



T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SALVIA TOMENTOSA MERHEMİNİN TAVŞAN MODELİNDE  
DERMAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim Mehmet Mustafa DEMİR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**  
**Dr. Öğr. Üyesi Volkan İPEK**

**BURDUR – 2021**

T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SALVIA TOMENTOSA MERHEMİNİN TAVŞAN MODELİNDE  
DERMAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim Mehmet Mustafa DEMİR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Dr. Öğr. Üyesi Volkan İPEK**

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0644-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

**BURDUR – 2021**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince beni sürekli yönlendiren, tez konumun oluşturulmasından yazımına kadar her aşamasında bilgi birikimini, tecrübe ve görüşlerini esirgemeyen danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Volkan İPEK'e,

Araştırmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve tecrübelerini paylaşarak yön veren hocam sayın Prof. Dr. Zafer ÖZYILDIZ'a, değerli zamanını ve tecrübelerini paylaşan hocam sayın Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, özellikle tez çalışmamın her aşamasında yardımcı olan Öğr. Gör. Leyla Elif Özgü AYÖZGER'e, çalışmada kullandığımız bitkinin teşhisi ve herbarium numarasını almamızda yardımcı olan Prof. Dr. Osman TUGAY'a ve ekstraksiyon işlemini gerçekleştiren Kale Naturel Ltd. Şti.'ne ve ekstrakt sonrası merhem hazırlamaya yardımcı olan Öğretim Görevlisi Ümit ERDOĞAN'a, laboratuvar işlemlerinde yardımcı olan Vet Hek Adem MİLLETSEVER'e ve Uzm Vet Hek Şerife AĞIRCA'ya; eğitim ve öğretim hayatımda maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm zorluklarda her zaman yanımda olan Aileme, teşekkürlerimi sunarım.

**Veteriner Hekim**  
**Mehmet Mustafa DEMİR**

# İÇİNDEKİLER

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| İÇ KAPAK                                               | i    |
| KABUL ONAY                                             | ii   |
| TEŞEKKÜR                                               | iii  |
| BEYAN                                                  | iv   |
| İÇİNDEKİLER                                            | v    |
| ŞEKİLLER                                               | vii  |
| TABLolar                                               | xi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                                | xii  |
| ÖZET                                                   | xiii |
| ABSTRACT                                               | xiv  |
| 1. GİRİŞ                                               | 1    |
| 1.1. Yara ve Yara İyileşmesi                           | 1    |
| 1.2. Yaranın Sınıflandırılması                         | 1    |
| 1.2.1. Oluşum Şekline Göre Yara Çeşitleri              | 1    |
| 1.2.1.1. Mekanik travmalara bağlı yaralar              | 1    |
| 1.2.1.2. Kemik kırıkları                               | 3    |
| 1.2.1.3. Kesici/delici kuvvetler sonucu oluşan yaralar | 3    |
| 1.2.1.4. Termal etkilere ilişkin yaralanmalar          | 3    |
| 1.2.1.5. Elektrik akımına bağlı yaralanmalar           | 3    |
| 1.2.2. Süresine Göre Yara Çeşitleri                    | 4    |
| 1.2.2.1. Akut yaralar                                  | 4    |
| 1.2.2.2. Subakut yaralar                               | 4    |
| 1.2.2.3. Kronik yaralar                                | 4    |
| 1.2.3. Morfolojik Karakterlerine Göre Yara Çeşitleri   | 5    |
| 1.2.3.1. Aseptik yaralar                               | 5    |
| 1.2.3.2. Septik yaralar                                | 5    |
| 1.2.3.3. Alerjik yaralar                               | 5    |
| 1.2.3.4. Otoimmün yaralar                              | 6    |
| 1.3. Yara İyileşme Süreci                              | 6    |
| 1.3.1. Hemostaz ve Koagülasyon Fazı                    | 7    |
| 1.3.2. İnflamatuvar Faz                                | 8    |
| 1.3.2.1. Erken inflamatuvar faz                        | 8    |
| 1.3.2.2. Geç inflamatuvar faz                          | 9    |
| 1.3.3. Çoğalma (Proliferasyon) Fazı                    | 9    |
| 1.3.3.1. Fibroblast göçü                               | 10   |
| 1.3.3.2. Kollajen sentezi                              | 10   |
| 1.3.3.3. Anjiogenezis ve granülasyon dokusu oluşumu    | 11   |
| 1.3.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı            | 12   |
| 1.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler             | 13   |
| 1.5. Tedavi                                            | 14   |
| 1.5.1. Medikal Tedavi                                  | 15   |
| 1.6. <i>Salvia tomentosa</i>                           | 17   |
| 1.6.1. <i>Salvia tomentosa</i> 'nın Kullanım Alanları  | 19   |
| 2. GEREÇ ve YÖNTEM                                     | 21   |
| 2.1. Bitki Ekstraktının Hazırlanması                   | 21   |

|                                         |        |
|-----------------------------------------|--------|
| 2.2. Deney Hayvanları                   | 23     |
| 2.3. Deney Modeli                       | 23     |
| 2.4. Histopatolojik Değerlendirme       | 24     |
| 2.5. İstatistiksel Analizler            | 25     |
| 2.6. Etik kurul                         | 25     |
| <br>3.BULGULAR                          | <br>26 |
| 3.1. Makroskobik Yara Kapanma Düzeyleri | 26     |
| 3.2. Histopatolojik bulgular            | 28     |
| <br>4. TARTIŞMA                         | <br>63 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER                    | 69     |
| KAYNAKLAR                               | 70     |
| ÖZGEÇMİŞ                                | 80     |



## ŞEKİLLER

|                                                                                                                                                                            | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Şekil 2.1.</b> Teşhisi yapılan <i>Salvia tomentosa</i> Miller'ın herbaryum arşivi fotoğrafı (Knya herb No: 25899).                                                      | 21    |
| <b>Şekil 3.1.</b> Yara kapanma düzeylerinin 0, 7 ve 14. günlerdeki örnek makroskopik görünümleri.                                                                          | 27    |
| <b>Şekil 3.2.</b> Kontrol grubu 3. günde yara kenarının görünümü. Nekrotik alan (asterisk) ile yara kenarında nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 100 µm.            | 36    |
| <b>Şekil 3.3.</b> Kontrol grubu 3. günde yara kenarında çok sayıda nötrofil infiltrasyonları (kalın ok) ve yeni damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.            | 36    |
| <b>Şekil 3.4.</b> Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarının görünümü. Nekrotik doku (asterisk) ve yara kenarında yoğun nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 100 µm.      | 37    |
| <b>Şekil 3.5.</b> Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarında çok sayıda nötrofil infiltrasyonları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                    | 37    |
| <b>Şekil 3.6.</b> Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarında nötrofil infiltrasyonları (kalın oklar) ve damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.                        | 38    |
| <b>Şekil 3.7.</b> Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarında fibroblast proliferasyonu (yıldızlar) ve nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 50 µm.                         | 38    |
| <b>Şekil 3.8.</b> Fito grubu 3. günde yara kenarının görünümü. H&E. Bar: 200 µm.                                                                                           | 39    |
| <b>Şekil 3.9.</b> Fito grubu 3. günde yara kenarında nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 50 µm.                                                                      | 39    |
| <b>Şekil 3.10.</b> Fito grubu 3. günde dermal fibrozis, nötrofil (kalın ok) ve mononükleer hücre infiltrasyonları (ince oklar) ile yeni damar oluşumları. H&E. Bar: 50 µm. | 40    |
| <b>Şekil 3.11.</b> ST-2,5 grubunda 3. günde yara kenarının görünümü. H&E. Bar: 200 µm.                                                                                     | 40    |
| <b>Şekil 3.12.</b> ST-2,5 grubunda 3. günde nötrofil infiltrasyonları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                                            | 41    |
| <b>Şekil 3.13.</b> ST-2,5 grubunda 3. günde yara kenarında fibroblast proliferasyonu (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (ok). H&E. Bar: 50 µm.                           | 41    |
| <b>Şekil 3.14.</b> ST-5 grubunda 3. günde yara kenarının görünümü. H&E. Bar: 200 µm.                                                                                       | 42    |
| <b>Şekil 3.15.</b> ST-5 grubunda 3. günde yoğun fibroblast proliferasyonu (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                   | 42    |
| <b>Şekil 3.16.</b> ST-5 grubunda 3. günde fibroblast proliferasyonu (yıldızlar), yeni damar oluşumları (ince ok) ve nötrofil infiltrasyonları (kalın ok). H&E. Bar: 50 µm. | 43    |
| <b>Şekil 3.17.</b> Kontrol grubunda 7. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk) ve dermiste fibroblast proliferasyonu (yıldız). H&E. Bar: 100 µm.                     | 43    |

