla seçimli ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu.

Seçimli ekstraksiyon işleminde,

- İlk olarak rotary evaporatörde metanol tekrar uçuruldu.
- 15 ml saf su içerisinde çözülüp falkon tüplerine alındı.
- 3 kere 5 ml dietil eter ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz bir balonda toplandı.
- 3 kere 5 ml etil asetat ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz aynı balonda toplandı.

Elde edilen organik faz alınıp HPLC konsantrasyonunu ayarlamak için tekrar rotary evaporatörde buharlaştırma işlemi gerçekleştirildi. HPLC mobil faz çözücü sistemine uygun olan bir çözücü (metanol) ile konsantrasyon ayarlaması yapılan çözeltiler, son olarak 0,45 µ'luk filtreden geçirilerek partiküllerinden arındırıldı.

### 3.3. Fenolik Bileşiklerin Tayini

RP-HPLC-UV analizleri UV-Vis dedektör ile donanımlı Thermo Finnigan Surveyor HPLC sisteminde yapıldı (Thermo Fisher Scientific, USA). Analizler ters faz C18 kolonu (150 mm x 4,6 mm, 5µ; Fortis) kullanarak ve asetonitril, su ve asetik asitle gradient program uygulanarak gerçekleştirildi (Çizelge 3.2) [124]. Ayrıca numune ve standartların enjeksiyon hacmi 10 µL' ye, mobil faz akış hızı 1,2 mL/dk' ya ve kolon sıcaklığı 30 °C' ye ayarlanarak çalışma optimizasyonu sağlandı [125].

Çizelge 3.2. RP-HPLC-UV gradient programı

| Zaman (dk) | A<br>% 2 asetik asit (saf suda) | B<br>% 70-30 asetonitril-saf su |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 0,01       | 95,00                           | 5,00                            |
| 3,00       | 95,00                           | 5,00                            |
| 8,00       | 85,00                           | 15,00                           |
| 10,00      | 80,00                           | 20,00                           |
| 12,00      | 75,00                           | 25,00                           |
| 20,00      | 60,00                           | 40,00                           |
| 30,00      | 20,00                           | 80,00                           |
| 35,00      | 95,00                           | 5,00                            |
| 50,00      | 95,00                           | 5,00                            |

Gallik asit, protokatekuik asit, *p*-OH benzoik asit, vanilik asit, şiringik asit, 280 nm' de, klorojenik asit, kaffeik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, rutin, myrisetin, fisetin, ellajik asit, kaemferol, isohammetin, kuersetin, apigenin 315 nm' de analiz edildi. Ek olarak 280 nm'

de normal kalibrasyon metodu öncülüğünde propil paraben iç standart (“Internal Standard”-IS) olarak kullanıldı. Kullanılan 17 standart için farklı derişimlerde stok çözeltiler hazırlandı ve kalibrasyon eğrileri çizildi.

### **3.4. Biyolojik Aktivite Analizleri**

Bitki ekstraktlarının biyolojik aktivitelerini tespit etmek amacıyla antioksidan aktivite (toplam fenolik içerik (TPC), DPPH• radikali süpürücü etki, demir (III) indirgeme antioksidan güç (FRAP)) ve antimikrobiyal aktivite (minimal inhibitör konsantrasyonunun (MIC) saptanması) analizleri gerçekleştirildi.

#### **3.4.1 Toplam fenolik içerik (TPC) analizi**

Toplam fenolik madde tayini Folin-Ciocalteu yöntemi ile gerçekleştirildi [126, 127]. Folin-Ciocalteu ayracı burada oksitleyici bileşik olarak rol almaktadır. 20 µL örnek (1 mg/mL) üzerine önce 680 µL saf su, daha sonra ise 400 µL 0,2 N Folin-Ciocalteu reaktifi eklenerek vorteks ile karıştırıldı. 3 dakika sonra 400 µL % 10’ luk Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklendi ve tekrar vorteks ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildikten sonra spektrofotometrede 760 nm’ de köre karşı absorpsansları okundu. Standart grafiğın hazırlanmasında ise gallik asit kullanıldı. Çizilen grafiğe göre numunelerin toplam fenolik madde miktarı bulunarak, mg GAE (gallik asit eşdeğeri)/g numune olarak verildi. Analizler üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

#### **3.4.2. DPPH• radikali süpürücü aktivite analizi**

Bitki örneklerinin ekstraktları kendi çözücöleri ile seyreltilerek farklı konsantrasyonlarda hazırlandı. 750 µL DPPH• çözeltisi (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil, 100 µM’ lık metanolik çözelti) ve 750 µL numune çözeltileri karıştırılıp oda sıcaklığında 50 dakika süreyle bekletildi. DPPH•’ın maksimum absorpsans verdiği 517 nm’ de absorpsanslar okundu. Tanık olarak DPPH• çözeltisi ve metanol kullanıldı. Bulunan absorpsanslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe aktararak SC<sub>50</sub> değeri hesaplandı [128]. Standart olarak ise troloks ve bütillendirilmiş hidroksi tolüen (BHT) kullanıldı. Analizler üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

### 3.4.3. Demir (III) indirgeme antioksidan güç (FRAP) analizi

3 mL FRAP reaktifi (TPTZ, FeCl<sub>3</sub> ve asetat tamponu içeren) ile 100 µL örnek karıştırıldı. 4 dakika sonrasında 593 nm’ de absorbanslar okundu. Çalışma eğrisi için ise örnek yerine FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O’ un farklı konsantrasyonları kullanılarak absorbanslar ölçüldü. Sonuçlar µM FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O eşdeğeri /g ekstrakt olarak ifade edildi [129]. Analizler üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

### 3.4.4. Minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinin saptanması

Antimikrobiyal aktivite analizi minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) yöntemi ile gerçekleştirildi. Analizlerde Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümünden temin edilen 11 adet (10 adet bakteri ve 1 adet mantar) mikroorganizma kullanıldı (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Antimikrobiyal aktivite analizi için kullanılan bakteri ve mantar suşları

|                                                   | Suş Numarası |
|---------------------------------------------------|--------------|
| * Gram (+) Bakteri                                |              |
| <i>Bacillus cereus</i>                            | RSKK 709     |
| <i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i> | ATCC 6633    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                      | ATCC 25923   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                      | ATCC 29212   |
| * Gram (-) Bakteri                                |              |
| <i>Escherichia coli</i>                           | ATCC 25922   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                     | ATCC 27853   |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>                       | ATCC 700603  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                       | ATCC 13047   |
| <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>                | ATCC 911     |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                    | RSKK 02026   |
| * Mantar                                          |              |
| <i>Candida albicans</i>                           | ATCC 14053   |

12 saat sıvı kültürlerde yetiştirilen mikroorganizmalar 0,5 McFarland standart türbiditeye ayarlandı. Özütler saf su ile konsantrasyonları 20 mg/mL olacak şekilde ayarlandı. 96 kuyucuk (well) içeren pleytlerin her bir kuyucuğuna 100 µL sıvı besiyeri eklendi. Daha sonra ilk kuyucuğa konsantrasyonu 20 mg/mL olacak şekilde ayarlanan özütlerden 100 µL eklendi ve pipetleme işlemiyle karıştırıldı. Daha sonra ilk kuyucuktan ikinci kuyucuğa 100

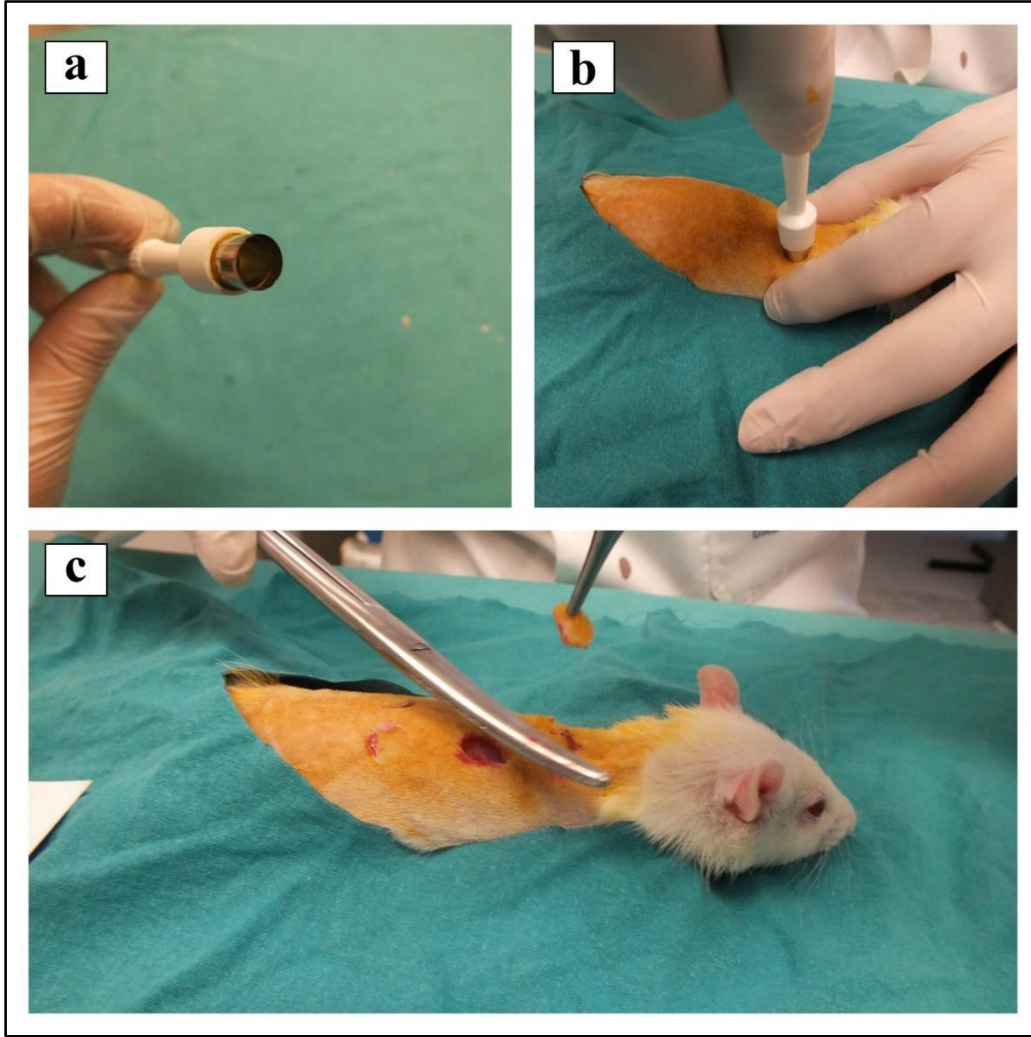
$\mu\text{L}$ , 2' den 3' e ve bu işlem 10. kuyucuğa kadar 100' er  $\mu\text{L}$  alınarak devam ettirildi. Böylece ilk kuyucuktan itibaren 10000  $\mu\text{g/mL}$ , 5000  $\mu\text{g/mL}$ , 2500  $\mu\text{g/mL}$ , 1250  $\mu\text{g/mL}$ , 625  $\mu\text{g/mL}$ , 312,5  $\mu\text{g/mL}$ , 156,25  $\mu\text{g/mL}$ , 78,12  $\mu\text{g/mL}$ , 39,06  $\mu\text{g/mL}$  ve son olarak onuncu kuyucukta 19.53  $\mu\text{g/mL}$  olacak şekilde dilüsyon kullanılmış oldu. Özüt içeren her bir kuyucuğa 5' er  $\mu\text{L}$  türbiditesi ayarlanmış mikroorganizma içeren sıvı besi ortamlarından eklendi. 11. kuyucuğa 100  $\mu\text{L}$  sıvı besiyeri ve türbiditesi ayarlanmış mikroorganizmalardan 5  $\mu\text{L}$  eklendi. Pleytin sütunundaki 12. ve son kuyucuk ise pozitif kontrol olarak kullanıldı. Pleytler 300 rpm' de 20 saniye kadar karıştırıldıktan sonra 24 saat uygun sıcaklıkta inkübe edildi. Ampisilin, Amikasin ve Flukonazol antibiyotikleri standart olarak kullanıldı ve 125  $\mu\text{g/mL}$  derişiminden başlamak üzere farklı dilüsyonları hazırlanıp yukarıdaki işlemler tekrarlandı. Bakteriyel büyüme INT ( 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-tetrazolym-klorid) boyası aracılığıyla tespit edildi. Kuyucuklara 40  $\mu\text{L}$  INT eklenip 30 dakika inkübasyona bırakılarak bakteriyel büyüme sağlandı ve renk sarıdan mora dönüştü. MIC değeri büyümenin görülmediği en düşük bileşiği içeren konsantrasyon olarak tanımlandı [130].

### 3.5. Diyabet Modelinin Oluşturulması

Diyabet oluşturmak için ratlara tek doz 60 mg/kg streptozotosin (STZ) (S0130, Sigma-Aldrich, USA) intraperitoneal (IP) yolla enjekte edildi. 3 gün sonra kan glikoz seviyeleri ölçüldü (Accu-Chek Performa Nano, Roche Diagnostics, GER) ve 250 mg/dL' nin üzerinde olanlar diyabetli olarak kabul edildi.

### 3.6. Yara Modelinin Oluşturulması

İlk olarak deney hayvanları tartılıp ağırlıklarına göre anestezi altına alındı. Anestezinin sağlanması için intramüsküler (IM) olarak ketamin (Alfamine, Alfasan, NED 50 mg/kg) ve ksilazin (Alfazine, Alfasan, NED 5 mg/kg) enjekte edildi. Anesteziyi takiben hayvanların dorsal bölgesi deriye zarar vermeden traş edildikten sonra hayvanlar yüz üstü şekilde tespit edildi. Tüm hayvanların dorsal bölgesinde omurganın her iki yanında birbirlerine paralel olacak şekilde 8-mm punch biyopsi (Acu-punch, Acuderm, USA) ile 6 adet tek tip tam kat eksizyonel yara oluşturuldu (Resim 3.2).



Resim 3.2. Yara modelinin oluşturulması (a) 8-mm punch biyopsi (b) yara modelinin oluşturulması (c) yara dokusu örneklerinin alınması

### 3.7. Deney Gruplarının Dizaynı

Her grupta 6 adet rat olmak üzere 8 grup oluşturuldu ve gruplara aşağıdaki işlemler uygulandı.

1-2 Grup Kontrol (NDM): Sağlıklı (diyabetsiz) hayvanlarda yara oluşturuldu ve herhangi bir tedavi uygulanmadan 3 ve 7. günlerde feda edildi.

1. Kontrol yara grubu: Deneyin 3. günü feda edildi (n=6)

2. Kontrol yara grubu: Deneyin 7. günü feda edildi (n=6)

3-4 Grup Kontrol (STZ-DM): Diyabetli hayvanlarda yara oluşturuldu ve herhangi bir tedavi uygulanmadan 3 ve 7. günlerde feda edildi.

3. Kontrol diyabetli yara grubu: Deneyin 3. günü feda edildi (n=6)

4. Kontrol diyabetli yara grubu: Deneyin 7. günü feda edildi (n=6)

5-6 Grup *P. erecta*: Diyabetli hayvanlarda yara oluşturulduktan sonra *P. erecta* ekstraktı ile tedavi edilerek 3 ve 7. günlerde feda edildi.

5. *P. erecta* uygulanan grup: Deneyin 3. günü feda edildi (n=6)

6. *P. erecta* uygulanan grup: Deneyin 7. günü feda edildi (n=6)

7-8 Grup *T. dshimilensis*: Diyabetli hayvanlarda yara oluşturulduktan sonra *T. dshimilensis* ekstraktı ile tedavi edilerek 3 ve 7. günlerde feda edildi.