|                    |                                                                                                                                                                                              |           |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 3.18</b>  | Kontrol grubunda 7. günde iyileşme bölgesinde fibroblast proliferasyonu (yıldız), yangısal hücre infiltrasyonları (kalın ok), kanama ve yeni damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm. | <b>44</b> |
| <b>Şekil 3.19.</b> | Taşıyıcı grubunda 7. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk), fibrozis (yıldız) ve nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 100 µm.                                                         | <b>44</b> |
| <b>Şekil 3.20.</b> | Taşıyıcı grubu 7. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk) ve dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonları (kalın oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                        | <b>45</b> |
| <b>Şekil 3.21.</b> | Taşıyıcı grubunda 7. günde iyileşme bölgesinde fibrozis (yıldız), yeni damar oluşumları (ince oklar) ve nötrofil infiltrasyonları (kalın ok). H&E Bar: 50 µm.                                | <b>45</b> |
| <b>Şekil 3.22.</b> | Fito grubu 7. günde geniş re-epitelizasyon alanı (asterisk) ve dermiste fibrozis (yıldız) ile yara kenarında yoğun nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 200 µm.                         | <b>46</b> |
| <b>Şekil 3.23.</b> | Fito grubu 7. günde yeniden şekillenmiş epidermis (asterisk), ve birleşim bölgesinde kanama ve yoğun nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 50 µm.                                        | <b>46</b> |
| <b>Şekil 3.24.</b> | Fito grubu 7. günde iyileşme alanında dermal fibrozis (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                                         | <b>47</b> |
| <b>Şekil 3.25.</b> | Fito grubu 7. günde epidermiste kısmi rejenerasyon (asterisk) ile dermiste olgunlaşma gösteren ve yeni damar oluşumları içeren fibröz doku proliferasyonu (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.     | <b>47</b> |
| <b>Şekil 3.26.</b> | ST-2,5 grubu 7. günde re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermal fibrozis görünümü (yıldızlar). H&E. Bar: 200 µm.                                                                          | <b>48</b> |
| <b>Şekil 3.27.</b> | ST-2,5 grubu 7. günde devam eden iyileşme bölgesinde nötrofil infiltrasyonları (kalın ok), fibrozis (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.                      | <b>48</b> |
| <b>Şekil 3.28.</b> | ST-2,5 grubu 7. günde rejenere epidermis (asterisk) ve kollajen sentezi ile olgunlaşma gösteren dermal fibrozis (yıldızlar). H&E. Bar: 50 µm.                                                | <b>49</b> |
| <b>Şekil 3.29.</b> | ST-2,5 grubu 7. günde iyileşme bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarıyla (oklar) birlikte olgunlaşma gösteren fibröz doku (yıldızlar). H&E. Bar: 50 µm.                                   | <b>49</b> |
| <b>Şekil 3.30.</b> | ST-5 grubu 7. günde re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermiste yoğun fibrozis (yıldız). H&E. Bar: 200 µm.                                                                                | <b>50</b> |
| <b>Şekil 3.31.</b> | ST-5 grubu 7. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk), nötrofil infiltrasyonları (ok) ve dermal fibrozis (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.                                                | <b>50</b> |
| <b>Şekil 3.32.</b> | ST-5 grubu 7. günde dermiste yoğun yeni damar oluşumları (oklar) ile birlikte olgunlaşma gösteren bağ doku proliferasyonu (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.                                     | <b>51</b> |
| <b>Şekil 3.33.</b> | ST-5 grubu 7. günde dermal fibrozis alanında yeni damar oluşumları (oklar) ve az sayıda yangısal hücre infiltrasyonları. H&E. Bar: 200 µm.                                                   | <b>51</b> |

|                    |                                                                                                                                                                                               |    |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 3.34.</b> | Kontrol grubu 14. günde kısmi re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermiste yoğun fibrozis (yıldız) ve iyileşme bölgesinde kanama ve yangısal hücre infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 200 µm. | 52 |
| <b>Şekil 3.35.</b> | Kontrol grubu 14. günde olgunlaşma gösteren dermal fibrozis alanında (yıldızlar) çok sayıda yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                   | 52 |
| <b>Şekil 3.36.</b> | Kontrol grubu 14. günde devam eden iyileşme bölgesinde angiogenesis içeren dermal fibrozis (yıldızlar) ile dağınık yangısal hücre infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.                          | 53 |
| <b>Şekil 3.37.</b> | Kontrol grubu 14. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk), dermal fibrozis (yıldızlar), kanama ve yangısal hücre infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.                                     | 53 |
| <b>Şekil 3.38.</b> | Taşıyıcı grubu 14. günde re-epitelizasyon alanı (asterisk) ve dermal fibrozis (yıldız ile yangısal hücre infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 200 µm.                                             | 54 |
| <b>Şekil 3.39.</b> | Taşıyıcı grubu 14. günde olgunlaşma gösteren dermal fibrozis alanında yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                                         | 54 |
| <b>Şekil 3.40.</b> | Taşıyıcı grubu 14. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk) ve yeni damar oluşumları içeren, olgunlaşma gösteren dermal fibrozis (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.                                | 55 |
| <b>Şekil 3.41.</b> | Taşıyıcı grubu 14. günde iyileşme bölgesinde yeni damar oluşumları içeren fibrozis alanında nötrofil infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.                                                       | 55 |
| <b>Şekil 3.42.</b> | Taşıyıcı grubu 14. günde yoğun nötrofil infiltrasyonları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                                                                            | 56 |
| <b>Şekil 3.43.</b> | Fito grubu 14. günde geniş re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermiste çok sayıda yeni damar oluşumları içeren olgunlaşma gösteren geniş fibrozis alanı (yıldızlar). H&E. Bar: 200 µm.     | 56 |
| <b>Şekil 3.44.</b> | Fito grubu 14. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk) ve dermiste çok sayıda yeni damar oluşumları içeren fibrozis alanı (yıldız). H&E. Bar: 100 µm.                                         | 57 |
| <b>Şekil 3.45.</b> | Fito grubu 14. günde dermiste fibrozis ile yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.                                                                                                    | 57 |
| <b>Şekil 3.46.</b> | Fito grubu 14. günde ileri derecede olgunlaşma gösteren bağ doku alanı. H&E. Bar: 50 µm.                                                                                                      | 58 |
| <b>Şekil 3.47.</b> | Fito grubu 14. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk) ve dermiste fibrozis alanında kanama ile nötrofil infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.                                             | 58 |
| <b>Şekil 3.48.</b> | ST-2,5 grubu 14. günde geniş re-epitelizasyon alanı (asterisk) ve geniş dermal fibrozis (yıldız). H&E. Bar: 200 µm.                                                                           | 59 |
| <b>Şekil 3.49.</b> | ST-2,5 grubu 14. günde dermal fibrozis alanında çok sayıda yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 100 µm.                                                                                   | 59 |
| <b>Şekil 3.50.</b> | ST-2,5 grubu 14. günde ileri derecede olgunlaşma gösteren bağ doku alanı. H&E. Bar: 50 µm.                                                                                                    | 60 |

|                    |                                                                                                                        |           |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 3.51.</b> | ST-5 grubu 14. günde tam re-epitelizasyon (asterisk) gösteren, olgun dermal iyileşme alanı (yıldız). H&E. Bar: 200 µm. | <b>60</b> |
| <b>Şekil 3.52.</b> | ST-5 grubu 14. günde tam re-epitelizasyon (asterisk) gösteren iyileşme alanı. H&E. Bar: 200 µm.                        | <b>61</b> |
| <b>Şekil 3.53.</b> | ST-5 grubu 14. günde iyi olgunlaşma gösteren dermal fibrozis alanı. H&E. Bar: 50 µm.                                   | <b>61</b> |
| <b>Şekil 3.54.</b> | ST-5 grubu 14. günde yeni damar oluşumları içeren, olgunlaşmış dermal fibrozis alanı. H&E. Bar: 100 µm.                | <b>62</b> |