7. *T. dshimilensis* uygulanan grup: Deneyin 3. günü feda edildi (n=6)

8. *T. dshimilensis* uygulanan grup: Deneyin 7. günü feda edildi (n=6)

### 3.8. Tedavi

Tedavi gruplarında yapılan *P. erecta* ve *T. dshimilensis* uygulamalarında, elde edilen bitki ekstraktları serum fizyolojik içerisinde çözüldü ve yara bölgesine günlük 50 mg/kg dozunda olacak şekilde topikal olarak otomatik pipet vasıtasıyla uygulandı. Uygulamalar her gün 10:00-10:30 saatleri arasında ve aynı koşullarda gerçekleştirildi.

### 3.9. Morfolojik İnceleme ve Yara Dokularının Alınması

Yara kontraksiyonunu takip etmek amacıyla yara iyileşmesi süreci (0, 3 ve 7. günler) fotoğraflandı ve bilgisayar ortamına aktarıldı. Bilgisayar ortamında aktarılan fotoğraflar üzerinden ölçeğe bağlı kalarak yara alanları bir bilgisayar programı (ImageJ, NIH, USA) vasıtasıyla ölçüldü ve yara kontraksiyon yüzdeleri aşağıdaki formülle hesaplandı (Eş. 3.1).

$$\% \text{ N. Gündeki kontraksiyon yüzdesi} = \frac{(0. \text{gündeki alan} - \text{N. gündeki açık alan})}{0. \text{gündeki alan}} \times 100 \quad (3.1)$$

Denekler kronobiyojik sıraya uygun olacak şekilde operasyonu izleyen 3 ve 7. günlerde anestezi altındayken kalplerinden kan çekilmek suretiyle feda edildi ve yara dokuları hemen çıkartıldı (Bkz. Resim 3.2).

Örnekler ise bulaşmayı önleyici materyale sarıldıktan sonra sıvı azot içerisine konularak biyokimyasal analizler için saklandı (-80 °C). Aynı zamanda, kontrol (NDM) ve kontrol (STZ-DM) gruplarından punch biyopsi ile yara modelinin oluşturulması esnasında 0. gün doku örnekleri alındı ve aynı şekilde muhafaza edildi.

### **3.10. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini**

Alınan yara dokusu örneklerinde spektrofotometrik olarak günlere bağlı değişen NOx, TBARs, GSH ve kollajen düzeyleri belirlendi.

#### **3.10.1. Dokuda NOx tayini**

Alınan yara dokusu örneklerindeki NOx konsantrasyonu Griess yöntemi ile çalışıldı [131]. Dokular, 0,1 M sodyum fosfat tamponu (pH:7) ile (1:9) homojenize edildikten sonra, 3500 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. 500 µL süpernatana 0,3 M NaOH' dan 0,25 mL eklendi. Oda sıcaklığında 5 dk inkübe edildikten sonra ortamdaki nitratı nitrite indirgemek amacıyla eşit miktarda VCl<sub>3</sub> eklendi ve 37 °C' de 30 dk inkübasyona bırakıldı. Daha sonra eşit miktarlarda karıştırılmış olan Griess I+II reaktifleri eklendi. 37 °C' de 10 dk inkübasyondan sonra spektrofotometrede köre karşı, 540 nm' de okundu. 6,4 mM' lık stok sodyum nitrit (NaNO<sub>2</sub>) standartı günlük olarak dilüe edilerek, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 ve 1 µM konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Hazırlanan standart eğriden örneklerdeki NOx konsantrasyonu µmol/g doku olarak hesaplandı.

#### **3.10.2. Dokuda TBARs tayini**

Dokudaki TBARs düzeyleri tiyobarbitürik asit reaktif madde oluşumu yöntemiyle çalışıldı [132]. Doku örnekleri tartılıp 0,15 M soğuk KCl içerisinde homojenize edildi. Homojenata 1 mL % 15' lik TCA eklendikten sonra, 2000 x g' de 10 dk santrifüj edildi. Daha sonra 1 mL süpernatana alınarak üzerine TBA (% 0,67) ve BHT (% 1) eklendi. Benmaride 100 °C' de 10 dk kaynatıldı. Musluk suyunda soğutulup spektrofotometrede 535 nm' de, köre karşı

okundu. 1 mM 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP) standart olarak kullanıldı. Örneklerdeki TBARs konsantrasyonu nmol/g doku olarak hesaplandı.

### **3.10.3. Dokuda GSH tayini**

Alınan dokularda glutatyon tayini için modifiye Ellman yöntemi kullanıldı [133]. Doku örnekleri TBARs yöntemindeki gibi homojenize edilip santrifüj edildikten sonra süpernatant,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ve DTNB çözeltisi ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında 5- 10 dk inkübe edildikten sonra karışımın absorbansı spektrofotometrede köre karşı 412 nm dalga boyunda ölçüldü. Örneklerdeki GSH konsantrasyonu  $\mu\text{mol/g}$  doku olarak hesaplandı.

### **3.10.4. Dokuda kollajen tayini**

Alınan yara dokularındaki total kollajen miktarının (tip I-V) tayini ticari bir kit kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda ve Tsuda ve diğerlerinin [134] belirttiği şekilde gerçekleştirildi (Sircol Collagen Assay Kit, S1111 Rat Std., Biocolor, UK). 0,1 g doku örneği tartılıp bir gece pepsin-asetik asit çözeltisi içerisinde bekletilerek homojenizasyon işlemi gerçekleştirildi. 100  $\mu\text{L}$  homojenat üzerine 1 mL Sircol boyası eklenip 30 dk karıştırıldıktan sonra 10000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant kısmı uzaklaştırılıp kalan pellet üzerine 1 mL alkali reaktif eklenerek 10 dk bekletildi. Örnekler 540 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu. Dokulardaki kollajen miktarı  $\mu\text{g/mg}$  doku olarak hesaplandı.

### **3.11. İstatistiksel İnceleme**

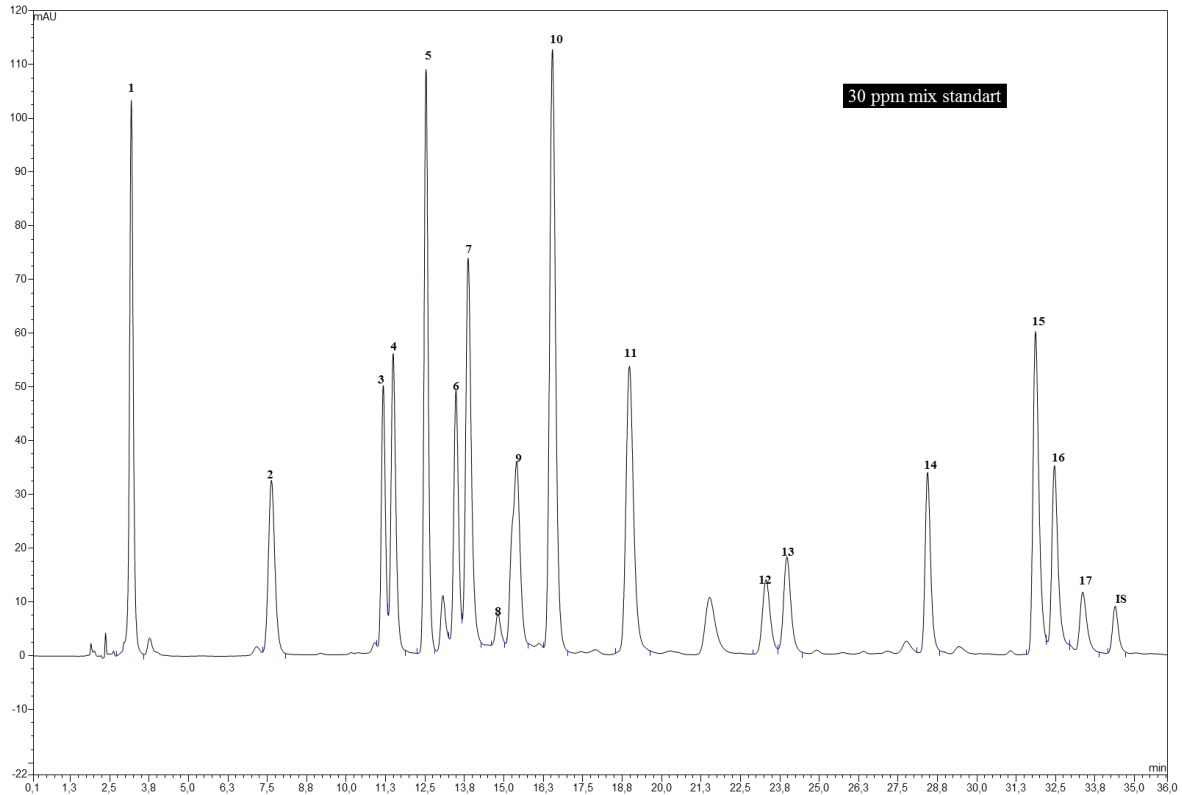
Tüm sonuçlar aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Ortalamalardaki farklılıklar Anova varyans analizi (post-hoc Tukey) testi ile değerlendirildi.  $P<0,001$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan bitkilerin yara iyileşmesi ve oksidatif olaylar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemli olması sebebiyle, ilk olarak bitki ekstraktlarının fenolik bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri belirlendi.

### 4.1. RP-HPLC-UV Kromatografik Yöntem ile Tespit Edilen Fenolik Bileşikler

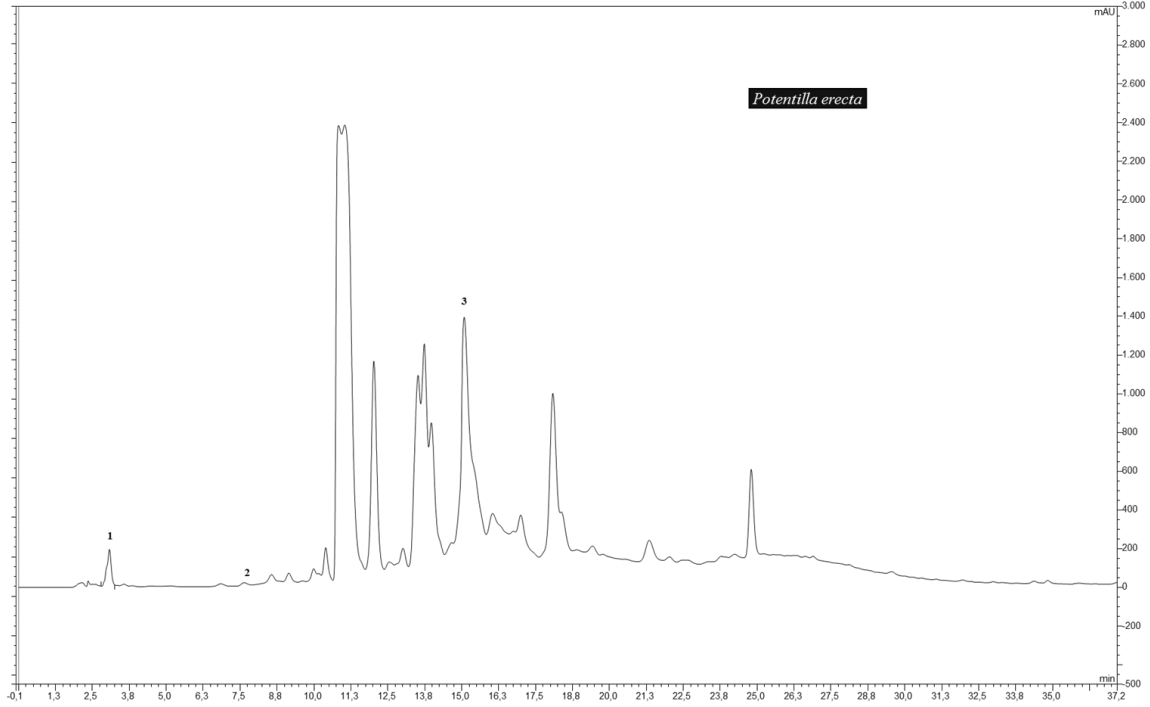
Fenolik bileşiklerin tayini amacıyla kullanılan 17 adet standart bileşenin RP-HPLC-UV ile tespit edilen standart pik ayrımları Şekil 4.1' deki kromatogramda belirtilmiştir.



Şekil 4.1. Standart fenolik bileşiklere ait kromatogram (1) gallik asit, (2) protokatekuik asit, (3) klorojenik asit, (4) p-OH benzoik asit, (5) kafeik asit, (6) vanilik asit, (7) şiringik asit, (8) ellajik asit, (9) rutin, (10) p-kumarik asit, (11) ferulik asit, (12) myrisetin, (13) fisetin, (14) kuersetin (15) apigenin, (16) kaemferol, (17) isohammetin (IS) iç standart-pariparaben

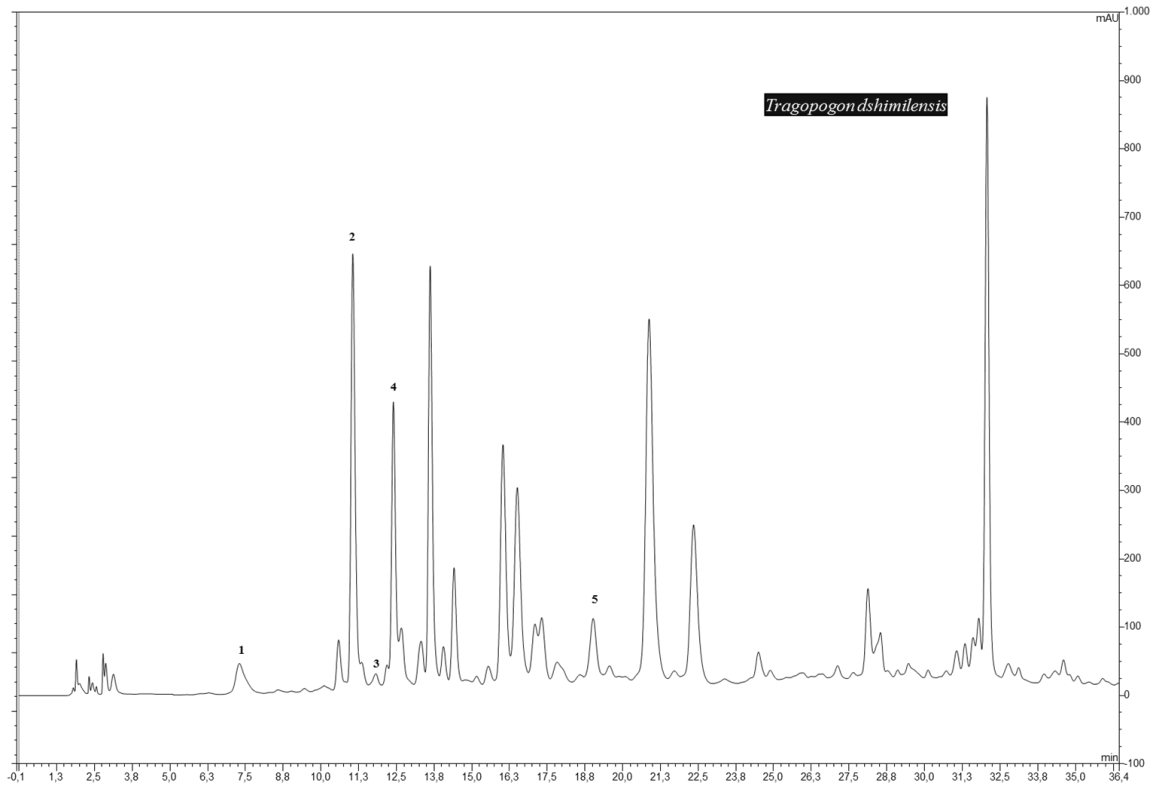
*P. erecta* metanolik ekstraktında yapılan analiz sonucunda standartlar ile eşleşen 3 adet fenolik bileşik belirlenmiştir. Gallik asit (0,411 mg/g ekstrakt), rutin (0,287 mg/g ekstrakt)

ve protokatekuik asit (0,082 mg/g ekstrakt) bileşenleri Şekil 4.2’ deki kromatogramda belirtilmiştir.



Şekil 4.2. *P. erecta* metanolik ekstraktına ait kromatogram (1) gallik asit, (2) protokatekuik asit, (3) rutin

*T. dshimilensis* metanolik ekstraktında yapılan analiz sonucunda ise standartlar ile eşleşen 5 adet fenolik bileşik tespit edilmiştir. Klorojenik asit (2,346 mg/g ekstrakt), kafeik asit (1,150 mg/g ekstrakt), protokatekuik asit (0,769 mg/g ekstrakt), ferulik asit (0,470 mg/g ekstrakt) ve *p*-OH benzoik asit (0,062 mg/g ekstrakt) bileşenleri Şekil 4.3’ deki kromatogramda belirtilmiştir.



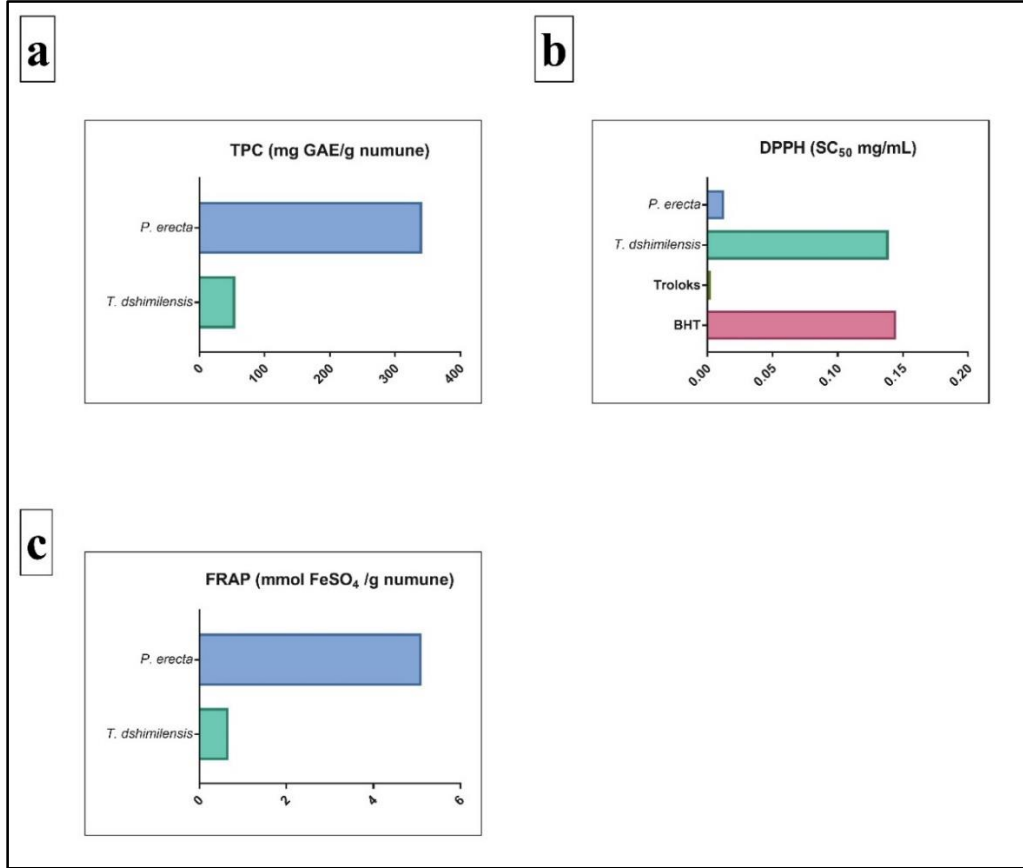
Şekil 4.3. *T. dshimilensis* metanolik ekstraktına ait kromatogram (1) protokatekuik asit, (2) klorojenik asit, (3) *p*-OH benzoik asit, (4) kafeik asit, (5) ferulik asit

## 4.2. Biyolojik Aktivite Analizleri

Çalışma kapsamında hazırlanan bitki ekstraktlarının biyolojik aktiviteleri alt başlıklar halinde derlenerek yorumlandı.

### 4.2.1. Toplam fenolik içerik (TPC)

Gerçekleştirilen analizi sonucu *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının toplam fenolik içerik (TPC) değerleri sırasıyla  $339,467 \pm 12,563$  mg GAE/g numune ve  $53,148 \pm 0,930$  mg GAE/g numune olarak belirlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarına ait antioksidan aktivite analizlerinin sonuçları (a) TPC değerleri (b) DPPH değerleri (c) FRAP değerleri

#### 4.2.2. DPPH• radikali süpürücü aktivite değerleri

DPPH analizi sonucunda *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının radikal süpürücü aktiviteleri (SC<sub>50</sub>) yine sırasıyla 0,012±0,001 ve 0,138±0,005 mg/mL olarak belirlenmiştir. Ölçüm sonuçlarını standart bir referansla karşılaştırma adına troloks (0,002±0) ve BHT (0,144±0) kullanıldı. SC<sub>50</sub> değerinin düşük olması DPPH temizleme değerinin yüksek olduğunu göstermektedir (Şekil 4.4).

#### 4.2.3. Demir (III) indirgeme antioksidan güç (FRAP) değerleri

Gerçekleştirilen FRAP analizi sonucunda *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının demir indirgeme gücü sırasıyla 5,080±0,005 ve 0,643±0,009 mmol FeSO<sub>4</sub> /g numune olarak tespit edilmiştir. FRAP değerinin yüksek olması antioksidan kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (Bkz. Şekil 4.4).

#### 4.2.4.Minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri

Bitki ekstraktlarının çeşitli mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antimikrobiyal aktivite sonuçları (MIC değerleri) Çizelge 4.1’ de belirtilmiştir. *P. erecta* ekstraktı test edilen tüm mikroorganizmalara karşı farklı derecelerde etki gösterirken en yüksek etkileri *Y. pseudotuberculosis* (156,25 µg/mL ekstrakt), *S. aureus* (625 µg/mL ekstrakt) ve *B. cereus* (625 µg/mL ekstrakt) bakterilerine karşı göstermiştir. *Y. pseudotuberculosis* bakterisine karşı gösterilen etki Ampisilin antibiyotiğine yakın iken, bulunan diğer antimikrobiyal etkiler test edilen antibiyotiklere göre düşük bulunmuştur. *T. dshimilensis* ekstraktı ise sadece *E. coli*, *S. aureus* ve *Y. pseudotuberculosis* bakterilerine karşı etki gösterirken, bu etki test edilen antibiyotiklere kıyasla oldukça düşüktür.

Çizelge 4.1. Bitki ekstraktlarına ait antimikrobiyal aktivite sonuçları (MIC değerleri µg/mL ekstrakt)

|                                             | <i>P. erecta</i> | <i>T. dshimilensis</i> | Ampisilin | Amikasin | Flukonazol |
|---------------------------------------------|------------------|------------------------|-----------|----------|------------|
| * Gram (+) Bakteri                          |                  |                        |           |          |            |
| <i>B. cereus</i>                            | 625              | -                      | -         | 0,49     |            |
| <i>B. subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i> | 2500             | -                      | 0,98      | 0,49     |            |
| <i>S. aureus</i>                            | 625              | 5000                   | 0,49      | 0,98     |            |
| <i>E. faecalis</i>                          | 1250             | -                      | 1,95      | 62,5     |            |
| * Gram (-) Bakteri                          |                  |                        |           |          |            |
| <i>E. coli</i>                              | 1250             | 5000                   | 7,81      | 0,49     |            |
| <i>P. aeruginosa</i>                        | 5000             | -                      | -         | 0,49     |            |
| <i>K. pneumonia</i>                         | 1250             | -                      | -         | 0,49     |            |
| <i>E. cloacae</i>                           | 2500             | -                      | -         | 0,98     |            |
| <i>Y. pseudotuberculosis</i>                | 156,25           | 5000                   | 125       | 31,25    |            |
| <i>A. baumannii</i>                         | 5000             | -                      | 7,81      | 0,98     |            |
| * Mantar                                    |                  |                        |           |          |            |
| <i>C. albicans</i>                          | 5000             | -                      | -         | -        | 1,95       |

#### 4.3. Morfolojik İnceleme Sonuçları

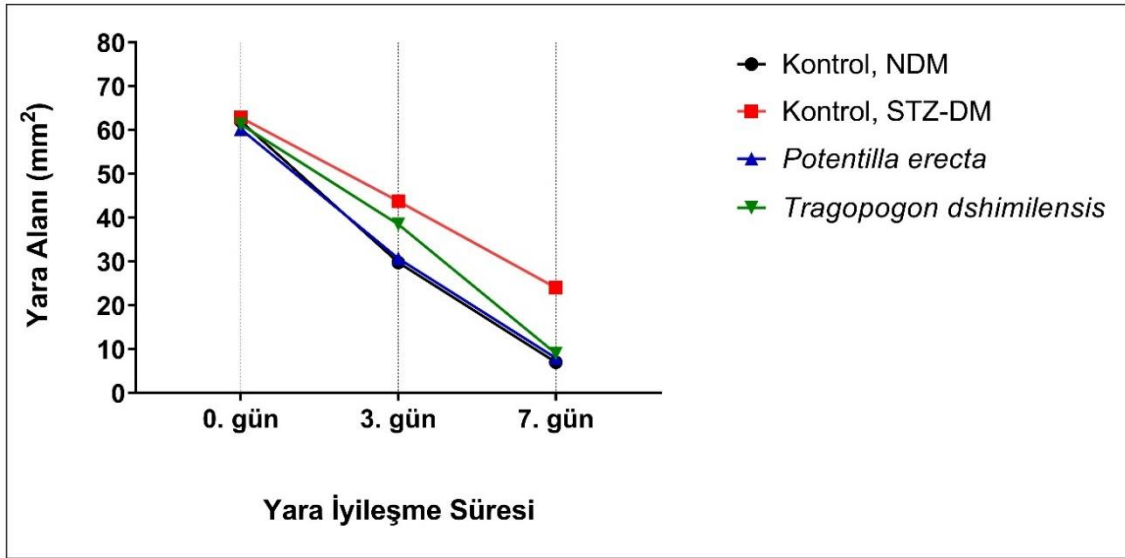
Bitki ekstraktlarının yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren morfolojik inceleme sonuçları, yara alanları ve yara kontraksiyon (kapanma) yüzdeleri Çizelge 4.2, Şekil 4.5 ve Resim 4.1’ de verilmiştir.

Kontrol (NDM) grubu kendi içinde kıyaslandığında 3 ve 7. günlerde yara alanlarında anlamlı bir farklılık gözlemlenirken ( $P < 0,001$ ), her iki günde de 0. güne kıyasla anlamlı bir

azalma saptanmıştır ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu kıyaslandığında ise diyabetli ratlarda 3 ve 7. günlerde yara alanları diyabetsiz ratlara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu kendi içinde kıyaslandığında 3 ve 7. günlerde yara alanlarında anlamlı bir farklılık gözlemlenirken ( $P<0,001$ ), her iki günde de 0. güne kıyasla anlamlı bir düşüş belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ekstraktı uygulanan grupta 3 ve 7. günlerde, *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grupta ise sadece 7. günde yara alanlarında kontrol (STZ-DM) grubundaki aynı günlere kıyasla anlamlı bir düşüş belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının uygulandığı gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise yara alanları 7. günlerde 3. günlere göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. ( $P<0,001$ ). Ek olarak *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 3. günündeki yara alanının *P. erecta* ekstraktı uygulanan grubun aynı günü ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ( $P<0,001$ ).

Çizelge 4.2. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının yara iyileşmesi üzerine etkileri (a)  $P<0,001$  kontrol (NDM) 0. gün kıyasla (b)  $P<0,001$  kontrol (STZ-DM) 0. gün kıyasla (c)  $P<0,001$  grup içi 3 ve 7. günler kıyasla (d)  $P<0,001$  aynı gündeki kontrol (STZ-DM) kıyasla (e)  $P<0,001$  aynı gündeki kontrol (NDM) kıyasla (f)  $P<0,001$  aynı gündeki diğer bitki uygulamasına kıyasla

| Yara alanları (mm <sup>2</sup> ) ve kontraksiyon yüzdeleri |                                         |                                              |                                             |                                               |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Yara iyileşme süresi (gün)                                 | Kontrol (NDM)                           | Kontrol (STZ-DM)                             | <i>P. erecta</i>                            | <i>T. dshimilensis</i>                        |
| 0                                                          | 62,09 ± 3,50                            | 62,89 ± 3,73                                 | 60,30 ± 1,44                                | 61,35 ± 1,75                                  |
| 3                                                          | 29,84 ± 3,17 <sup>a</sup><br>(51,93 %)  | 43,80 ± 2,05 <sup>a,b,e</sup><br>(30,36 %)   | 30,77 ± 2,11 <sup>a,b,d</sup><br>(48,97 %)  | 38,56 ± 1,82 <sup>a,b,f</sup><br>(37,15 %)    |
| 7                                                          | 7,04 ± 1,15 <sup>a,c</sup><br>(88,66 %) | 24,07 ± 1,68 <sup>a,b,c,e</sup><br>(61,72 %) | 8,02 ± 0,99 <sup>a,b,c,d</sup><br>(86,70 %) | 9,04 ± 0,89 <sup>a,b,c,d,e</sup><br>(85,27 %) |



Şekil 4.5. Günlere bağlı olarak değişen yara alanları



Resim 4.1. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının yara kontraksiyonu üzerine morfolojik etkileri

#### 4.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayin Sonuçları

Alınan yara dokularında yapılan tayinler sonucu belirlenen NO<sub>x</sub>, TBARs, GSH ve kollajen düzeyleri Çizelge 4.3 ve 4.4’ de verilmiştir.