## TABLÖLER

|                   |                                                                                    |           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 2.1.</b> | <i>Salvia tomentosa</i> krem içerikleri ve bu içeriklerin miktarları.              | <b>23</b> |
| <b>Tablo 3.1.</b> | Gruplar arasında yara kapanma düzeyleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma     | <b>26</b> |
| <b>Tablo 3.2.</b> | Bulgulara ait histopatolojik skorlar                                               | <b>31</b> |
| <b>Tablo 3.3.</b> | Gruplar arasında histopatolojik parametreler açısından istatistiksel karşılaştırma | <b>35</b> |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                 |                                            |
|---------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>ADP:</b>                     | Adenozin difostat                          |
| <b>CTs:</b>                     | Cryptotanshinone                           |
| <b>DTs1:</b>                    | Dihydrotanshinone I                        |
| <b>EGF:</b>                     | Epidermal büyüme faktörü                   |
| <b>FGF:</b>                     | Fibroblast büyüme faktörü                  |
| <b>H&amp;E:</b>                 | Hematoksilen-eozin                         |
| <b>IL-1:</b>                    | İnterlökin-1                               |
| <b>LDL:</b>                     | Düşük yoğunluklu lipoprotein               |
| <b>PDGF:</b>                    | Platelet kaynaklı büyüme faktörü           |
| <b>SOD:</b>                     | Süperoksit dismutaz                        |
| <b>%:</b>                       | Yüzde                                      |
| <b>ST-2,5:</b>                  | <i>Salvia tomentosa</i> % 2,5              |
| <b>ST-5:</b>                    | <i>Salvia tomentosa</i> % 5                |
| <b>TGF-<math>\alpha</math>:</b> | Transforme edici büyüme faktörü - $\alpha$ |
| <b>TGF-<math>\beta</math>:</b>  | Transforme edici büyüme faktörü - $\beta$  |
| <b>VEGF:</b>                    | Vasküler endotelyal büyüme faktörü         |
| <b>vWf:</b>                     | von-Willebrand faktörü                     |

## ÖZET

### *Salvia tomentosa* Merheminin Tavşan Modelinde Dermal Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Bitkisel kaynaklı tedaviler artan bir öneme sahiptir ve bu tedaviler birçok ülkede çeşitli hastalıkların tedavisinde ve yara iyileşmesinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Yara, fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerle deri veya doku bütünlüğünün ve işlevlerinin geçici ya da tamamen bozulması durumudur. Yara gibi olağan dışı durumlarda vücuttaki savunma ve onarım mekanizmaları harekete geçer. Öncelikle canlılığın devamı için kanama önlenmeye çalışılır ve sonrasında ise onarım ve yeniden şekillendirme işlemleri ile zedelenen bölge eski haline döndürülmeye çalışılır. Günümüzde yara tedavisinde iyileşme sürecine direk etki etmenin yanında, doğal sürece yardımcı olmak ve dışarıdan gelebilecek etkileri minimuma indirerek enfeksiyonu önlemek de amaçlanmaktadır. Bu çalışmada antimikrobiyel ve antioksidan etkileri bilinen *Salvia tomentosa* (Miller) ekstraktının tavşanlarda dermal yara modelindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla bitkilerin hidroetanolik ekstraktlarıyla %2,5 ve %5'lik merhemler hazırlandı. Yara modeli için her bir grupta 7 tavşan olacak şekilde toplam 35 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışmada, kontrol grubu, taşıyıcı grubu (merhem taşıt maddesi), Fitokrem® grubu (pozitif kontrol), %2,5 *Salvia tomentosa* grubu ve %5 *Salvia tomentosa* grubu şeklinde 5 adet grub oluşturuldu. Tavşanların sırt bölgesinde oluşturulan yaralarda makroskobik olarak yara kapanma düzeyleri incelendi. Ayrıca 3, 7 ve 14. günlerde alınan biyopsi örneklerinde histopatolojik incelemeler gerçekleştirildi. Çalışma sonunda yara kapanması açısından %2,5 *Salvia tomentosa* ve %5 *Salvia tomentosa* ekstraktlarının Fitokrem® ile benzer şekilde yara iyileşmesini hızlandırdığı belirlendi. Histopatolojik bulguların da ekstraktların yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini desteklediği görüldü. Sonuç olarak bu çalışma ile *Salvia tomentosa*'nın dermal yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri ortaya konuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Deri, histopatoloji, *Salvia tomentosa*, yara iyileşmesi

## ABSTRACT

### Investigation of *Salvia tomentosa* Ointment Effects on Dermal Wound Healing in Rabbit Model

Herbal based treatments have an increasing importance and these treatments are traditionally used in the treatment of various diseases and wound healing in many countries. Wound is a temporary or complete deterioration of skin or tissue integrity and functions due to physical, chemical, and biological factors. In extraordinary situations such as wounds, the defense and repair mechanisms take action on the body. First of all, bleeding is tried to be prevented for the continuation of life and afterwards, the damaged area is tried to be restored by repair and remodeling processes. Today, besides directly affecting the healing process in wound treatment, it is also aimed to help the natural process and prevent infection by minimizing the external effects. In this study, it was aimed to investigate the effects of *Salvia tomentosa* (Miller) extract, which has antimicrobial and antioxidant effects, on dermal wound model in rabbits. For this purpose, 2.5% and 5% ointments were prepared with hydroethanolic extracts of plants. A total of 35 New Zealand rabbits with 7 rabbits in each group were used for the wound model. In the study, five groups were formed include control group, carrier group (ointment vehicle), Fitokrem® group (positive control), 2.5% *Salvia tomentosa* group and 5% *Salvia tomentosa* group. The wound closure levels were examined macroscopically in the wounds created on the back of the rabbits. In addition, histopathological examinations were performed on the biopsy samples taken on days 3, 7 and 14. At the end of the study, in terms of wound closure, it was determined that 2.5% *Salvia tomentosa* and 5% *Salvia tomentosa* extracts accelerated wound healing similar to Fitokrem®. Histopathological findings were also found to support the positive effects of the extracts on wound healing. As a result, the positive effects of *Salvia tomentosa* on dermal wound healing were revealed with this study.

**Keywords:** Histopathology, *Salvia tomentosa*, skin, wound healing

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Yara ve Yara İyileşmesi

Yara, fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerle deri veya doku bütünlüğünün ve işlevlerinin geçici olarak ya da tamamen bozulması durumudur. Dokuların bütünlüğü kesilme, yırtılma, delinme, cerrahi girişimler gibi travmatik nedenlerin yanında, bazı hastalıklar sonucunda da bozulabilir. Yara kavramını sadece cilt bütünlüğünün bozulması olarak düşünülmemelidir. Her zaman sadece künt sert bir darbe sonucunda dıştan deride bir bozukluk görülmeyebilir. Kemik kırığı gibi bazı durumlarda veya iç organ yırtıklarında benzeri hasarlar oluşabilir (Alonso ve ark., 1996; Singer ve Clark, 1999).

Yaralar, yüzeysel olabileceği gibi daha alt katmanlardaki tendon, kas, damar, sinir ve kemikleri de içine alacak kadar derinde olabilir (Alonso ve ark., 1996). Hasar oluşuktan sonra yaranın daha hızlı bir şekilde kapanması, enfeksiyon oluşmaması ve sıvı kaybının minimum düzeye indirgenmesi için deri bütünlüğünün mümkün olan en kısa zamanda tekrar sağlanması gereklidir (Eming ve ark., 2007). Yara iyileşmesinin aşamalarını genel olarak, hemostaz, yangı, hücre proliferasyonu ve yeniden şekillenme (remodelling) evrelerinden oluşur (Dimaio ve Dimaio, 2001).

### 1.2. Yaranın Sınıflandırılması

Yaralar oluşum şekli, süresi ve morfolojik karakterlerine göre sınıflandırılır (Dimaio ve Dimaio, 2001).

#### 1.2.1. Oluşum Şekline Göre Yara Çeşitleri

##### 1.2.1.1. Mekanik travmalara bağlı yaralar

**Sıyrık-abrazyon;** derinin süperfisial epitelyal tabakasının pürüzlü-şekilsiz düzgün olmayan sert bir yüzeye temas edip sürtünmesi sonucu deri kaybı ile oluşan yaralanmalara sıyrık/abrazyon denir (Dimaio ve Dimaio, 2001). Teğetsel abrazyon

cisimlerin derinin yüzeyine sürtünmesi sonucu yüzeyi yıkıma uğratması ile oluşur. Maruz kaldığı kuvvetin gücüne ve kuvvet uygulayan cismin şekline bağlı olarak dermise kadar ulaşabilir (Pounder, 2000).

**Çarpma sonucu oluşan sıyrık (impakt abrazyon);** deriye dik bir şekilde kuvvet uygulanması sonucu deride hasar oluşan durumlarda meydana gelir. Kuvvetin sürtünme ve teğetsel bileşeni genellikle bulunmaz ve vücutta özellikle kemiklerin çıkıntı oluşturduğu ve konveksiyonel olan bölgelerde görülme ihtimali daha fazladır (Polat ve ark., 1997; Dimaio ve Dimaio, 2001).

**Şekli abrazyon;** sıyrığa neden olan cismin fiziksel özelliklerine bağlı olarak derinin kuvvet uygulanan bölgesinde izler oluşur. Genellikle tek başına epidermal bir hasar içermez, deri üzerinde oluşturduğu kuvvete bağlı olarak boşluklu yapıların yanında deri altındaki yumuşak dokulardaki oluşmuş bir hasarla birlikte de görülebilir (Polat ve ark., 1997; Pounder, 2000).