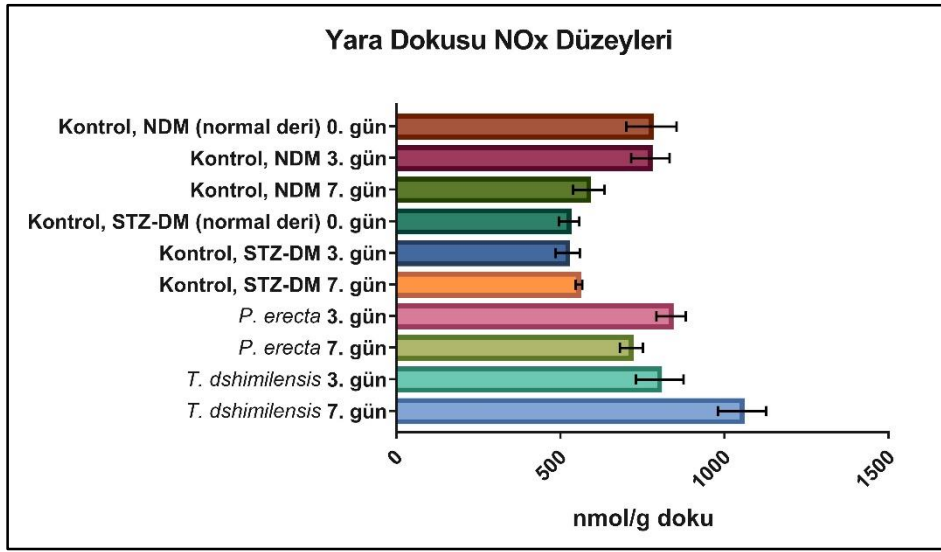
Çizelge 4.3. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının yara dokusundaki oksidatif parametreler üzerine etkileri (a) P<0,001 kontrol (NDM) 0. gün kıyasla (b) P<0,001 kontrol (STZ-DM) 0. gün kıyasla (c) P<0,001 grup içi 3 ve 7. günler kıyasla (d) P<0,001 aynı günde kontrol (STZ-DM) kıyasla (e) P<0,001 aynı günde kontrol (NDM) kıyasla (f) P<0,001 aynı günde diğer bitki uygulamasına kıyasla

|                  |                                        | NO <sub>x</sub><br>(nmol/g doku)       | TBARs<br>(μmol/g doku)          | GSH<br>(μmol/g doku)             |
|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| NDM<br>(n=12)    | Kontrol (NDM) (normal deri) 0. gün     | 776,64 ± 76,71                         | 57,12 ± 5,02                    | 5,53 ± 0,41                      |
|                  | Kontrol (NDM) 3. gün<br>(n=6)          | 773,76 ± 58,59                         | 43,19 ± 3,51 <sup>a</sup>       | 2,78 ± 0,15 <sup>a</sup>         |
|                  | Kontrol (NDM) 7. gün<br>(n=6)          | 586,56 ± 47,70 <sup>a,c</sup>          | 47,18 ± 2,61 <sup>a</sup>       | 1,47 ± 0,05 <sup>a,c</sup>       |
| STZ-DM<br>(n=24) | Kontrol (STZ-DM) (normal deri) 0. gün  | 526,08 ± 31,27 <sup>a</sup>            | 68,14 ± 5,25 <sup>a</sup>       | 0,98 ± 0,98 <sup>a</sup>         |
|                  | Kontrol (STZ-DM) 3. gün<br>(n=6)       | 522,24 ± 36,55 <sup>a,e</sup>          | 41,92 ± 3,13 <sup>a,b</sup>     | 0,81 ± 0,07 <sup>a,e</sup>       |
|                  | Kontrol (STZ-DM) 7. gün<br>(n=6)       | 555,84 ± 10,14 <sup>a</sup>            | 44,01 ± 3,86 <sup>a,b</sup>     | 0,93 ± 0,03 <sup>a,e</sup>       |
|                  | <i>P. erecta</i> 3. gün<br>(n=6)       | 837,12 ± 44,72 <sup>b,d</sup>          | 15,99 ± 1,70 <sup>a,b,e,d</sup> | 1,27 ± 0,08 <sup>a,e,d</sup>     |
|                  | <i>P. erecta</i> 7. gün<br>(n=6)       | 716,16 ± 35,44 <sup>b,d</sup>          | 16,44 ± 1,71 <sup>a,b,e,d</sup> | 2,46 ± 0,16 <sup>a,e,b,d,c</sup> |
|                  | <i>T. dshimilensis</i> 3. gün<br>(n=6) | 802,56 ± 72,65 <sup>b,d</sup>          | 21,19 ± 1,88 <sup>a,b,e,d</sup> | 0,99 ± 0,10 <sup>a,e</sup>       |
|                  | <i>T. dshimilensis</i> 7. gün<br>(n=6) | 1053,12 ± 73,53 <sup>a,b,c,d,f,e</sup> | 42,21 ± 3,27 <sup>a,b,c,f</sup> | 2,08 ± 0,19 <sup>a,e,b,d,c</sup> |

##### 4.4.1. Yara dokusu NO<sub>x</sub> düzeyleri

Kontrol (NDM) grubu kendi içinde kıyaslandığında 7. günde yara dokusu NO<sub>x</sub> düzeylerinde 0 ve 3. günlere kıyasla anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (P<0,001). Kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu kıyaslandığında ise diyabetli ratlarda 0 v 3. günlerde NO<sub>x</sub> düzeyleri diyabetsiz ratlara göre istatistiksel olarak azalmıştır (P<0,001). *P. erecta* ekstraktı uygulanan grubun 3 ve 7. günlerinde NO<sub>x</sub> düzeylerinde kontrol (STZ-DM) grubundaki aynı günlere kıyasla anlamlı bir yükseliş belirlenmiştir (P<0,001). Ek olarak bu NO<sub>x</sub> düzeylerinin (3 ve 7. günler) kontrol (STZ-DM) grubuna ait 0. gün düzeyinden de anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir (P<0,001). *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 3 ve 7. günlerinde NO<sub>x</sub> düzeylerinde kontrol (STZ-DM) grubundaki

aynı günlere kıyasla anlamlı bir yükseliş tespit edilmiştir ( $P<0,001$ ). Bu NOx düzeylerinin (3 ve 7. günler) kontrol (STZ-DM) grubuna ait 0. gün düzeyinden de anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ( $P<0,001$ ). *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grup kendi içinde değerlendirildiğinde ise NOx düzeylerinin 7. günde 3. güne göre anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. ( $P<0,001$ ). *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 7. günündeki NOx düzeyinin kontrol (NDM) grubu ve *P. erecta* ekstraktı uygulanan grubun aynı günü ile kıyaslandığında anlamlı bir yükseliş tespit edilmiştir ( $P<0,001$ ) (Şekil 4.6).

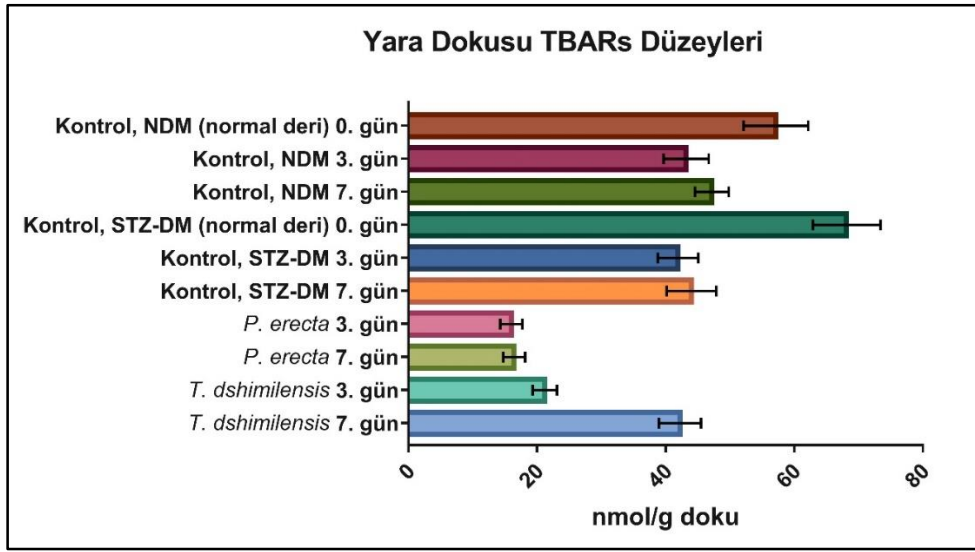


Şekil 4.6. Yara dokusu NOx düzeyleri

#### 4.4.2. Yara dokusu TBARs düzeyleri

Kontrol (NDM) grubu kendi içinde kıyaslandığında 3 ve 7. günlerde TBARs düzeyleri 0. güne kıyasla anlamlı olarak azalmıştır ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu kıyaslandığında ise diyabetli ratlarda 0. günde yara dokusu TBARs düzeyi diyabetsiz ratlara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu kendi içinde kıyaslandığında 3 ve 7. günlerde TBARs düzeyleri 0. güne kıyasla anlamlı olarak azalmıştır ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ekstraktı uygulanan grubun 3 ve 7. günlerinde yara dokusu TBARs düzeyleri kontrol (STZ-DM) ve kontrol (NDM) gruplarındaki aynı günlere kıyasla anlamlı bir şekilde azalmıştır ( $P<0,001$ ). Ayrıca her iki gündeki değerler kontrol (STZ-DM) grubunun 0. günündeki TBARs değerlerinden istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ( $P<0,001$ ). *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 3. günde yara dokusu TBARs düzeyinde kontrol (STZ-DM) ve kontrol (NDM)

gruplarındaki aynı günle kıyasla anlamlı bir düşüş belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 7. gününde ise kontrol (STZ-DM) ve kontrol (NDM) gruplarındaki 0. günlere kıyasla azalma belirlenirken ( $P<0,001$ ), aynı ekstraktın uygulandığı grubun 3. gününe göre artış tespit edilmiştir ( $P<0,001$ ). Ek olarak *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 7. günündeki TBARs düzeyinin *P. erecta* ekstraktı uygulanan grubun aynı günü ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ( $P<0,001$ ) (Şekil 4.7).

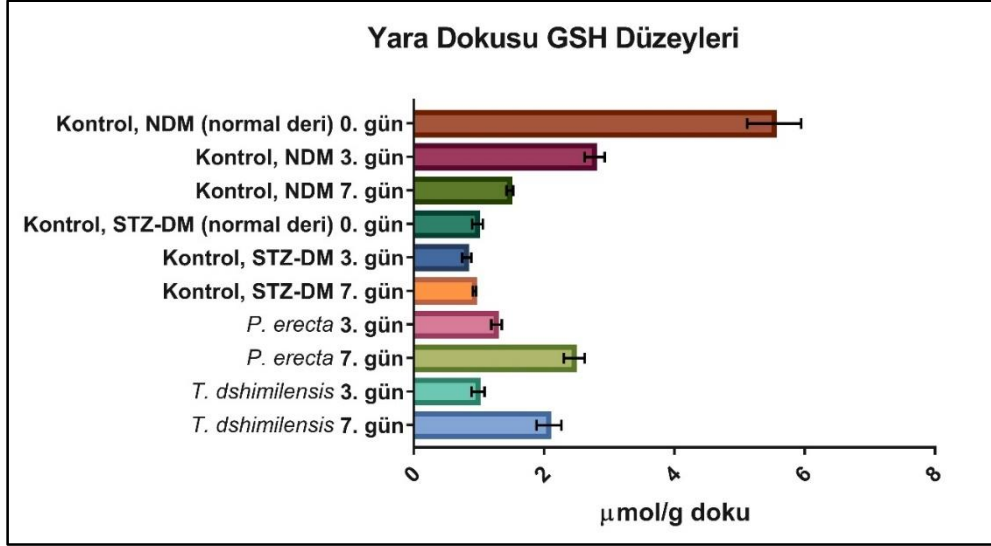


Şekil 4.7. Yara dokusu TBARs düzeyleri

#### 4.4.3. Yara dokusu GSH düzeyleri

Kontrol (NDM) grubu kendi içinde kıyaslandığında 3 ve 7. günlerde yara dokusu GSH düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenirken ( $P<0,001$ ), her iki günde de 0. güne kıyasla anlamlı bir azalma saptanmıştır ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu kıyaslandığında ise diyabetli ratlarda tüm günlerde GSH düzeyleri diyabetsiz ratlara göre istatistiksel olarak düşmüştür ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ekstraktı uygulanan grubun 3 ve 7. günlerinde yara dokusu GSH düzeylerinde kontrol (STZ-DM) grubundaki aynı günlere kıyasla anlamlı bir yükseliş belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının uygulandığı gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise GSH düzeylerinin 7. günlerde 3. günlere göre anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. ( $P<0,001$ ). *T. dshimilensis* ekstraktı uygulanan grubun 7. günde yara dokusu GSH düzeylerinde kontrol (STZ-DM) grubundaki aynı günle kıyasla anlamlı bir yükseliş

belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının uygulandığı gruplarda 7. günlerdeki yara dokusu GSH düzeylerinin kontrol (STZ-DM) ve kontrol (NDM) gruplarındaki aynı günlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P<0,001$ )(Şekil 4.8).



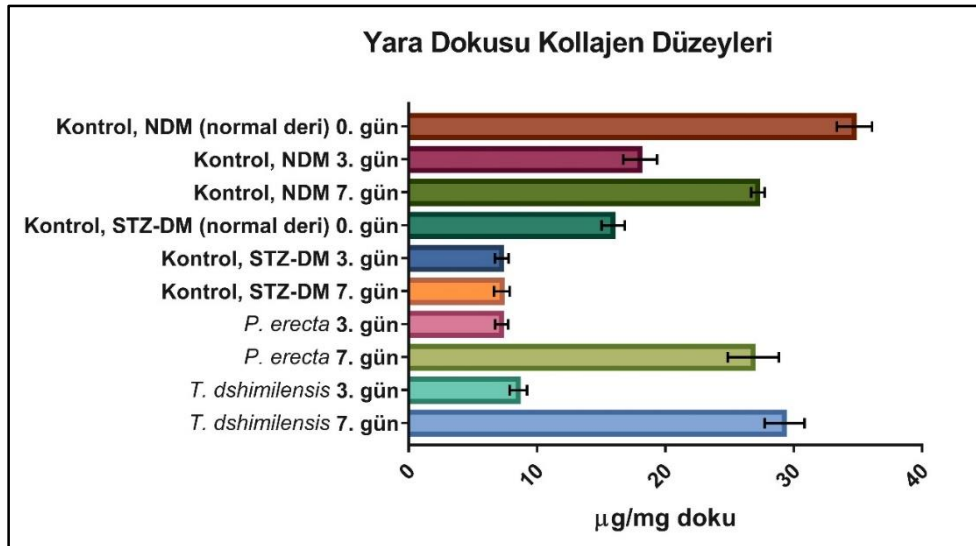
Şekil 4.8. Yara dokusu GSH düzeyleri

#### 4.4.4. Yara dokusu kollajen düzeyleri

Kontrol (NDM) grubu kendi içinde kıyaslandığında kollajen düzeylerinin 3 ve 7. günlerde 0. güne kıyasla anlamlı olarak azaldığı, 7. günde ise 3. güne göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu kıyaslandığında ise diyabetli ratlarda tüm günlerde kollajen düzeyleri diyabetsiz ratlara göre istatistiksel olarak düşmüştür ( $P<0,001$ ). Kontrol (STZ-DM) grubu yara dokusu kollajen düzeyleri 3 ve 7. günlerde 0. güne kıyasla anlamlı olarak azalmıştır ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının 7. günlerde kollajen düzeylerini kontrol (STZ-DM) grubuna kıyasla anlamlı olarak arttırdığı ve bu değerlerin 0. günden de (kontrol, STZ-DM) yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $P<0,001$ ). *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının uygulandığı gruplarda 7. günlerdeki kollajen düzeylerinin 3. günlere kıyasla istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P<0,001$ )(Çizelge 4.4 ve Şekil 4.9).

Çizelge 4.4. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının yara dokusu kollajen düzeyleri üzerine etkileri (a)  $P<0,001$  kontrol (NDM) 0. gün kıyasla (b)  $P<0,001$  kontrol (STZ-DM) 0. gün kıyasla (c)  $P<0,001$  grup içi 3 ve 7. günler kıyasla (d)  $P<0,001$  aynı gündeki kontrol (STZ-DM) kıyasla (e)  $P<0,001$  aynı gündeki kontrol (NDM) kıyasla (f)  $P<0,001$  aynı gündeki diğer bitki uygulamasına kıyasla

|                  |                                        | Kollajen<br>( $\mu\text{g}/\text{mg}$ doku) |
|------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|
| NDM<br>(n=12)    | Kontrol (NDM) (normal deri) 0. gün     | $34,73 \pm 1,37$                            |
|                  | Kontrol (NDM) 3. gün<br>(n=6)          | $18,04 \pm 1,32^a$                          |
|                  | Kontrol (NDM) 7. gün<br>(n=6)          | $27,21 \pm 0,53^{a,c}$                      |
| STZ-DM<br>(n=24) | Kontrol (STZ-DM) (normal deri) 0. gün  | $15,93 \pm 0,90^a$                          |
|                  | Kontrol (STZ-DM) 3. gün<br>(n=6)       | $7,26 \pm 0,53^{a,e,b}$                     |
|                  | Kontrol (STZ-DM) 7. gün<br>(n=6)       | $7,26 \pm 0,60^{a,e,b}$                     |
|                  | <i>P. erecta</i> 3. gün<br>(n=6)       | $7,25 \pm 0,51^{a,e,b}$                     |
|                  | <i>P. erecta</i> 7. gün<br>(n=6)       | $26,86 \pm 1,93^{a,b,d,c}$                  |
|                  | <i>T. dshimilensis</i> 3. gün<br>(n=6) | $8,54 \pm 0,68^{a,e,b}$                     |
|                  | <i>T. dshimilensis</i> 7. gün<br>(n=6) | $29,29 \pm 1,56^{a,b,d,c}$                  |



Şekil 4.9. Yara dokusu kollajen düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi inflamasyon, epitelizasyon ve anjiyogenez olayları ile karakterize olmuş kompleks bir süreçtir. Diyabet başta olmak üzere çeşitli sistemik ve lokal faktörler yara iyileşmesi üzerine etki ederek süreci geciktirebilir veya engelleyebilir. Diyabette şu an için tam bir iyileşme olmadığını da göz önüne alırsak, diyabetlilerin düşen yaşam kalitesini yükseltmek için diyabetin neden olduğu komplikasyonların etkili şekilde tedavi edilmesi önemlidir.

Dünyada ve Ülkemizde birçok bitkinin geleneksel olarak yara iyileştirme amacıyla yaygın olarak kullanıldığı yapılan etnobotanik araştırmalarda bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda etnobotanik araştırmalarda yara tedavisinde etkili cinsler olduğu bildirilen *Potentilla* ve *Tragopogon* cinslerine ait *P. erecta* ve *T. dshimilensis* bitki türlerinin diyabetik ratlardaki yara iyileşmesi ve oksidatif parametreler üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Ayrıca, kullanılan bitki ekstraktlarının bahsedilen etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemli olması sebebiyle fenolik bileşikleri, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri de belirlenmiştir.

Serbest radikallerin meydana getirebileceği reaktif oksijen kaynaklı hücresel hasardan korunmak açısından antioksidan savunma sistemleri oldukça önemlidir. Antioksidan yapılar zincir reaksiyonlarını durduraktan veya yavaşlatmaktan sorumlu kimyasal ajanlar olarak bilinir. Endojen ya da ekzojen kaynaklı olarak bilinen bu sistemler yara iyileşmesi sürecine de olumlu katkıda bulunabilir [135, 136]. Bu nedenle çalışmamızda ilk olarak bitki ekstraktlarının kromatografik yöntem olan RP-HPLC-UV ile fenolik bileşikleri tespit edilmiş ve böylelikle olası antioksidan aktivite gösterebilecek numunelerin kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmıştır. Akabinde ilgili kromatografik yöntemde tespiti mümkün olmayan ekstra antioksidatif maddelerin toplam aktivitesi ise spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmiştir. *P. erecta* ekstraktında başlıca gallik asit, rutin ve protokatekuik asit, *T. dshimilensis* ekstraktında ise klorojenik asit, kafeik asit, protokatekuik asit, ferulik asit ve *p*-OH benzoik asit içerikleri tespit edilmiştir. Standart olarak kullanılan ancak tespit edilmeyen diğer bileşenler tayin sınırının veya dedeksiyon sınırının altında kaldığı için tespit edilememiştir. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* bitki ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri (TPC) sırasıyla  $339,467 \pm 12,563$  ve  $53,148 \pm 0,930$

mg GAE/g numune olarak tespit edilmiştir. FRAP analizi sonucunda demir indirgeme gücü sırasıyla  $5,080 \pm 0,005$  ve  $0,643 \pm 0,009$  mmol FeSO<sub>4</sub> /g numune olarak bulunmuştur. DPPH analizi sonucunda ise radikal süpürücü aktiviteleri (SC<sub>50</sub>) yine sırasıyla  $0,012 \pm 0,001$  ve  $0,138 \pm 0,005$  mg/mL olarak belirlenmiştir. Önceki çalışmalarda çeşitli *Potentilla* ve *Tragopogon* türlerinin antioksidan aktiviteye sahip olduğu [98, 108, 116, 137] ve *Potentilla* türlerinde rutin, kateşin, kafeik asit, ferulik asit, ellajik asit gibi [99], *Tragopogon* türlerinde ise kafeik asit, ferulik asit, gallik asit, *p*-kumarik asit, kateşin [122] gibi birçok fenolik bileşik bulunduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar ışığında *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının zengin fenolik içeriğe ve yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu söylenebilir.

Enfeksiyon yara iyileşmesini etkileyen önemli lokal faktörlerden biridir. Yara bölgesindeki bakterilerin artışı yara iyileşmesini geciktirebilir. Çalışmamızda her iki bitki ekstraktında bazı bakteri türlerine karşı farklı derecelerde antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle *P. erecta* bitkisinden elde edilen metanolik ekstrakt tıbbi açıdan önemli *S. aureus*, *Y. pseudotuberculosis*, *B. cereus* ve *E. coli* bakterilerine karşı etki göstermiştir. Önceki çalışmalara baktığımızda Grujic-Vasic ve diğerlerinin yapmış oldukları çalışmada *P. erecta* bitkisinin farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktlarının *S. aureus* ve *E. coli* bakterileri üzerine antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir [95]. Synowiec ve diğerleri *P. erecta* rizomundan hazırlanan ekstraktın *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. lipolitica* ve *Hansenula anomala* mikroorganizmaları üzerine antimikrobiyal etki gösterdiğini tespit etmiştir [100]. *T. dshimilensis* ekstraktı ele alındığında ise literatürde bu türün antimikrobiyal etkileri ile ilgili bir çalışma bulunamamaktadır. Aynı cinsin üyelerinden olan *T. graminifolius* bitkisinin tüm kısımlarından elde edilen metanol ekstraktında herhangi bir antimikrobiyal aktiviteye rastlanmazken [111], *T. aureus* bitkisinin yapraklarından elde edilen metanol ekstraktında ise *B. cereus* ve *B. subtilis* bakterilerine karşı etki gözlemlenmiştir [112]. Bu tür tıbbi açıdan önemli bakterilerin özellikle de *S. aureus* 'un [138] yara bölgesinde bulunması inflamatuvar fazın uzamasına sebep olabilir. Dolayısıyla *P. erecta* 'nın antimikrobiyal aktivite göstererek yara iyileşmesinin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Epitelizasyon aşamasında yara kenarında bulunan epitel hücreleri yara yatağına doğru göç edip çoğalarak yara kontraksiyonunu sağlarlar. Yara kontraksiyonu bu süreçte epitelizasyonu ve yaranın iyileşmeye başladığını belirten önemli bir göstergedir.

Çalışmamızda kontrol (STZ-DM) grubundaki yara kontraksiyonunun 3 ve 7. günlerde kontrol (NDM) grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür ( $P<0,001$ ). Bu sonuç diyabetlilerde yara iyileşmesinin geciktiği tezini desteklemektedir. Ancak uygulamış olduğumuz *P. erecta* ekstraktı her iki günde, *T. dshimilensis* ekstraktı ise 7. günde yara kontraksiyonlarını anlamlı olarak arttırarak kontrol (NDM) grubundaki yara iyileşmesine yakın seviyelere yükseltmiştir ( $P<0,001$ ). Dolayısıyla *P. erecta* ve *T. dshimilensis* bitki ekstraktlarının epitelizasyonu geliştirerek diyabetik yara iyileşmesinin gelişmesine ve hızlanmasına katkıda bulunduğu söylenebilir. Kundu ve diğerleri sağlıklı (diyabetsiz) hayvanlarla yapmış oldukları *in vivo* çalışmada aynı cinse ait *P. fulgens* türünün epitelizasyonu arttırarak yara iyileşmesine önemli katkıda bulunduğu belirtilmiştir [91]. Bir başka çalışmada ise, Hashemnia ve diğerleri tarafından aynı cinse ait *T. porrifolius* türünün iyileşme sürecinde epitelizasyonu ve kollajen iplikçik ve kan damarı olgunlaşmasını geliştirerek yara iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiğini bildirmiştir [107]. Bitki ekstraktlarının bu iyileştirici etkileri sahip oldukları zengin fenolik bileşikler (flavonoid, fenolik asit, tanin vb.) nedeniyle olabilir. Çalışmamızın biyolojik aktivite analizleri kısmında *P. erecta* ekstraktında başlıca gallik asit, rutin ve protokatekuik asit, *T. dshimilensis* ekstraktında ise klorojenik asit, kafeik asit, protokatekuik asit, ferulik asit ve *p*-OH benzoik asit fenolikleri tespit edilmiştir. Yang ve diğerleri (2016) oluşturmuş oldukları *in vitro* yara iyileşmesi modelinde gallik asidin keratinosit ve fibroblast hücreleri üzerine etki ederek iyileşmeyi hızlandırdığını ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu tespit edilmiştir [139]. Ayrıca rutin içeren hidrojenlerin yara iyileşmesinde özellikle yara alanının azaltılması açısından etkili olduğu Almeida ve diğerleri tarafından yapılan bir diğer çalışmada bildirilmiştir [140]. Chen ve diğerleri Wistar ratlar ile yapmış oldukları çalışmada klorojenik asidin hücre proliferasyonunu ve epitelizasyonu arttırıp, antioksidan aktivite göstererek iyileşmeyi hızlandırdığını bildirmiştir [141]. Song ve diğerleri ise kafeik asidin farelerde oluşturulan insizyon yaraları üzerine olumlu etki gösterdiğini belirtmiştir [142]. Ghaisas ve diğerleri diyabetik ratlarda yapmış oldukları çalışmada ferulik asit uygulamasının kontrol grubuna kıyasla epitelizasyonu ve hidroksiprolin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir [143]. Literatürdeki bu çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir.

Kollajen bağ dokunun başlıca proteinlerinden biridir ve yara iyileşmesi sürecinde yapısal destek sağlamasının yanı sıra hücre proliferasyonu ve göçünde de görev alır [144]. Çalışmamız sonucunda alınan yara dokularındaki kollajen içerikleri incelendiğinde,

kontrol (STZ-DM) grubunda tüm günlerde kontrol (NDM) grubuna kıyasla total kollajen seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). Yapılan pek çok çalışmada sonuçlarımızı doğrular nitelikte diyabet hastalarında ve diyabet-indüklenen deney hayvanlarında kollajen ve hidroksiprolin içeriğinin deri ve yara dokularında azaldığı bildirilmiştir [41, 145–147]. *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktları ise iyileşmenin 7. gününde total kollajen seviyesini kontrol (STZ-DM) grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak arttırmıştır ( $P<0,001$ ). *P. fulgens* türünün etanolik ekstraktının yara iyileşmesi sürecinde dokuda kollajenin ana bileşenlerinden olan hidroksiprolin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edilmiştir [91]. *T. dshimilensis* ekstraktı ise içerdiği klorojenik asit ve ferulik asit sayesinde kollajen miktarının arttırmış olabilir. Bağdaş ve diğerleri ratlarda oluşturdukları tam kalınlıktaki yara modelinde klorojenik asidin doza bağlı olarak iyileşmeyi hızlandırdığını ve yara dokusunda hidroksiprolin içeriğini arttırdığını rapor etmiştir [148]. Ghaisas ve diğerleri diyabetik ratlarda yapmış oldukları çalışmada ferulik asidin kontrol grubuna kıyasla hidroksiprolin düzeylerini arttırdığını bildirmiştir [143]. Bu durum uygulanan bitki ekstraktlarının diyabetik yara iyileşmesinin 7. gününde kollajen seviyesini arttırarak proliferasyon aşamasında etkili olduğunu düşündürebilir.

Oksijen, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri yara iyileşmesi sürecini etkileyen önemli faktörlerdir. Bakterilerin ortadan kaldırılması, anjiyogenez ve kollajen sentezi için yara bölgesinin yeterli oksijenle beslenmesi gereklidir [54]. Ayrıca bu bileşikler ikincil haberci olarak görev alıp iyileşme sürecine katkıda bulunabilirler [53, 55]. Çalışmamızda kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu yara dokuları karşılaştırıldığında 0 ve 3. günlerde NOx düzeylerinde anlamlı bir azalma belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). Nitrik oksit oldukça reaktif bir biyolojik habercidir ve yara bölgesinde başlıca makrofaj, trombosit ve fibroblast hücreleri tarafından NOS enzimi aracılığıyla üretilir [149–151]. Nitrik oksit kollajen sentezi ve depolanmasını, anjiyogenezi ve hücre proliferasyonunu geliştirerek yara iyileşmesinin gelişmesine katkıda bulunabilir [152]. Çeşitli derlemeler elde ettiğimiz sonuçları destekler nitelikte diyabetlilerde yara bölgesinde NOx düzeylerinin azaldığını rapor etmiş [152–154], ayrıca Witte ve diğerleri oluşturmuş oldukları deneysel yara iyileşmesi modelinde nitrik oksit donörlerinin diyabetin neden olduğu geciken yara iyileşmesini kısmen tersine çevirerek süreci geliştirebileceğini bildirmiştir [155]. Çalışmamızda her iki bitki ekstraktıda 3 ve 7. günlerde diyabetli yara dokusundaki NOx düzeylerini anlamlı olarak arttırarak ( $P<0,001$ ) diyabetsiz kontrol grubundaki seviyesine

yaklaştırmıştır. Ugusman ve diğerleri rutin uygulamasının [156], Migliori ve diğerleri kafeik asit uygulamasının [157] ve Zhao ve diğerleri ise ferulik asit uygulamasının [158] endotelial hücrelerde NO üretimini arttırabileceğini vurgulamıştır. Çalışmamızda uygulamış olduğumuz *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının da içerdikleri bu fenolik bileşiklerden dolayı diyabetli yara dokusundaki NOx düzeylerini arttırmış olabileceği ve dolayısıyla yara iyileşmesinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülebilir. Ancak *T. dshimilensis* ekstraktının özellikle iyileşmenin 7. gününde NOx düzeyini kontrol (STZ-DM) grubuna kıyasla çok fazla arttırdığı, aynı gündeki artan TBARs seviyesi de göz önüne alındığında söylenebilir. Nitrik oksit yara iyileşmesine katkılarının yanı sıra tüm serbest radikaller gibi yüksek düzeylerde üretildiğinde hücresel hasara neden olabilir. İlerleyen çalışmalarda *T. dshimilensis* ekstraktının bu etkisi 50 mg/kg olan dozunun düşürülmesiyle giderilebilir.