**Postmortem sıyrık;** postmortem dönem ilerledikçe özellikle derinin kırılganlığındaki artış sonucu, cesedin taşınması, hareket ettirilmesi, otopsi sırasında ve sonrasında yapılan eylemlerin neden olduğu sıyrıklar oluşabilir (Knight, 1996; Polat ve ark., 1997).

**Kontüzyon-bere;** travma sonrası yumuşak dokuda hasar oluşum esnasında ven, venül ve küçük arterlerinde hasar görmesi sonucu oluşan kanamalar ile karakterizedir (Dimaio ve Dimaio, 2001). Bu tür yaralanmalar, çoğunlukla abrazyon ve laserasyon ile birlikte görülür. Bere deri ile sınırlı iken; kontüzyon sadece deride değil deri altındaki yumuşak dokularda ve iç organlarda da görülebilir (Knight, 1996; Pounder, 2000).

**Laserasyon-yırtık;** Kuvvetin deride penetrasyonu ile derinin tüm katmanlarının hasar görmesiyle karakterize olan yaralanmalardır. Laserasyonun oluşumunda dokunun kemik dokuya yakın olması, ezilme ve sıkışma kuvvetinin miktarı ve dokunun esneme payının olmaması gibi etmenler önemli rol oynar (Polat ve ark., 1997; Dimaio ve Dimaio, 2001).

#### **1.2.1.2. Kemik kırıkları**

Travmanın oluşturduğu enerjinin oldukça yüksek olduğu veya kemik dokunun yüzeye yakın bulunduğu durumlarda deri ve deri altı dokularının yanında kemik doku hasarıyla birlikte kırık ya da daha ileri düzeyde ise eklemde ayrışmalarda görülebilir. Özellikle yüzde, ekstremitelerde ve pelvik bölgelerde çok sık görülen kırıklar direkt veya indirekt mekanizmalarla da oluşabilir (Knight, 1996; Dimaio ve Dimaio, 2001).

#### **1.2.1.3. Kesici/delici kuvvetler ile oluşan yaralar**

Kesici/delici kuvvetler sonucu oluşan yaralar, kuvveti uygulayan aletin temel özellikleri ile doğru orantılı olarak kesici, kesici-delici, kesici-ezici, delici özellikte olabilir (Pounder, 2000; Dimaio ve Dimaio, 2001).

#### **1.2.1.4. Termal yaralanmalar**

Vücut iç ısının bozulması, sıklıkla da çevresel faktörler ile yanık oluşmaktadır. Isı dışarıdan doğrudan alev ya da sıcaklığı yüksek katı cisimlerin teması ile kuru yanık şeklinde olabileceği gibi, sıvı ve gazların etkisi ile veya özel durumlarda bazı kimyasal maddeler veyahut ta dokudan yüksek elektrik akımının geçişine bağlı olarak oluşabilir (Settle ve ark., 2000; Dimaio ve Dimaio, 2001).

#### **1.2.1.5. Elektrik çarpmasına bağlı yaralanmalar**

Önemli bir bölümüne ev ya da iş yerindeki kazalar neden olmaktadır. Elektrik akımına maruz kalınan durumlarda oluşan lezyonların şekli birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler elektrik devresinin tamamlanıp tamamlanmadığı, akımın gerilimi, cinsi, akımın şiddeti, akımın geçtiği yol, etki altında kalınan süre, vücut dokularının direnci ve benzeri faktörlerdir (Polat ve ark., 1997; Dimaio ve Dimaio, 2001).

## **1.2.2. Süresine Göre Yara Çeşitleri**

### **1.2.2.1. Akut yaralar**

Yaranın oluşumundan hemen sonra kanama, hemostaz, ödem, ağrı ve fonksiyon kaybının en şiddetli olduğu yara türüdür. Bu tip yaralarda hasarı oluşturan etki kısa sürede ortadan kalkar. Organizma yara bölgesinde vücudun homeostazisini sağlamak için ani ve şiddetli bir reaksiyon verir. Kanamanın durdurulmasından sonra oluşan pıhtı damarların genişlemesiyle dışarı çıkan plazma sıvısıyla birlikte yara bölgesini kapatır. Hasarlı dokuları ortadan kaldırma, yara bölgesindeki enfeksiyonu engelleme ve dokunun yeniden şekillendirilmesi ile dokunun normal fonksiyonunun eski haline getirilmesi hızlı bir şekilde tamamlanır. Bu aşamada histopatolojik olarak kanama, ödem, fibrin, nötrofil lökosit ve monosit-makrofaj infiltrasyonları baskın görünümledir (Kurtoglu ve Karataş, 2009).

### **1.2.2.2. Subakut yaralar**

Hasarı oluşturan etkinin devam ettiği vücudun enfeksiyonu engelleme ya da yeniden yapılandırma çabasının yetersiz kaldığı durumlarda görülen yaralanmalardır. Oluşan reaksiyonun şiddeti akut yaralara göre daha hafif olup iyileşme sürecinin gecikmesi sonucu görülen yaralardır. Subakut dönemde kanama, ödem ve fibrin oluşumu gibi vücut reaksiyonları akut yangıya göre daha hafif seyirlidir. Bölgedeki yangı hücreleri akut yangıya göre nötrofil, makrofaj ağırlıklı olmakla birlikte kronik yangıda görülen lenfosit, plazma hücresi, fibroblast ve fibrositlere de yer yerrastlanır. Bu tip yaralanmalarda hasarı oluşturan etken ortadan kalkarsa iyileşme tamamlanır. Ancak hasarı oluşturan etkinin devam etmesi ya da vücudun yenilenmede yetersiz olduğu durumlarda kronik yaralara dönüşebilir (Brunicardi ve ark., 2019).

### **1.2.2.3. Kronik yaralar**

Hasarı oluşturan etkinin periyodik olarak ya da sürekli olarak devam ettiği, vücudun hasarı sonlandırma ve yenilenme çabasının yetersiz kalarak yara bölgesini daha dirençli hale getirmek, yaranın genişlemesini engellemek ve sınırlandırmak

amacıyla verdiği tepkilerin akuta göre farklılık gösterdiği yara çeşididir. Bu tür yaralarda kanama, ödem, fibrin oluşumu ile nötrofil-makrofaj yanıtı oldukça hafiftir. Yara bölgesinde lenfosit, plazma hücresi, fibroblast ve fibrositlerin sayısı artar. Vücut yara bölgesini sağlam dokulardan ayırmak için fibroblast ve fibrositlerden oluşan bir bariyer şekillendirir. Bu bariyerin çevresinde damarlanma artar ve demarkasyon bölgesi oluşturulur. Bazı durumlarda hücre proliferasyonu artarak hiperplastik olu uma dönüşebilir. Hasar yapıcı etkiye direnç sağlamak amacıyla epitel ya da bağ dokuda metaplastik ve displazik değişiklikler gelişmeye ba lar. Bu değişimlerin devam ettiği durumlarda yara neoplastik oluşumlara dönüşebilir (Yapucu G ne , 2007)

### **1.2.3. Morfolojik Karakterlerine Göre Yara  e itleri**

#### **1.2.3.1. Aseptik yaralar**

Bu tip yaralarda enfeksiyöz ajanlar bulunmaz. Hasarlı dokuyu ortadan kaldırma ve yenilenme işlemleri daha hızlı ve kolay şekilde tamamlanır. Elektrik  arpması, radyasyon ve kemik kırıkları gibi yaralanmalar bu tip yaralardandır. Sekonder etkenler devreye girerse septik yaralara d n  ebilirler (Rubin ve ark., 2008; Stashak ve Theoret, 2009)

#### **1.2.3.2. Septik yaralar**

Bu tip yaralarda ya primer olarak enfeksiyöz etkenler yara oluşumuna sebep olur ya da aseptik yaraların enfeksiyöz etkenlerle kontaminasyonu söz konusudur. Bu tür yaralarda iyileşme süreci enfeksiyonun engellenme çabasından dolayı gecikir. Patojen ya da saprofitik bakterilerin (*Fusobacterium necrophorum*, Stafilokok, Streptokok, Clostridial enfeksiyonlar vb.) neden olduğu yaralardır (Rubin ve ark., 2008; Alpman, 2018).