Birçok çalışmada oksijen kaynaklı serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasar lipid, protein veya DNA' nın açığa çıkan oksidasyon ürünleri ile belirlenir [159]. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve dokudaki miktarı TBARs düzeylerinin ölçülmesi ile belirlenebilir. Çalışmamızda kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu yara dokuları TBARs düzeyleri karşılaştırıldığında 0. günde anlamlı bir artış tespit edilirken ( $P<0,001$ ), 3 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $P>0,001$ ). Diyabetli yaralarda *P. erecta* ekstraktının uygulanması sonucu 3 ve 7. günlerde, *T. dshimilensis* ekstraktının uygulanması sonucu ise 3. günde diyabetli kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş belirlenmiştir ( $P<0,001$ ). TBARs düzeylerindeki bu düşüşler kullanılan bitki ekstraktlarının içerdikleri fenolik bileşikler ve yüksek antioksidan kapasiteleri sonucu gerçekleşmiş olabilir. Fakat *T. dshimilensis* ekstraktının neden olduğu 3. güne kıyasla 7. gündeki TBARs seviyesi artışı önceden bahsedildiği gibi muhtemel aynı gündeki aşırı NOx üretimi ile ilişkilidir.

Düşük molekül ağırlıklı endojen bir antioksidan olan glutatyon hücre ve dokuların oksidatif strese korunmasında oldukça etkili bir tripeptittir [55]. Çalışmamızda kontrol (STZ-DM) grubu ile kontrol (NDM) grubu yara dokuları karşılaştırıldığında tüm günlerde GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ( $P<0,001$ ). Rasik ve Shukla, ve Dinçer ve Gülen yayınlamış oldukları çalışmalarda diyabetik yara dokularında GSH düzeylerinin sağlıklı (diyabetsiz) yara dokularına göre azaldığını rapor etmişlerdir [160, 161]. Çalışmamızda *P. erecta* ekstraktının uygulanması GSH düzeylerini kontrol

(STZ-DM) grubu ile kıyaslandığında 3 ve 7. günlerde ( $P<0,001$ ), *T. dshimilensis* ekstraktının uygulanması ise 7. günde anlamlı olarak arttırmıştır ( $P<0,001$ ). Kundu ve diğerleri yapmış oldukları çalışmada aynı cinse ait *P. fulgens* türünün yara dokusunda GSH düzeylerini anlamlı olarak arttırdığını bildirmiştir [91]. Daha önce bahsedildiği gibi çalışmamızın biyolojik aktivite analizleri kısmında bitki ekstraktlarında çeşitli fenolik bileşikler tespit edilmiştir. Önceki çalışmalara baktığımızda tespit edilen bileşiklerden rutin [162], klorojenik asit [141, 148], kafeik asit [163] ve ferulik asitin [143] *in vivo* ve *in vitro* koşullarda hücre içi GSH miktarını arttırdığı görülmektedir. Literatürdeki bulgularımızı destekler nitelikte olan bu çalışmalarda göz önünde alındığında *P. erecta* ve *T. dshimilensis* ekstraktlarının yara dokusundaki GSH düzeylerini anlamlı olarak arttırarak yara dokusu antioksidan kapasitesini arttırdığı ve dolayısıyla da yara iyileşmesi sürecine olumlu katkıda bulunduğu düşünülebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyolojik aktivite çalışmaları ile morfolojik ve biyokimyasal incelemeler göz önüne alındığında *P. erecta* ve *T. dshimilensis* bitkilerinin diyabetik ratlarda etnobotanik çalışmaları destekler nitelikte yara iyileşmesini geliştirdiği, hızlandırdığı ve oksidatif olayları etkilediği, ilk kez, söylenebilir. Ayrıca kullanılan bitki ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği de belirlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda farklı doz ve uygulama şekilleri kullanılarak her iki bitkinin yara tedavisindeki potansiyeli daha detaylı olarak araştırılabilir.



## KAYNAKLAR

1. Kaltalioglu, K., and Coskun-Cevher, S. (2015). A bioactive molecule in a complex wound healing process: platelet-derived growth factor. *International Journal of Dermatology*, 54(8), 972–977.
2. Werner, S., and Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83(3), 835–870.
3. Lee, Y. S. S., Wysocki, A., Warburton, D., and Tuan, T. L. L. (2012). Wound healing in development. *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*, 96(3), 213–222.
4. Ranzato, E., and Burlando, B. (2011). Signalling Pathways in Wound Repair. In J. E. Middleton (Ed.), *Wound Healing : Process, Phases, and Promoting*. New York: Nova Science Publishers, 123–135.
5. Agyare, C., Boakye, Y. D., Bekoe, E. O., Hensel, A., Dapaah, S. O., and Appiah, T. (2016). Review: African medicinal plants with wound healing properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 177, 85–100.
6. Broughton, G., Janis, J. E., and Attinger, C. E. (2006). The Basic Science of Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(Supplement), 12S–34S.
7. Baltzis, D., Eleftheriadou, I., and Veves, A. (2014). Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Advances in Therapy*, 31(8), 817–836.
8. Dinh, T., Tecilazich, F., Kafanas, A., Doupis, J., Gnardellis, C., Leal, E., Tellechea, A., Pradhan, L., Lyons, T. E., Giurini, J. M., Veves, A. (2012). Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes*, 61(11), 2937–2947.
9. Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*, 366(9498), 1736–1743.
10. Guo, S., and Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89, 219–229.
11. Aydın, A., Sayal, A., ve Işımer, A. (2001). *Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi*. Ankara: GATA Basımevi, 1-62.
12. Şimşek, F. (1999). Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 8(1), 42–47.
13. Saeidnia, S., and Abdollahi, M. (2013). Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 273(3), 442–455.

14. De Sousa, R. G., and Batista, K. de N. M. (2016). Laser therapy in wound healing associated with diabetes mellitus - Review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(4), 489–493.
15. Berk, A., Dokumacı, A. H., ve Kaymaz, M. B. (2015). Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24(2), 185–192.
16. Peplow, P. V, and Baxter, G. D. (2012). Gene expression and release of growth factors during delayed wound healing: a review of studies in diabetic animals and possible combined laser phototherapy and growth factor treatment to enhance healing. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30(11), 617–636.
17. Li, H., Fu, X., Zhang, L., Huang, Q., Wu, Z., and Sun, T. (2008). Research of PDGF-BB gel on the wound healing of diabetic rats and its pharmacodynamics. *The Journal of Surgical Research*, 145(1), 41–48.
18. Maver, T., Maver, U., Stana Kleinschek, K., Smrke, D. M., and Kreft, S. (2015). A review of herbal medicines in wound healing. *International Journal of Dermatology*, 54(7), 740–751.
19. Gidik, Ç. (2011). *Kütahya ve çevresi Potentilla l. cinsi üzerinde taksonomik ve morfolojik bir araştırma*. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, 1-6.
20. Gültepe, M. (2014). *Türkiye Tragopogon L. (Asteraceae) taksonlarının biyosistematik yönden incelenmesi*. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1-201.
21. Tomczyk, M., and Latté, K. P. (2009). Potentilla-A review of its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 184–204.
22. Chevallier, A. (2016). *Encyclopedia of herbal medicine* (3rd ed.). London: Penguin Random House, 256.
23. Tunon, H., Olavsdotter, C., and Bohlin, L. (1995). Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 48(2), 61–76.
24. Ivancheva, S., and Stantcheva, B. (2000). Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 69(2), 165–172.
25. Tuzlaci, E., and Doğan, A. (2010). Turkish folk medicinal plants, IX: Ovacik (Tunceli). *Marmara Pharmaceutcal Journal*, (14), 136–143.
26. Farzaei, M. H., Rahimi, R., Abbasabadi, Z., and Abdollahi, M. (2013). An Evidence-based Review on Medicinal Plants used for the Treatment of Peptic Ulcer in Traditional Iranian Medicine. *International Journal of Pharmacology*, 9(2), 108–124.
27. Farzaei, M. H., Abbasabadi, Z., Reza Shams-Ardekani, M., Abdollahi, M., and Rahimi, R. (2014). A comprehensive review of plants and their active constituents

with wound healing activity in traditional Iranian medicine. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 26(7), 197–206.

28. Altundag, E., and Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 19, 756–777.
29. Mosaddegh, M., Naghibi, F., Moazzeni, H., Pirani, A., and Esmaeili, S. (2012). Ethnobotanical survey of herbal remedies traditionally used in Kohgiluyeh va Boyer Ahmad province of Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 80–95.
30. Engin, B. (2012). Dermatolojide Temel Konular. In Y. Tüzün ve B. Engin (Eds.), *Dermatolog olmayanlar için dermatoloji* (1st ed.). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 135–170.
31. Altıparmak, M. (2012). *Diabetik ratlarda kantaronun deri yarası üzerine etkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, 1-100.
32. İnternet: Skin anatomy. *Mayo Clinic*. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.mayoclinic.org%2Fskin-layers%2Fimg-20006163&date=2017-06-03>, Son Erişim Tarihi: 24.02.2017.
33. Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., and Maibach, H. I. (2007). Structural Characteristics of the Aging Skin: A Review. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 26(4), 343–357.
34. İnternet: Dermis. *Wikipedia*. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FDermis&date=2017-06-03>, Son Erişim Tarihi: 24.02.2017.
35. Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., and Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1), 19–25.
36. Mathieu, D., Linke, J. C., and Wattel, F. (2006). Non-healing wounds. In D. Mathieu (Ed.), *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Netherland: Springer, 401–427.
37. Ekizoğlu, O., ve Arıcan, N. (2009). Yaralar. *Klinik Gelişim*, 22, 33–43.
38. Orhun, E. (2003). Yara Tarifi, Yaralanama Tipleri ve Travmatik Yaraların Tedavisi. In N. Kurt (Ed.), *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. Nobel Tıp Kitabevleri, 34–47.
39. Arslan, M. K. (2003). Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. In N. Kurt (Ed.), *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. Nobel Tıp Kitabevleri, 9–34.
40. Trott, A. (1997). *Wound and Lacerations*. USA: Mosby Inc, 1-336.
41. Blakytyn, R., and Jude, E. (2006). The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabetic Medicine*, 23(6), 594–608.
42. Lobmann, R., Schultz, G., and Lehnert, H. (2005). Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care*, 28(2), 461–471.

43. Parsak, C. K., Sakman, G., ve Çelik, Ü. (2007). Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145–159.
44. Phillips, N. F. (2007). *Berry & Kohn's operating room technique* (11th ed.). St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 1-548.
45. Thomas Hess, C. (2011). Checklist for Factors Affecting Wound Healing. *Advances in Skin & Wound Care*, 24(4), 192.
46. İnternet: Wound care. *The Royal Children's Hospital*. URL: [http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.rch.org.au%2Frchcp%2Fhospital\\_clinical\\_guideline\\_index%2FWound\\_care%2F&date=2017-06-03](http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.rch.org.au%2Frchcp%2Fhospital_clinical_guideline_index%2FWound_care%2F&date=2017-06-03), Son Erişim Tarihi: 30.11.2016.
47. Swift, M. E., Burns, A. L., Gray, K. L., and DiPietro, L. A. (2001). Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *Journal of Investigative Dermatology*, 117(5), 1027–1035.
48. Swift, M. E., Kleinman, H. K., and DiPietro, L. A. (1999). Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Laboratory Investigation; a journal of technical methods and pathology*, 79(12), 1479–1487.
49. Gosain, A., and DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World Journal of Surgery*, 28(3), 321–326.
50. Marucha, P. T., Kiecolt-Glaser, J. K., and Favagehi, M. (1998). Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosomatic medicine*, 60(3), 362–365.
51. Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Mercado, A. M., Malarkey, W. B., and Glaser, R. (1995). Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, 346(8984), 1194–1196.
52. Brimson, C. H., and Nigam, Y. (2013). The role of oxygen-associated therapies for the healing of chronic wounds, particularly in patients with diabetes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(4), 411–418.
53. Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., Leaper, D., and Georgopoulos, N. T. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*, 14(1), 89–96.
54. Kurahashi, T., and Fujii, J. (2015). Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing. *Journal of Developmental Biology*, 3, 57–70.
55. Schäfer, M., and Werner, S. (2008). Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*, 58(2), 165–171.
56. Roy, S., Khanna, S., Nallu, K., Hunt, T. K., and Sen, C. K. (2006). Dermal wound healing is subject to redox control. *Molecular Therapy*, 13(1), 211–220.

57. Ponugoti, B., Xu, F., Zhang, C., Tian, C., Pacios, S., and Graves, D. T. (2013). FOXO1 promotes wound healing through the up-regulation of TGF-B1 and prevention of oxidative stress. *Journal of Cell Biology*, 203(2), 327–343.
58. Bansal, V. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 95–100.
59. Erenel, G., Erbaş, D., ve Arıcıoğlu, A. (1992). Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Medical Journal*, 3(4), 243-250.
60. Yıldırım Sözmen, E. (2006). Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri. In T. Onat, K. Emerk, ve E. Yıldırım Sözmen (Eds.), *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 749–758.
61. Lütüye Ekici, ve Osman Sağdıç. (2008). Serbest Radikaller ve Antioksidan Gıdalarla İnhibisyonu. *GIDA*, 33(5), 251–260.
62. Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30–39.
63. Castello, G., Costantini, S., and Scala, S. (2010). Targeting the inflammation in HCV-associated hepatocellular carcinoma: a role in the prevention and treatment. *Journal of Translational Medicine*, 8(1), 109.
64. Bunaciu, A. A., Danet, A. F., Fleschin, Ş., and Aboul-Enein, H. Y. (2016). Recent Applications for in Vitro Antioxidant Activity Assay. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 46(5), 389–399.
65. Mahmoudi, S., Khali, M., Benkhaled, A., Benamirouche, K., and Baiti, I. (2016). Phenolic and flavonoid contents, antioxidant and antimicrobial activities of leaf extracts from ten Algerian *Ficus carica* L. varieties. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(3), 239–245.
66. Fang, Z., Zhang, M., and Wang, L. (2007). HPLC-DAD-ESIMS analysis of phenolic compounds in bayberries (*Myrica rubra* Sieb. et Zucc.). *Food Chemistry*, 100(2), 845–852.
67. Pereira, D. M., Valentão, P., Pereira, J. A., and Andrade, P. B. (2009). Phenolics: From Chemistry to Biology. *Molecules*, 14(6), 2202–2211.
68. Dzialo, M., Mierziak, J., Korzun, U., Preisner, M., Szopa, J., and Kulma, A. (2016). The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 1–41.
69. Bickers, D. R., and Athar, M. (2006). Oxidative Stress in the Pathogenesis of Skin Disease. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(12), 2565–2575.
70. Henchcliffe, C., and Beal, M. F. (2008). Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4(11), 600–609.

71. Şahin, H. (2014). *Orman gülü balı ve bitkisindeki grayanotoksin-iii (GTX-III) izoformunun lc-ms/ms ile analizi*. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1-20.
72. Harborne, J. (1998). Phenolic Compounds. In *Phytochemical Methods, A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*. London: Chapman and Hall, 40–106.
73. Hallaç Türk, F. (2009). *Bazı Sofralık Üzüm Çeşitlerinde Farklı Dönemlerde Alınan Yapraklardaki Fenolik ve Mineral Madde Değişimlerinin Belirlenmesi*. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 1-18.
74. Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 96(2–3), 67–202.
75. Saldamlı, İ. (2007). *Gıda Kimyası*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1-155.
76. Mantle, D., Gok, M. A., and Lennard, T. W. (2001). Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug React Toxicol Rev*, 20(2), 89–103.
77. Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., ve Babaç, M. T. (Editörler). (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını, 1-1290.
78. İnternet: *Potentilla erecta* (L.) Raeusch. *The Plant List*. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.theplantlist.org%2Ftp11.1%2Frecord%2Frp-1192&date=2017-06-03>, Son Erişim Tarihi: 05.02.2017.
79. Zevin, I. V., Altman, N., and Zevin, L. V. (1997). *A Russian herbal: traditional remedies for health and healing*. Rochester, Vermont: Healing Arts Press, 142.
80. Sharma, P. K., Chauhan, N. S., and Lal, B. (2004). Observations on the traditional phytotherapy among the inhabitants of Parvati valley in western Himalaya, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(2–3), 167–176.
81. Kumar, B., Vijayakumar, M., Govindarajan, R., and Pushpangadan, P. (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing-Exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(2), 103–113.
82. Malla, B., Gauchan, D. P., and Chhetri, R. B. (2015). An ethnobotanical study of medicinal plants used by ethnic people in Parbat district of Western Nepal. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 103–117.
83. Kayani, S., Ahmad, M., Sultana, S., Khan Shinwari, Z., Zafar, M., Yaseen, G., Hussain, M., and Bibi, T. (2015). Ethnobotany of medicinal plants among the communities of Alpine and Sub-alpine regions of Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 186–202.
84. Özdemir, E., Alpınar, K., Ozdemir, E., and Alpınar, K. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde - Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53–65.

85. İnternet: Assessment report on *Potentilla erecta* (L.) Raeusch., rhizoma. *The European Medicines Agency* URL: [http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen\\_GB%2Fdocument\\_library%2FHerbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report%2F2011%2F03%2FWC500103670.pdf&date=2017-06-03](http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen_GB%2Fdocument_library%2FHerbal_-_HMPC_assessment_report%2F2011%2F03%2FWC500103670.pdf&date=2017-06-03), Son Erişim Tarihi: 30.11.2016.
86. Grochowski, D. M., Uysal, S., Aktumsek, A., Granica, S., Zengin, G., Ceylan, R., and Locatelli, M., Tomczyk, M. (2017). In vitro enzyme inhibitory properties, antioxidant activities, and phytochemical profile of *Potentilla thuringiaca*. *Phytochemistry Letters*, 1-11.
87. Uysal, S., and Aktumsek, A. (2015). A phytochemical study on *Potentilla anatolica*: An endemic Turkish plant. *Industrial Crops and Products*, 76, 1001–1007.
88. Song, C., Huang, L., Rong, L., Zhou, Z., Peng, X., Yu, S., and Fang, N. (2012). Anti-hyperglycemic effect of *Potentilla discolor* decoction on obese-diabetic (Ob-db) mice and its chemical composition. *Fitoterapia*, 83(8), 1474–1483.
89. Avci, G., Kupeli, E., Eryavuz, A., Yesilada, E., and Kucukkurt, I. (2006). Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 418–423.
90. Gürbüz, I., Özkan, A. M., Yesilada, E., and Kutsal, O. (2005). Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1–3), 313–318.
91. Kundu, A., Ghosh, A., Singh, N. K., Singh, G. K., Seth, A., Maurya, S. K., Hemalatha, S., and Laloo, D. (2016). Wound healing activity of the ethanol root extract and polyphenolic rich fraction from *Potentilla fulgens*. *Pharmaceutical Biology*, 54(11), 2383–2393.
92. Chen, K., Plumb, G. W., Bennett, R. N., and Bao, Y. (2005). Antioxidant activities of extracts from five anti-viral medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 96(1–2), 201–205.
93. Zhang, L., Yang, J., Chen, X. Q., Zan, K., Wen, X. D., Chen, H., Wang, Q., and Lai, M. X. (2010). Antidiabetic and antioxidant effects of extracts from *Potentilla discolor* Bunge on diabetic rats induced by high fat diet and streptozotocin. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(2), 518–524.
94. Bazylko, A., Piwowarski, J. P., Filipek, A., Bonarewicz, J., and Tomczyk, M. (2013). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from *Potentilla recta* and its main ellagitannin, agrimoniin. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(1), 222–227.
95. Grujić-Vasić, J., Pilipović, S., Bosnić, T., and Redžić, S. (2006). Antimicrobial Activity of Different Extracts from Rhizome and Root of *Potentilla erecta* L. Raeuschel and *Potentilla alba* L. Rosaceae. *Acta Medica Academica*, 35(1), 19–22.

96. Saio, V., Syiem, D., and Sharma, R. (2012). Effect of *Potentilla fulgens* on lipid peroxidation and antioxidant status in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 3(2), 249–254.
97. Tomczyk, M., Leszczyńska, K., and Jakoniuk, P. (2008). Antimicrobial activity of *Potentilla* species. *Fitoterapia*, 79(7–8), 592–594.
98. Tomczyk, M. (2011). Secondary metabolites from *Potentilla recta* L. and *Drymocallis rupestris* (L.) Soják (syn. *Potentilla rupestris* L.) (Rosaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 39(4–6), 893–896.
99. Wang, S. S., Wang, D. M., Pu, W. J., and Li, D. W. (2013). Phytochemical profiles, antioxidant and antimicrobial activities of three *Potentilla* species. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 321.
100. Synowiec, A., Gniewosz, M., Bączek, K., and Przybył, J. L. (2014). Antimicrobial effect of an aqueous extract of *Potentilla erecta* rhizome. *Herba Polonica*, 60(2), 18–28.
101. Shushunov, S., Balashov, L., Kravtsova, A., Krasnogorsky, I., Latté, K. P., and Vasiliev, A. (2009). Determination of Acute Toxicity of the Aqueous Extract of *Potentilla erecta* (Tormetil) Rhizomes in Rats and Mice. *Journal of Medicinal Food*, 12(5), 1173–1176.
102. Cakilcioglu, U., Khatun, S., Turkoglu, I., and Hayta, S. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 469–486.
103. Kilic, O., and Bagci, E. (2013). An ethnobotanical survey of some medicinal plants in Keban (Elazig-Turkey). *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(23), 1675–1684.
104. Singh, K. N., and Lal, B. (2008). Ethnomedicines used against four common ailments by the tribal communities of Lahaul-Spiti in western Himalaya. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(1), 147–159.
105. Phondani, P. C. (2011). Worth of traditional herbal system of medicine for curing ailments prevalent across the mountain region of Uttarakhand, India. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(9), 81–86.
106. Guarrera, P. M., Forti, G., and Marignoli, S. (2005). Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 96(3), 429–444.
107. Hashemnia, M., Javdani, M., Nikousefat, Z., Hoseinpour, F., and Kakaei, S. (2014). Evaluation of the wound healing activity of methanolic extract of *Tragopogon porrifolius* in rat. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences*, 4(8), 446–452.
108. Farzaei, M. H., Rahimi, R., Attar, F., Siavoshi, F., Saniee, P., Hajimahmoodi, M., Mirnezami, T., and Khanavi, M. (2014). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of essential oil and extracts of *Tragopogon graminifolius*, a medicinal herb from Iran. *Natural Product Communications*, 9(1), 121–124.

109. Bahadir-Acikara, O., Saltan-Çitoğlu, G., and Çoban, T. (2013). Evaluation of antioxidant properties of some Tragopogon species growing in Turkey. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 377–384.
110. Mojarab, M., Khan Mohammadi, A., Hosseinzadeh, L., and Minoosh Siavash-Haghighi, Z. (2014). Antioxidant activity and safety assessment of Tragopogon buphthalmoides hydroethanolic extract: Acute and subchronic toxicities. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 9(5), 359–366.
111. Bazzaz, B. S., and Haririzadeh, G. (2003). Screening of Iranian Plants for Antimicrobial Activity. *Pharmaceutical Biology*, 41(8), 573–583.
112. Coruh, I., Gormez, A. A., Ercisli, S., and Bilen, S. (2007). Total phenolics, mineral elements, antioxidant and antibacterial activities of some edible wild plants in Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 19(7), 5755–5762.
113. Farzaei, M. H., Ghasemi-Niri, S. F., Abdolghafari, A. H., Baeri, M., Khanavi, M., Navaei-Nigjeh, M., Abdollahi, M., and Rahimi, R. (2015). Biochemical and histopathological evidence on the beneficial effects of Tragopogon graminifolius in TNBS-induced colitis. *Pharmaceutical Biology*, 53(3), 429–436.
114. Farzaei, M. H., Khazaei, M., Abbasabadei, Z., Feyzmahdavi, M., and Mohseni, G. R. (2013). Protective Effect of Tragopogon Graminifolius DC Against Ethanol Induced Gastric Ulcer. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(9), 813–816.
115. Ertaş, A., Gören, A. C., Boğa, M., Yeşil, Y., and Kolak, U. (2014). Essential oil compositions and anticholinesterase activities of two edible plants Tragopogon latifolius var. angustifolius and Lycopsis orientalis. *Natural Product Research*, 28(17), 1405–1408.
116. Tenkerian, C., El-Sibai, M., Daher, C. F., and Mroueh, M. (2015). Hepatoprotective, Antioxidant, and Anticancer Effects of the Tragopogon porrifolius Methanolic Extract. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–10.
117. Kucekova, Z., Mlcek, J., Humpolicek, P., Rop, O., Valasek, P., and Saha, P. (2011). Phenolic compounds from allium schoenoprasum, tragopogon pratensis and rumex acetosa and their antiproliferative effects. *Molecules*, 16(11), 9207–9217.
118. Zidorn, C., Lohwasser, U., Pschorr, S., Salvenmoser, D., Ongania, K.-H., Ellmerer, E. P., Börner, A., and Stuppner, H. (2005). Bibenzyls and dihydroisocoumarins from white salsify (Tragopogon porrifolius subsp. porrifolius). *Phytochemistry*, 66(14), 1691–1697.
119. Zidorn, C., Grass, S., Ellmerer, E. P., Ongania, K. H., and Stuppner, H. (2006). Stilbenoids from Tragopogon orientalis. *Phytochemistry*, 67(19), 2182–2188.
120. Sareedenchai, V., Ganzera, M., Ellmerer, E. P., Lohwasser, U., and Zidorn, C. (2009). Phenolic compounds from Tragopogon porrifolius L. *Biochemical Systematics and Ecology*, 37(3), 234–236.

121. Formisano, C., Rigano, D., Senatore, F., Bruno, M., and Rosselli, S. (2010). Volatile constituents of the aerial parts of white salsify (*Tragopogon porrifolius* L., Asteraceae). *Natural Product Research*, 24(7), 663–668.
122. Farzaei, M. H., Khanavi, M., Moghaddam, G., Dolatshahi, F., Rahimi, R., Shams-Ardekani, M. R., Amin, G., and Hajimahmoodi, M. (2014). Standardization of *Tragopogon graminifolius* DC. Extract Based on Phenolic Compounds and Antioxidant Activity. *Journal of Chemistry*, 2014, 1–6.
123. Zeeni, N., Daher, C. F., Saab, L., and Mroueh, M. (2014). *Tragopogon porrifolius* improves serum lipid profile and increases short-term satiety in rats. *Appetite*, 72, 1–7.
124. de Villiers, A., Lynen, F., Crouch, A., and Sandra, P. (2004). Development of a Solid-Phase Extraction Procedure for the Simultaneous Determination of Polyphenols, Organic Acids and Sugars in Wine. *Chromatographia*, 59(7), 403–409.
125. Öztürk, N., Tunçel, M., and Tunçel, N. B. (2007). Determination of Phenolic Acids by a Modified HPLC: Its Application to Various Plant Materials. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 30(4), 587–596.
126. Slinkard, K., and Singleton, V. (1977). Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods. *American Journal of Enology and Viticulture*, 28(1), 49–55.
127. Singleton, V. L., and Rossi Jr, J. A. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphothungstic acid reagents. *American Journal of Enology & Viticulture*, 16(3), 144–158.
128. Cuendel, M., Hostettmann, K., and Potterat, O. (1997). Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. *Helvetica Chimica Acta*, 80(4), 1144–1152.
129. Benzie, I. F., and Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76.
130. Güllüce, M., Sökmen, M., Daferera, D., Ağar, G., Özkan, H., Kartal, N., Polissiou, M., Sökmen, A., and Şahin, F. (2003). In vitro antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of the essential oil and methanol extracts of herbal parts and callus cultures of *Satureja hortensis* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(14), 3958–3965.
131. Miranda, K. M., Espey, M. G., and Wink, D. A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 5, 62–71.
132. Casini, A. F., Ferrali, M., Pompella, A., Maellaro, E., and Comporti, M. (1986). Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *The American Journal of Pathology*, 123, 520–531.

133. Aykac, G., Uysal, M., Yalcin, A. S., Kocak-Toker, N., Sivas, A., and Oz, H. (1985). The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*, 36, 71–76.
134. Tsuda, K., Nakatani, T., Sugama, J., Okuwa, M., and Sanada, H. (2010). Influence of the timing of switching a protein-free to a protein-containing diet on the wound healing process in a rat all-layer skin defect. *International Wound Journal*, 7(3), 135–146.
135. Süntar, I., Küpeli Akkol, E., Keles, H., Yesilada, E., Sarker, S. D., and Baykal, T. (2012). Comparative evaluation of traditional prescriptions from *Cichorium intybus* L. for wound healing: Stepwise isolation of an active component by in vivo bioassay and its mode of activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 299–309.
136. Fitzmaurice, S. D., Sivamani, R. K., and Isseroff, R. R. (2011). Antioxidant Therapies for Wound Healing: A Clinical Guide to Currently Commercially Available Products. *Skin Pharmacology and Physiology*, 24(3), 113–126.
137. Tomczyk, M., Paduch, R., Wiater, A., Pleszczyńska, M., Kandefer-Szerszeń, M., and Szczodrak, J. (2013). The influence of aqueous extracts of selected *Potentilla* species on normal human colon cells. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 70(3), 523–531.
138. Edwards, R., and Harding, K. G. (2004). Bacteria and wound healing. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 17(2), 91–96.
139. Yang, D. J., Moh, S. H., Son, D. H., You, S., Kinyua, A. W., Ko, C. M., Song, M., Yeo, J., Choi, Y. H., and Kim, K. W. (2016). Gallic Acid Promotes Wound Healing in Normal and Hyperglucidic Conditions. *Molecules*, 21(7), 899.
140. Almeida, J. S., Benvegnú, D. M., Boufleur, N., Reckziegel, P., Barcelos, R. C. S., Coradini, K., de Carvalho, L. M., Bürger, M. E., and Beck, R. C. R. (2012). Hydrogels containing rutin intended for cutaneous administration: efficacy in wound healing in rats. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(7), 792–799.
141. Chen, W. C., Liou, S. S., Tzeng, T. F., Lee, S. L., and Liu, I. M. (2013). Effect of Topical Application of Chlorogenic Acid on Excision Wound Healing in Rats. *Planta Medica*, 79(8), 616–621.
142. Song, H. S., Park, T. W., Sohn, U. D., Shin, Y. K., Choi, B. C., Kim, C. J., and Sim, S. S. (2008). The Effect of Caffeic Acid on Wound Healing in Skin-incised Mice. *The Korean Journal Of Physiology & Pharmacology*, 12(6), 343–347.
143. Ghaisas, M. M., Kshirsagar, S. B., and Sahane, R. S. (2014). Evaluation of wound healing activity of ferulic acid in diabetic rats. *International Wound Journal*, 11(5), 523–532.
144. Brett, D. (2008). A Review of Collagen and Collagen-based Wound Dressings. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 20(12), 347–356.
145. Moura, L. I. F., Dias, A. M. A., Suesca, E., Casadiegos, S., Leal, E. C., Fontanilla, M. R., Carvalho, L., de Sousa, H. C., and Carvalho, E. (2014). Neurotensin-loaded collagen dressings reduce inflammation and improve wound healing in diabetic

- mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(1), 32–43.
146. Palka, J., Bańkowski, E., and Wolańska, M. (1993). Changes in IGF-binding proteins in rats with experimental diabetes. *Annales de Biologie Clinique*, 51(7–8), 701–706.
  147. Galeano, M., Torre, V., Deodato, B., Campo, G. M., Colonna, M., Sturiale, A., Squadrito, F., Cavallari, V., Cucinotta, D., Buemi, M., and Altavilla, D. (2001). Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery*, 129(4), 467–477.
  148. Bagdas, D., Gul, N. Y., Topal, A., Tas, S., Ozyigit, M. O., Cinkilic, N., Gul, Z., Etoz, B. C., Ziyank, S., Inan, S., Turacozen, O., and Gurun, M. S. (2014). Pharmacologic overview of systemic chlorogenic acid therapy on experimental wound healing. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 387(11), 1101–1116.
  149. Frank, S., Kämpfer, H., Wetzler, C., and Pfeilschifter, J. (2002). Nitric oxide drives skin repair: Novel functions of an established mediator. *Kidney International*, 61(3), 882–888.
  150. Schwentker, A., Vodovotz, Y., Weller, R., and Billiar, T. R. (2002). Nitric oxide and wound repair: role of cytokines? *Nitric Oxide*, 7, 1–10.
  151. Hou, Y. C., Janczuk, A., and Wang, P. G. (1999). Current trends in the development of nitric oxide donors. *Current Pharmaceutical Design*, 5(6), 417–41.
  152. Luo, J., and Chen, A. F. (2005). Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(3), 259–264.
  153. Rizk, M., Witte, M. B., and Barbul, A. (2004). Nitric Oxide and Wound Healing. *World Journal of Surgery*, 28(3), 301–306.
  154. Childress, B. B., and Stechmiller, J. K. (2002). Role of Nitric Oxide in Wound Healing. *Biological Research For Nursing*, 4(1), 5–15.
  155. Witte, M. B., Kiyama, T., and Barbul, A. (2002). Nitric oxide enhances experimental wound healing in diabetes. *The British Journal of Surgery*, 89(12), 1594–1601.
  156. Ugusman, A., Zakaria, Z., Chua, K. H., Nordin, N. A. M. M., and Abdullah Mahdy, Z. (2014). Role of Rutin on Nitric Oxide Synthesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–9.
  157. Migliori, M., Cantaluppi, V., Mannari, C., Bertelli, A. A. E., Medica, D., Quercia, A. D., Navarro, V., Scatena, A., Giovannini, L., Biancone, L., and Panichi, V. (2015). Caffeic acid, a phenol found in white wine, modulates endothelial nitric oxide production and protects from oxidative stress-associated endothelial cell injury. *PLoS ONE*, 10(4), 1–21.
  158. Zhao, J., Suyama, A., Chung, H., Fukuda, T., Tanaka, M., and Matsui, T. (2016). Ferulic acid enhances nitric oxide production through up-regulation of argininosuccinate synthase in inflammatory human endothelial cells. *Life Sciences*, 145, 224–232.

159. Urso, M. L., and Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2), 41-54.
160. Rasik, A. M., and Shukla, A. (2000). Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *International Journal of Experimental Pathology*, 81(4), 257–263.
161. Dinçer, S., and Gülen, Ş. (2010). Wound Tissue Malondialdehyde and Glutathione Levels in Leptin Treated Healthy and Diabetic Rats. *Erciyes Medical Journal*, 32(3), 161–166.
162. Abarikwu, S. O., Olufemi, P. D., Lawrence, C. J., Wekere, F. C., Ochulor, A. C., and Barikuma, A. M. (2016). Rutin, an antioxidant flavonoid, induces glutathione and glutathione peroxidase activities to protect against ethanol effects in cadmium-induced oxidative stress in the testis of adult rats. *Andrologia*, 12696.
163. Yang, S. Y., Kang, J. H., Seomun, Y., and Lee, K. W. (2015). Caffeic acid induces glutathione synthesis through JNK/AP-1-mediated  $\gamma$ -glutamylcysteine ligase catalytic subunit induction in HepG2 and primary hepatocytes. *Food Science and Biotechnology*, 24(5), 1845–1852.



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KALTALIOĞLU, Kaan  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 14.08.1987, Ankara  
 Medeni hali : Bekar  
 Telefon : 0 (454) 310 14 30 / 6406  
 Faks : 0 (454) 310 14 31  
 e-mail : kaan.kaltalioglu@gmail.com



### Eğitim

| Derece        | Eğitim Birimi                  | Mezuniyet tarihi |
|---------------|--------------------------------|------------------|
| Doktora       | Gazi Üniversitesi /Biyoloji    | Devam Ediyor     |
| Yüksek lisans | Gazi Üniversitesi /Biyoloji    | 2012             |
| Lisans        | Erciyes Üniversitesi/ Biyoloji | 2009             |
| Lise          | Anıttepe Lisesi                | 2004             |

### İş Deneyimi

| Yıl        | Yer                  | Görev             |
|------------|----------------------|-------------------|
| 2012-Halen | Giresun Üniversitesi | Öğretim Görevlisi |

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yayınlar

#### Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI, SCI-Exp. kapsamında indekslenen)

1. Kaltalıoğlu, K., Coşkun-Cevher, Ş., Tuğcu-Demiröz, F., and Çelebi, N. (2013). PDGF supplementation alters oxidative events in wound healing process: a time course study, *Archives of Dermatological Research*, 305(5), 415-422.

2. Kaltalıoğlu, K., and Coşkun-Cevher, Ş. (2015). A bioactive molecule in complex wound healing process: platelet-derived growth factor, *International Journal of Dermatology*, 54(8), 972-977.
3. Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Kaltalıoğlu, K., Uluşan, M.D, and Türkmen, Z. (2015). An ethnobotanical study on medicinal plants in Espiye and its surrounding (Giresun-Turkey), *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 1-11.
4. Kaltalıoğlu, K., and Coşkun-Cevher, Ş. (2016). Potential flavanoids in prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity: Morin and Hesperidin, *Renal Failure*, 38(8), 1291-1299.
5. Dindar, B., Kaltalıoğlu, K., and Coşkun-Cevher, Ş. (Baskıda). Effect of dual growth factor administration on oxidative markers during wound healing in rats, *Turkish Journal of Zoology*
6. Kaltalıoğlu K., Balabanlı B., and Coşkun-Cevher Ş. (İncelemede). The cumulative effects of morin and hesperidin against oxidative stress in cisplatin-induced hepatotoxicity
7. Kaltalıoğlu K., Karaköse M., Şahin H., Bektaş E., and Bektaş-İnan K. (İncelemede) Determination of phenolic compounds, antioxidant and antimicrobial activities of some medicinal plants traditionally used in gastrointestinal disorders

**Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan poster bildiriler**

1. Polat, R., Türkmen, Z., Çakılcıoğlu, U., and Kaltalıoğlu, K. (2013). An İnandstigation on Plant Used Handcrafts in Espiye (Giresun), *XI. International Ethnobotany Symposio*, 2-5 Kasım 2013, Antalya, 70.
2. Polat, R., Türkmen, Z., Çakılcıoğlu, U., and Kaltalıoğlu, K. (2013). İnandstigations of Ethnobotanical Aspect of Wild Plants Sold in Espiye (Giresun) Local Markets, *XI. International Ethnobotany Symposio*, 2-5 Kasım 2013, Antalya, 70.
3. Kaltalıoğlu, K., and Coşkun-Cevher, Ş. (2016). Determination of antioxidant activity and phenolic compounds in *Tragopogon dshimilensis* by RP-HPLC-UV, *International Conference on Biological Sciences (ICBS)*, October 21-23 2016, Konya, 188.
4. Kaltalıoğlu, K., and Coşkun-Cevher, Ş. (2016). Comparison of antioxidant activities of *Isatis sivasica* and *Potentilla erecta* by using FRAP assay, *International Conference on Biological Sciences (ICBS)*, October 21-23 2016, Konya, 189.
5. Kaltalıoğlu K., Şahin H., Bektaş E., and Coşkun-Cevher Ş. (2017). Comparison of antioxidant capacities and phenolic contents of two *Tragopogon* species, *I. Uluslararası Tıbbi and Aromatik Bitkiler Kongresi*, May 10-12 2017, Konya, 189.
6. Kaltalıoğlu K., Bektaş E., Şahin H., and Coşkun-Cevher Ş. (2017). Phenolic compounds and DPPH analysis of roots and aerial parts of *Isatis sivasica*, *I. Uluslararası Tıbbi and Aromatik Bitkiler Kongresi*, May 10-12 2017, Konya, 189.

7. Bektaş E., Şahin H., and Kaltalıoğlu K. (2017). Comparatiand study of antioxidant, antimicrobial properties and phenolic profiles of four plant collected from erzincan, turkey, *I. Uluslararası Tıbbi and Aromatik Bitkiler Kongresi*, May 10-12 2017, Konya, 189.
8. İnan-Bektaş K., Karaköse M., Kaltalıoğlu K., Şahin H., and Bektaş E. (2017). Phenolic profile and antioxidant and antimicrobial activities of extracts of leaands and flowers of *Oenothera glazioviana*, *I. Uluslararası Tıbbi and Aromatik Bitkiler Kongresi*, May 10-12 2017, Konya, 189.
9. Şahin H., Kaltalıoğlu K., and Bektaş E. (2017). Determination of Phenolic Compounds in Four Endemic *Tanacetum L. (Asteraceae)* by RP-HPLC-DAD, *I. Uluslararası Tıbbi and Aromatik Bitkiler Kongresi*, May 10-12 2017, Konya, 189.
10. Şahin H., Bektaş E., and Kaltalıoğlu K. (2017). Inandstigation of Phenolic Constituents in Some *Salvia L. (Lamiaceae)* Species by RP-HPLC-DAD, *I. Uluslararası Tıbbi and Aromatik Bitkiler Kongresi*, May 10-12 2017, Konya, 189.
11. Kaltalıoğlu K., Balabanlı B., and Coşkun-Cevher Ş. (2017). The effect of *Tragopogon dshmilensis* on the collagen leandls of wound tissue in diabetic rats, *22nd Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED)*, May 12-14 2017, Ankara, P-161.
12. Kaltalıoğlu K., Balabanlı B., and Coşkun-Cevher Ş. (2017). The effect of *Potentilla erecta* on wound contraction in diabetic rats, *22nd Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED)*, May 12-14 2017, Ankara, P-162.

#### **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan poster bildiriler**

1. Kaltalıoğlu, K., Gökşen, S., Tuğcu Demiröz, F., Çelebi, N., ve Coşkun Cevher, Ş. (2012). Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün Dermal Yara Dokusu Antioksidan Kapasitesi Üzerine Etkileri, *21. Ulusal Biyoloji Kongresi*, 3-7 Eylül 2012, İzmir, 1011-1012.
2. Gökşen, S., Kaltalıoğlu, K., Tuğcu Demiröz, F., Çelebi, N, ve Coşkun Cevher, Ş. (2012). Diyabetik Ratlarda Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün Yara Dokusu Antioksidan Parametrelerine Etkileri, *21. Ulusal Biyoloji Kongresi*, 3-7 Eylül 2012,, İzmir, 1000.
3. Uzun, E., Kaltalıoğlu, K., Kalay, Z., ve Coşkun Cevher, Ş. (2012). Topikal Olarak Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Uygulanması Diyabetik Yaralarda Antioksidan Düzeylerini Arttırır mı?, *21. Ulusal Biyoloji Kongresi*, 3-7 Eylül 2012, İzmir, 1102-1103.
4. Kaltalıoğlu, K., Gökşen, S., Uzun, E., Kalay, Z., ve Coşkun Cevher, Ş. (2013) Dermal Yara İyileşmesi Esnasında Uygulanan Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün Dokudaki Oksidatif Parametreler Üzerine Etkisi, *39. Ulusal Fizyoloji Kongresi*, 10-14 Eylül 2013, Ankara, 97.

5. Kaltalıoğlu, K., Kalay, Z., Uzun, E., Gökşen, S., ve Coşkun Cevher, Ş. (2013). Birlikte Uygulanan Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Yara Dokusu Antioksidan Kapasitesi Üzerine Etkileri, 39. *Ulusal Fizyoloji Kongresi*, 10-14 Eylül 2013, Ankara, 96.
6. Uzun, E., Kaltalıoğlu, K., Kalay, Z., Gökşen, S., Coşkun Cevher, Ş. (2013). Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü' nün Diyabetli Ratlarda Yara İyileşme Sırasındaki Oksidatif Olaylara Etkisinin İncelenmesi, 39. *Ulusal Fizyoloji Kongresi*, 10-14 Eylül 2013, Ankara, 93.
7. Gökşen, S., Uzun, E., Kalay, Z., Kaltalıoğlu, K., ve Coşkun Cevher, Ş. (2013). Diyabetli Ratlarda Dorsolateral Eksizyonel Yaralara Uygulanan Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün Oksidatif Parametrelere Etkisi, 39. *Ulusal Fizyoloji Kongresi*, 10-14 Eylül 2013, Ankara, 105.
8. Sönmez Çoban, V., Kalay, Z., Gökşen, S., Uzun, E., Kaltalıoğlu, K., ve Coşkun Cevher, Ş. (2013). Dorsolateral Eksizyonel Yara İyileşmesi Sürecinde Topikal Olarak Uygulanan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Normal ve Diyabetik Rat Serumlarındaki Bazı Oksidatif Stres Parametrelerine Zamana Bağımlı Etkisi , 39. *Ulusal Fizyoloji Kongresi*, 10-14 Eylül 2013, Ankara, 109.
9. Kaltalıoğlu, K., ve Coşkun Cevher, Ş. (2014). Birlikte Uygulanan Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Yara Dokusundaki Bazı Oksidan Parametrelere Etkisi, 22. *Ulusal Biyoloji Kongresi*, 23-27 Haziran 2014, Eskişehir, 1011-1012.
10. Polat, R., Türkmen, Z., Çakılcıoğlu, U., Kaltalıoğlu, K., ve Uluşan, M.D. (2014). Espiye (Giresun) Çevresinde Yayılış Gösteren Tıbbi Bitkiler, 2. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, 23-25 Eylül, Yalova, 127.
11. Kaltalıoğlu, K., ve Coşkun Cevher, Ş. (2015). Normo- ve Hiperglisemik Ratlarda Yara Dokusundaki NOx ve TBARs Seviyelerinin Karşılaştırılması, 41. *Ulusal Fizyoloji Kongresi*, 09-13 Eylül 2015, Çanakkale, 1011-1012.
12. Kaltalıoğlu, K., Şahin, H., Bektaş, E., ve Coşkun Cevher, Ş. (2016). *Potentilla erecta* Bitkisinin RP-HPLC-UV ile Fenolik Bileşen Tayini ve Antioksidan Özelliklerinin Belirlenmesi, 23. *Ulusal Biyoloji Kongresi*, 05-09 Eylül 2016, Gaziantep, 407.

### **Projelerde yaptığı görevler**

1. Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün Diyabetik Ratlarda Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri (2013). Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, Proje No: 05/2011-02, Yardımcı Araştırmacı
2. Diyabetik Sıçanlarda Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri (2013). Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, Proje No: 05/2011-01, Yardımcı Araştırmacı
3. Espiye (Giresun) Yöresinde Etnobotanik Araştırmaları (2015). Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, Proje No: FEN-BAP-A-220413-57, Yardımcı Araştırmacı

**Sertifikalar**

1. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası (GÜDAM), (2010). Ankara
2. TÜBİTAK 2237 Kimya ve Biyoloji Alanında Proje Hazırlama, Yazma ve Yürütme Eğitimi, (2014). Ankara

**Hobiler**

Müzik, Futbol, Teknoloji



*GAZİ GELECEKTİR...*