#### **1.2.3.3. Alerjik yaralar**

Organizma için alerjen olan maddelerin dokulara teması sonucu vücudun

alerjeni ortadan kaldırma çabası sırasında gösterdiği reaksiyonlar sonucu şekillenir. Bu tür yaralar organizmanın alerjene maruz kalması süresince devam eder. Arı-böcek sokması, gıda alerjisi ve ultraviyole ışınlarına maruz kalma gibi durumlar başlıca sebeplerdir. Histopatolojik olarak dokularda hiperemi ve ödem gibi vasküler değişikliklerin yanında çoğunluğu eozinofil lökositlerden oluşan ve aralarında makrofajların da bulunduğu hücreyel infiltrasyonlar ile şiddetli ve akut seyirli doku hasarı mevcuttur. (Thomas ve ark., 1999; Rubin ve ark., 2008).

#### **1.2.3.4. Otoimmün yaralar**

Dokularda antijen antikor kompleksleri gibi immünolojik süreçlerden ya da vücudun savunma sisteminin kendine ait dokuları yabancı olarak görüp bu dokulara karşı antikor oluşturarak yıkımlaması sonucu oluşan yaralardır. Bu tip yaralarda ödem ve nekroz gibi bulguların yanında lenfosit ve makrofajlar ve bazen de nötrofil ve eozinofil lökositlerin eşlik ettiği hücre infiltrasyonları mevcuttur. İmmün süreçler, hedefin dokuda bulunduğu veya doku tamamen ortadan kalkmadığı sürece devam eder. Pemfigoid hastalıklar bu tip yaralara örnektir (Rubin ve ark., 2008; Shanmugam ve ark., 2017).

#### **1.3. Yara İyileşme Süreci**

Yaralanma vücudun birçok bölgesinde ve çok farklı doku ve organda şekillense de iyileşme süreci genel olarak hepsinde benzerdir. İyileşme süreci biyolojik ve immünolojik sistemlerin ortak çalışmasını içerir (Attinger ve ark., 2006). Yara çeşitlerinde; iyileşme sürecinin evreleri temel olarak aynı olmakla beraber, zamanlamaları ve yara iyileşme sürecindeki işlemler ile oluşmasını sağlayan bileşenler arasındaki etkileşimleri değişiklik gösterebilir (Robson ve ark., 2001; Diegelmann ve Evans, 2004). Doku hasarı oluştuktan sonra başlayan akut doku onarımı birbirine bağlı 3 evre halinde oluşur. Bu evreler; hasar oluşumundan hemen sonra başlayan hemostaz ve koagülasyon, sonrasında inflamasyon (yangı), en sonunda ise doku onarımının büyük bölümünü oluşturan çoğalma ve skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan yeniden şekillenme fazlarıdır (Settle ve ark., 2000; Dimaio ve Dimaio, 2001).

### 1.3.1. Hemostaz ve Koagölasyon Fazı

Yaralanma oluştuktan sonra yaralanan bölgede, kan kaybını engellemek ve damar sisteminin bütünlüğünü koruyarak hayati organların zarar görmesini engellemek amacıyla hemostaz ve koagölasyon mekanizmaları hızlıca devreye girer (Robson ve ark., 2001). Derin ve şiddetli yaralanmalarda kan damarlarının bütünlüğünün bozulması sonucunda kanın bileşenlerinin damarlardaki hasarlardan dışarı çıkmasına neden olabilir (Le ve Brown, 2012). Yaralanmayı takiben endoteldeki hasar sonucunda damar düz kas hücrelerinde ani bir vazokonstriksiyon meydana gelir. Vazokonstriksiyon oluşması ile kanama azalır veya durur. Endotelial hasar sonrası subendotelial ekstraselüler matriks açığa çıkar ve böylece trombositler kollajenlerle birbirine ve damar duvarına birikip yapışarak aktive olur ve kümelenir (Le ve Brown, 2012).

Yaradaki zedelenmiş endotelium, içerisindeki von-Willebrand faktörünü (vWf) ve doku tromboplastinini açığa çıkarır. Bu sayede vWF, trombositlerin subendotelial kollajenlere yapışmasını ve birikmesini sağlar ve adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A<sub>2</sub>'yi harekete geçirerek trombositlerin agregasyonuna (kümeleşmesine) neden olur. Trombosit kümelenmesi vasküler defekt ile oluşan alanı doldurur. Bu oluşum birincil hemostatik tıkağ ismini alır (Clemetson, 2012). Fibrin tıkağının oluşabilmesi için bu olayların yanında koagölasyon mekanizması da kan kaybını azaltmak veya durdurmak amacıyla trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumuna neden olan iç ve dış yollar sayesinde harekete geçer (Robson ve ark., 2001; Baum ve Arpey, 2006; Strecker-McGraw ve ark., 2007). Kanın yara bölgesinde sızmaya başlamasıyla kan bileşenleri ve trombositler açığa çıkarak ekstraselüler matriks bileşenleri ve kollajenle etkileşime geçer. Bu temas ve etkileşim sonucunda fibronektin, fibrin, vitronektin ve trombospondinler kan pıhtısının oluşumunu ve trombositlerden pıhtılaşma faktörlerinin salınımına neden olur. Bunun sonucunda da ikincil hemostatik tıkağ oluşmuş olur (Robson ve ark., 2001). Böylece, kan pıhtısı ve trombositler sadece hemostaz için değil hemostatik ve inflamatuvar fazlarından sonra devam eden evrelerde de hücre migrasyonunun tamamında kullanılacak geçici bir matriks oluşturmuş olur. Trombositlerin alfa granülleri platelet kaynaklı büyüme

faktörü, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ , epidermal büyüme faktörü ve insülin-benzeri büyüme faktörü gibi moleküller yara onarım evrelerinde en başta nötrofilleri daha sonra da makrofajları, endotel hücrelerini ve fibroblastları harekete geçirerek yara bölgesine ulaşmalarını sağlar (Broughton ve ark., 2006). Ayrıca, trombositlerden salgılanan serotonin gibi vasküler geçirgenliği yüksek vazoaaktif aminler ile yangı evresinde sıvının damar dışına çıkmasını sağlar (Richardson, 2004).

### **1.3.2. İnflamatuvar Faz**

Humoral ve hücrel inflamatuvar faz mikroorganizmaların oluşturabileceği enfeksiyonlara karşı immün bariyer oluşturur. İnflamatuvar faz, erken ve geç inflamatuvar faz olarak iki bölüme ayrılır (Hart, 2002).

#### **1.3.2.1. Erken inflamatuvar faz**

Erken inflamatuvar faz koagülasyon fazı bittikten hemen sonra başlar. Asıl görevi oluşabilecek herhangi bir enfeksiyonu engellemek ve bu esnada nötrofillerin yara bölgesine infiltrasyonu sağlamak ve ardından kompleman mekanizmasını aktive edecek olan moleküler olayların başlamasını sağlamaktır (Broughton ve ark., 2006). Nötrofillerin görevi ise yara bölgesindeki hasarlı dokuyu, yabancı partikülleri ve bakterileri fagositoz yoluyla parçalamak ve bölgeden uzaklaştırmaktır. Fagositik etki sonrasında oluşacak olan iyileşme için bu sürecin hızlı ve aksamadan devam etmesi çok önemlidir çünkü, akut yaralarda bakteri yoğunluğu ortamda ne kadar fazla ise iyileşme süreci de o kadar uzar ve gecikir (Robson ve ark., 2001; Hart, 2002). Nötrofillerin kemotaksisi, TGF- $\beta$ , C3a ve C5a, bakteriyel çözülebilir ürünler, sitokinler ve trombosit ürünleri gibi kemotaktik ajanlarla 1-1,5 gün içinde başlar (Robson ve ark., 2001). Yüzey adezyon moleküllerinin düzenlenmesi için değişim başlar, nötrofiller sabit hale gelir ve hasarlı dokunun etrafındaki post kapiller venüllerdeki endotel hücreleriyle etkileşime başlarlar. Sonra nötrofiller kan akışının yönünde yuvarlanma hareketi yaparlar. Endotel hücrelerinden salınan kemokinler ve integrinler adezyonu daha güçlü bir hale getirir. Hücreler yuvarlanma hareketini bitirdikten sonra endotel hücrelerinin arasından geçerler bu olaya da diapedez denir (Flanagan, 2000; Hart, 2002). Yaralanmış dokulardaki nötrofil infiltrasyonlarının

miktarı birkaç gün içerisinde tekrar değişir çünkü, nötrofiller görevlerini yaptıktan sonra yara iyileşmesinin bir sonraki fazına kadar ortamdaki kaldırılırlar. Ölü hücreler ve kalıntıları, programlı hücre ölümünü kontrol eden apoptotik cisimler de son olarak makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılırlar (Robson ve ark., 2001; Diegelmann ve Evans, 2004; Broughton ve ark., 2006).

### **1.3.2.2. Geç inflamatuvar Faz**

İyileşmenin geç inflamatuvar fazında, yaklaşık 48-72 saat sonra, makrofajlar görülür ve enfeksiyon gibi dıştan veya içten gelebilecek etkileri önlemek için bakterilerin fagositoze edilmesi işlemine devam edilir (Hart, 2002; Richardson, 2004). Trombosit ve nötrofillerden salınan TGF- $\beta$ , monositleri yangı bölgesine çeken en güçlü en etkin kemotaktik maddelerden biridir. Vasküler sistemdeki monositler yara bölgesine gelerek aktive oldukları zaman makrofajlara dönüşürler, bakterileri yok ederler ve yara bölgesinin ölü dokularını ve iyileşme mekanizması artıklarını ortamdaki uzaklaştırılırlar. Makrofajların asıl önemi, yara onarımındaki hücresel ve biyokimyasal olayları aktive edecek ve yardımcı olacak olan birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgılayarak, iyileşmeye ve yenilenmeye yardımcı olmasından gelmektedir (Alves ve ark., 2010).

Geç inflamatuvar evrede, yani yaralanmadan yaklaşık 72 saat sonra interlökin-1'in (IL-1) etkisi ile lenfositler yara bölgesine gelir. Bu hücreler yara bölgesine gelen son hücrelerdir. İnterlökin-1 kollajen şekillenmesi, hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi ve parçalanması için gerekli olan kollajenaz enziminin düzenlenmesi ve fonksiyonu için önemli görevlere sahiptir (Hart, 2002).

### **1.3.3. Çoğalma (Proliferasyon) Fazı**

Hemostaz, koagülasyon ve inflamasyon evreleri artık tamamlanmış olup doku onarımına geçilmiştir (Hart, 2002; Richardson, 2004). Çoğalma fazı hasar oluşumunun sonrasındaki üçüncü günde başlar ve yaklaşık iki hafta kadar devam eder. Çoğalma fazı, fibrin ve fibronektinden oluşan geçici bir ağ şeklinde görev yapan yeni oluşmuş ekstraselüler matriksin birikmesi ve fibroblastların bölgeye göçü ile karakterizedir.

Yara iyileşmesinin bu aşamasında granülasyon dokusu şekillenmeye başlar ve hatta gözle bile görülebilecek düzeye gelir. Proliferatif fazda oluşması gereken olaylar dizisi; fibroblast göçü, kollojen sentezi, anjiogenez ve granülasyon dokusu oluşumu olarak sıralanabilir (Diegelmann ve Evans, 2004).

#### **1.3.3.1. Fibroblast Göçü**

Doku hasarından sonraki ilk üç gün bölgedeki fibroblast ve myofibroblastlar etkin hale getirilerek çoğalmaları sağlanır (Ramasastry, 2005) ve devamında inflamatuvar hücreler ve trombositlerin etkisiyle salınan TGF- $\beta$  ve PDGF gibi faktörler yardımıyla hasar gören bölgeye yönlendirilirler (Goldman, 2004). Üçüncü günden sonra hasarlı bölgede sürekli artan fibroblastlar sayesinde matriks proteinleri olan hyaluran, fibronektin ve proteoglikan, tip1 ile tip3 prokollajenlerin üretimi şekillenir (Robson ve ark., 2001; Ramasastry, 2005). Birinci haftanın sonuna kadar hücre göçüne destek veren ve hasarlı dokunun onarım süreci için gereken ekstraselüler matriks birikir ve fibroblastlar myofibroblastlara dönüşürler (Goldman, 2004).

Myofibroblastlar plazma zarlarının alt kısmında kalın aktin destekleri içerir ve aktif yalancı ayak uzantıları sayesinde fibronektine ve kollojene bağlanırlar. Myofibroblastların etkisi ile oluşan kasılmalar ile yara dudakları birbirine yakınlştırılır (Ramasastry, 2005). Daha sonra görevini tamamlamış fibroblastlar apoptozis ile bölgeden uzaklaştırılırlar (Greenhalgh, 1998).

#### **1.3.3.2. Kollajen Sentezi**

Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler yara iyileşmesinin bütün fazlarında görevli bir bileşendir. Özellikle hasarlı doku onarımın çoğalma ve yeniden modellenme aşamalarında hasar almış dokulara bütünlüğünü ve eski kuvvetini geri kazandırmak için önemli görevler üstlenir (Baum ve Arpey, 2006; Eming ve ark., 2007). Kollajenler bu görevlerin yanında hasarlı dokuda ekstraselüler matriks oluşumunda temel rol oynarlar. Doku hasarı oluşmamış dermiste %80 oranında tip 1 ve %25 oranında tip 3 kollajen bulunurken hasar görmüş granülasyon dokusunda %40

oranında tip 3 kollajen bulunmaktadır (Robson ve ark., 2001).

### **1.3.3.3. Anjiogenezis ve Granülasyon Dokusu Oluşumu**

Anjiogenezis evresi sonrasında oluşan ve doku onarım sürecinin bütün bölümlerinde olması gereken damarlaşmanın fazlalaşması, yani yeni kan damar ağının oluşumu yara iyileşmesinde kritik bir öneme sahiptir. Hemostaz evresinde salgılanan birçok anjiogenik faktör anjiogenezisi tetikler (Takeshita ve ark., 1994). Endotel hücreleri Fibroblast growth factor (FGF), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), anjiogenin, TGF-alfa ve TGF-beta gibi birçok anjiogenik faktörlere cevap geliştirilir. Bu olay anjiostatin ve steroid gibi inhibitör faktörlerin etkileşimi ile dengelenmeye çalışılır (Oike ve ark., 2004). Baskılayıcı ve uyarıcı ajanlar endotel hücrelerinin fazlalaşmasında doğrudan etkin rol alırlarken aynı zamanda dolaylı olarak da epidermal büyüme faktörü (EGF)'yi serbest bırakmak için konak hücrelerini aktive ederek mitozu harekete geçirirler (Ferrara, 1999). Hipoksik koşullarda, proliferasyonda ve endotelyal hücrelerin büyümesinde etkin rol alan moleküller hasar almış dokudan salgılanırlar. Böylece bu moleküllerin rol aldığı, dört kademedan oluşan bir süreç şekillenir. İlk olarak ekstraselüler matriks içerisinde ilerleyebilmek için endotelyal hücrelerden proteaz enzimi üretilir ve ana damarda bazal laminanın hasarı şekillenir. Sonrasında FGF ve VEGF'nin kilit rol aldığı kemotaksis, çoğalma, yeniden yapılanma ve farklılaşma şeklinde süreç devam eder. Başlangıçta hasar almadan önce dokunun merkezinde damar ağı yoktur ve gerekli beslenme yara kenarında bulunan kan damarı ile sağlanır. Birkaç gün içerisinde hasar almış dokunun etrafındaki kılcal damarlardan oluşan mikrovasküler bir damar ağı oluşturulur (Takeshita ve ark., 1994). Hücre iskeleti mekanizması, sinyal iletimi ve hücre adezyonu ile ilgili hücre göçü, vasküler sistemdeki fiziksel ve kimyasal ajanların sayesinde düzenlenir. Düzenleme üç mekanizma yardımıyla oluşur; kemotaksis (kemoatraktif maddelerin konsantrasyon gradienti yönünde hareketi), mekanotaksis (mekanik kuvvetlerin neden olduğu migrasyon) ve haptotaksis (hareketsiz ligand gradientine cevap olarak migrasyon). Migrasyon kemotaksise bağlı olayların sonucunda oluşur ve anjiogenezisin oluşması için önemlidir (Krizbai ve ark., 2000; Li ve ark., 2005). Kemotaksis, hücrelerin kimyasal yoğunluğun yönüne doğru hareket etme yeteneğidir (Mañes ve ark., 2000). Bu biyokimyasal olaylar hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve migrasyonunu yönlendiren çevresel faktörlere karşı

cevabının oluşmasını sağlar. Kemotaktik ajanlar, hücre hareketinde ve hasarlanmış dokunun iyileşme süresince anjiogeneze etkin rol alırlar (Hsu ve ark., 2007). Hücre büyümesi ve farklılaşmasının önemli modulatorlerinden olan epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF- $\alpha$ , VEGF, anjiopoietin-1, fibrin ve lipid büyüme faktörleri ayrıca hasar alan bölgede anjiogeneze ve damar onarımında direk olarak rol alırlar (Holly ve ark., 2000).

#### **1.3.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı**

Yara iyileşme evrelerinin en son fazı olan remodeling, yeni epitel ve skar dokunun oluşumu ile karakterizedir. Bu evre uzun bir zaman diliminde tamamlanır (Ramasastry, 2005).

Epitelyal hücrelerin göçü dokunun hasar almasından sonraki birkaç saat içerisinde hasarlı dokunun kenarından başlar. Yara bölgesindeki epitelyal hücrelerde yoğun mitotik aktivite meydana gelir. Epitelyal hücrelerin bir araya gelmesi ile migrasyon durur. Ardından bazal membran oluşmaya başlar (Diegelmann ve Evans, 2004; Baum ve Arpey, 2006).

Akut yaralarda normalde gerçekleşen iyileşme sürecinde, sentez ve bozunma arasındaki dengeyi oluşturmak için yeniden şekillenme aşaması, düzenleyici mekanizmalar etkisiyle sıkı bir şekilde kontrol altına alınır. Hücre içi matriksin olgunlaşması sonucunda, kollajen demetlerinin birikimi ile çapı artarken hyaluronik asit ve fibronektin parçalanır. Hasarlı dokuda oluşan gerilme kuvveti kademeli olarak artar (Takeshita ve ark., 1994). Hasarlı dokuda yaranma oluşmadan önceki gücünün yaklaşık %80'i yeniden kazanılabilir. Bu süreçler sonundaki dokunun gücü, hasarın lokalizasyonuna ve onarım sürecine bağlıdır. Fakat her şey iyi yönde bile olsa doku eski gücünü tam manasıyla kazanamaz (Robson ve ark., 2001). Kollajenin sentezi ve yıkımı, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması ve devamlılığı gereklidir. Doku hasarından üç hafta kadar sonrasında bu süreç kararlı duruma gelme yönünde devam eder (Baum ve Arpey, 2006). Matriks metalloproteinazlar hasar almış dokuda fibroblast, makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilir. Bu enzimler kollajenin yıkılmasından sorumludur. Bu eylemler inhibitörler etkisiyle sıkı bir şekilde

kontrol altında tutulur (Mulder ve Vande Berg, 2002; Toy, 2005). Yeni oluşan matriksin yapısı düzensiz olmasına rağmen daha iyi organizasyona sahiptir. Zaman içerisinde çapraz bağlantılar oluşur. Ekstrasellüler matriks ile fibroblast etkileşimleriyle alttaki bağ dokunun boyutları küçülür, böylece yara kenarları birbirine yaklaşır. Bu süreç PDGF, TGF- $\beta$  ve FGF gibi bir dizi faktörle yürütülür. Doku onarımı sırasında, fibroblast ve makrofajların yoğunluğu apoptozis ile kademeli olarak azaltılır (Greenhalgh, 1998). Zamanla damarlaşma durur, hasarlı dokunun etrafında kan akışı ve metabolik aktivite dereceli olarak azalır (Baum ve Arpey, 2006). Son olarak, kan damarları ve hücrelerin miktarları sayıca azalırken, sağlamlaşmış skar dokusunun oluşumu da aynı oranda kademeli olarak meydana gelir (Hart, 2002).

#### **1.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Akut yaralar geçici olarak bir etkenin, kuvvetin, darbenin neden olduğu ve makul bir süre zarfında iyileşebilen yaralardır. Bu yaraların onarılmasını yavaşlatan ve engelleyen faktörler az sayıdadır. Kronik yaralar ise, sürekli etki altında kalan veya daimî bir etkenin neden olduğu iyileşmeyen veya belirli aralıklarla tekrar tekrar oluşan yaralardır ve iyileşmesini engelleyen birçok sistemik ve lokal nedenler söz konusudur (Percival, 2002). Çoğu yara problemsiz bir şekilde iyileşirken, kronik yaraların büyük bölümünde iyileşme süresinin tamamlanamaması veya uzaması nedeniyle onarım esnasında sorunlar görülebilir. Bu sorunlar neticesinde açık yara şekillenir. Kronik bir yaranın onarım yeteneğinin kaybolması yara iyileşmesinin doğal evrelerinde oluşması gereken mekanizmalarda aksaklık veya sıkıntı olduğunu göstermektedir (Moore ve ark., 2006). Yara iyileşmesi mekanizmasını olumsuz etkileyebilecek birçok lokal ve sistemik faktör bulunmaktadır. Lokal faktörler; hasar alan dokuda oluşabilecek herhangi bir enfeksiyon, yetersiz vaskülarizasyon, hipoksi, doku nekrozu, hasarlı bölgede yabancı cisimlerin varlığı, tekrarlayan travmalar ve hasarlı bölgenin hareketsiz kalamaması şeklinde sıralanabilir. Sistemik faktörler arasında ise beslenme yetersizliği, diyabet, kronik renal yetmezlik, immün bağışıklık sendromu gibi hastalıklar, antikoagulan ilaçlar, kortikosteroid kullanımı, hastanın yaşı, vücut yapısı ve genetik olarak enfeksiyon ve hastalığa yatkınlık gibi faktörlerdir (Hanna ve Giacomelli, 1997; Robson ve ark., 2001).

Yara bölgesinde oluşan enfeksiyon inflamasyon sürecini uzatarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda, enfeksiyonun belli bir seviyeye kadar inflamasyonu arttırmasının yara iyileşme hızına olumlu yönde etkide bulunduğu düşünülse de enfeksiyonların iyileşme süresinin artması iyileşme hızını azalttığı net olarak bilinmektedir (Spann ve ark., 2003). Vücuttaki protein eksikliği, yara iyileşmesi sürecinde ihtiyaç duyulan amino asitlerin yetersiz kalıp mekanizmaların aksayıp gecikmesine neden olur. Ağır eksiklik tablolarında oluşacak ödem, immün sistemde oluşabilecek bozukluklar ve benzeri durumlar epitelizasyon ve inflamasyon süreçlerine olumsuz yönde bir etki oluşturur. Sonuç olarak protein eksikliği yara iyileşmesi üzerine olumsuz ve geciktirici yönde etki oluşturur (Kobayashi ve ark., 2004).

Kollajen sentezinin hidroksilasyon basamağında görev alan vitamin C immun sistem üzerinde etkilidir. Vitamin C, kollajen sentezinde ve inflamasyon fazında görev aldığı için eksiksikliğinde iyileşmede aksamalar oluşur. Vitamin A ise epitelizasyon ve kollajen oluşumunda görev aldığı için eksiksikliğinde epitelizasyon da gecikmeler oluşur. K vitamini ise koagülasyon faktörleri üzerinde kofaktör etkiye sahiptir. K vitamini eksikliği kanamalara ve enfeksiyonlara ortam hazırlamasından dolayı iyileşme üzerine olumsuz etkiye sahiptir (Mandal, 2006). Çinko birden çok mekanizma için kofaktör olarak çalışan bir eser elementtir. Ciddi eksikliklerinde ise enfeksiyonlara yatkınlık ve yara iyileşmesinde bozukluk ve aksamalar görülür. Demir eksikliği sonucu oluşan anemi dolayısıyla doku hipoksisi gelişebilir. Bu da yara iyileşmesini geciktirici veya engelleyici olarak olumsuz yönde etki eder (Mandal, 2006).

## **1.5. Tedavi**

İyileşme işlemi genel olarak belirli bir sırayla meydana gelmesine rağmen, bu süreç hasarlı dokunun bulunduğu bölgeye, yaranın büyüklüğüne ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir (Witte ve Barbul, 1997; Robson ve ark., 2001). Yara dudaklarının cerrahi yöntemlerle bir araya getirilmesi veya iyileşme sürecine katkıda bulunabilecek medikal tedavi iyileşme sürecini hızlandırır (Ruszczak ve Schwartz, 2000).

### 1.5.1. Medikal Tedavi

Bitki kaynaklı ilaçlar binlerce yıldır insanlarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Rathore ve Balachandar, 2014). Herbal ilaçlar Çin, Hindistan ve çoğu Afrika ülkesinin de içinde bulunduğu birçok ülkede çeşitli hastalıkların tedavisi için geleneksel olarak kullanılmaktadır (Amri ve ark., 2017). Bitki ekstraktları, karışımlar, lapalar, özler veya kremler de birçok ülkede hastalık tedavilerinde kullanılmaktadır. Bitkiler yara iyileşmesinde kullanılan doğal antioksidanlar için önemli kaynaklardır. Çeşitli fitokimyasalları sentezleme kabiliyetine sahiptirler ve sadece insan ve diğer hayvanların beslenmesinde gerekli olan karbonhidratları, proteinleri ve yağları sağlamakla kalmaz, aynı zamanda normal fizyolojik işlevlerini yerine getirmek, kendilerini mikrobiyal patojenlerden korumak ve çevresel stres koşullarına yanıt vermek için çok çeşitli organik maddeler üretirler. Bu nedenle bitkiler, reaktif oksijen türlerine karşı etkili olan ve esansiyel biyomolekülleri kontrolsüz oksidasyondan korunan bir dizi düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı sekonder metabolit üretirler (Barku, 2019).

Canlılar, serbest radikallerin toksik etkilerinden korunmada etkili kompleks enzimatik ve non-enzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptirler. Enzimatik sistemler içinde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz bulunurken, non-enzimatik sistemler düşük molekül ağırlıklı oksidanları (askorbik asit, glutatyon, prolin, karotenoidler, fenolik asitler, flavonoidler ve benzeri) ve tanenler gibi yüksek moleküler ağırlıklı sekonder molekülleri içerirler (Lobo ve ark., 2010; Kasote ve ark., 2015).

Bitkisel fenolik bileşiklerin, birçok in vivo ve in vitro çalışmada umut verici antioksidan aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Fenolik bileşikler önemli oranda serbest radikal yakalayıcı aktiviteye (antioksidan) sahiptir (Tuadhar ve Rao, 2010; Wojdylo ve ark., 2007). Benzer olarak bitki kaynaklı polifenoller de potansiyel antioksidan ve antimikrobiyel özelliklerinden dolayı büyük öneme sahiptirler (Kumbhare ve ark., 2012).

Bitki fenolleri temel olarak beş grupta sınıflandırılırlar, bunlar fenolik asitler, flavonoidler, lignanlar, stilbenler ve tanenlerdir. Fitokimyasalların bu sınıfları mükemmel antioksidan aktiviteye sahiptirler ve kutanöz hastalıkların tedavisi için geniş oranda kullanılırlar. Birçok çalışma, bitkilerin yara iyileşmesi için büyük bir potansiyele sahip olduklarını çünkü antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri olduklarını göstermiştir. Tıbbi bitkiler ve aktif bileşikler eski zamanlardan beri tıpta kullanılmaktadır ve yara iyileşmesini teşvik etme ve ciddi yan etkiler olmadan enfeksiyonu önleme yetenekleri ile iyi bilinmektedir (Budovsky ve ark., 2015). Flavonoidler bir polifenolik bileşenler grubudur ve serbest radikal yakalama, hidrolitik ve oksidatif enzimleri baskılama ve anti inflamatuvar etkileri mevcuttur (Frankel ve ark., 1993). Nerdeyse flavonoidlerin her grubu için en iyi tanımlanan özellik, onların antioksidan kapasiteleridir. Flavonlar ve katekinler vücudun reaktif oksijen türlerine karşı korunmasında en etkili flavonoidler olarak görünmektedir. Birçok in vitro çalışmada flavonoidlerin güçlü peroksil radikal yakalama yetenekleri olduğu ve böylece lipid peroksidasyonunu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu baskıladıkları gösterilmiştir (Castelluccio ve ark., 1995). Yara iyileşmesinde kullanılan fitokimyasal bileşikler enfeksiyonla savaşır, kan pıhtılaşmasını destekler ve iyileşme sürecini hızlandırır. Yara iyileşme mekanizması ile ilişkili benzersiz özelliklere sahip olan tıbbi bitkilerden çok sayıda fitokimyasal bileşik tanımlanmış ve sentezlenmiştir. İlginç bir şekilde, araştırılan bu yara iyileştirici bitkilerin birçoğu antioksidan potansiyel sergilemiştir. Çok sayıda tıbbi bitkinin literatürde hem yara iyileşmesini desteklediği hem de antioksidan özellik sergilediği görülmektedir.

Fitokrem® *Triticum vulgare*'nin sulu ekstraksiyonundan elde edilen yara iyileşmesini hızlandırma amacıyla topikal olarak kullanılan ticari bir kremdir. Fitokrem®'de etken madde olarak 40 g kremde 6 g *Triticum vulgare* sulu ekstresi ve 0,4 g etilenglikol bulunur. Fitokrem® beyaz, opak ve yumuşak bir kremdir. Bu krem; epitelin yenilenmesini gerektiren deri dokusu rahatsızlıklarının topikal tedavisinde, ülserli durumlarda ve yaralarda, ekzama ve psoriatik belirtilerde, her derecedeki yanık, kapanmayan yaralar, endotoksikasyona bağlı deri rahatsızlıkları, soğuk nedeniyle oluşan çatlaklarda ve derinin yenilenmesinin yavaşladığı ya da değiştiği

durumlarında yaygın bir şekilde kullanılır. Lokal uygulandığı ve sistemik biyoyararlanımı çok düşük olduğu için bilinen büyük bir yan etkisi yoktur. Ancak, preparatın içeriğindeki etken maddelere karşı duyarlılığı olan canlılarda uygulanırken dikkat edilmelidir (Fitokrem Prospektüs)

#### **1.6. *Salvia tomentosa***

Lamiaceae (Labiatae) familyasından olan *Salvia* cinsinin, dünyanın hemen hemen her yerinde ve çoğu koşulda, özellikle de tropik ve subtropik bölgelerle, Akdeniz ve Orta Avrupa’da yayılım gösteren 700’den fazla türü gözlemlenmiştir (Karaaslan, 1994). Adaçayı olarak bilinen *Salvia* türlerinden 92 tanesi ülkemizde doğal olarak yetişmekle birlikte bu türlerden 44 tanesi ülkemize özgüdür. Türkiye, *Salvia* cinsi tür zenginliği yönünden sıralama yapıldığında, dünyada on üçüncü sırada kendine yer bulmaktadır (Arslan, 2016). *Salvia tomentosa* türüne dahil olan bitkiler, ülkemizde geniş bir yayılım gösteren ve yoğun bir şekilde ticari amaçlı kullanılan tıbbi ürünlerden birisidir (Davis, 1982).

Adaçayı türleri yöresel halk tarafından ilaç olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. Adaçayı türlerinin anti-bakteriyel ve anti-fungal etkileri olduğu bilinmekte ve bu özellikleri nedeniyle *Salvia* türleri gıda koruyucuları yerine kullanılabilmektedirler. Ayrıca, *Salvia* cinsinin, 1641–1693 yılları arasında Osmanlı dönemindeki hekimler tarafından hafızayı güçlendirip geliştirmek için kullanıldığı belirtilmektedir. Doğal kaynaklarımızın bizden sonraki kuşaklara bırakabilmek için adaçayı gibi tıbbi bitkilerin gen kaynaklarının korunması güvence altına alınması oldukça önemli bir konudur (Tel ve ark., 2010).

Adaçayı her ne kadar kurak bölgelerde rahat yaşamını sürdürse de bitkiyi dengeli sulamanın yaprak verimini arttıran bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Anadolu adaçayı çok kurak, çok verimsiz kayalık bölgelere karşı çok dayanıklılık gösteren, çok bir bakım gerektirmeyen tıbbi ve aromatik bir türdür. Sulak alanlarda kültüre alınmak istendiğinde ise üretimi çok zordur. Bunun nedeni ise, bitkinin toprak kaynaklı mantarlara yatkın olmasıdır. Fakat dağ başlarında, taşlık, verimsiz tarıma elverişsiz topraklarda yapılan adaçayı yetiştiriciliğinin sonuçlarının oldukça başarılı

olduğu gözlemlenmiştir (Tuna, 2019).

*Salvia tomentosa* bitkisi yöresel olarak “şalba”, “çalba”, “Boşşalba” veya “Büyük çiçekli adaçayı” isimleriyle bilinmektedir. 5-10 mm ebatlarında ve menekşe moru rengindeki çiçekleri ile ayırt edici özellikleri olan bu tür, çok yıllık bir bitki türüdür. Türkiye de genellikle 90-2000 m rakımlarda yayılım gösteren bu türün, Anadolu’da kızılçam ve karaçam ile birlikte volkanik toprakları tercih etmektedir (Eryiğit, 2006).

*Salvia tomentosa* laminae türü, morfolojik özellikleri çok yıllık kümelenme şeklinde yerleşimi olan, 0,6-1 m boylarında, kazık köklü formda olan bir bitki türüdür. Adaçayı bitkisinin fazlaca gelişmiş yan kökleri bulunmaktadır. Toprak üstünde bulunan görülen kısımdaki sapları da çok dallıdır. Yapraklar basit yapıdadır. Yaprak şekilleri dar dikdörtgenimsi veya yumurta şeklindedir (Davis, 1982). Genç gelişme dönemlerinde yapraklar grimsi renkten, gümüş rengine kadar farklı renkte ve tüylü yapıya sahiptir. Bitkinin bu şekilde tüylü olması, bitkinin kurak bölgelere adaptasyonunu kolaylaştırır. Adaçayı bitkisinin yapraklarının kenar kısımlarının derinliği azdır ve girintili çıkıntılı yapıdadır. Büyüteç ile bakıldığında bitkinin yapraklarının alt kısmında yaprak damarlarının belirgin olduğu görülmektedir. Tüylerin yapısı tipik olarak salgı cepleri biçiminde olup, bunların yanında sapları fazlaca sayıda tek hücreden, başakları, 1-2 hücreden oluşan kısa salgı tüyleri ve sapları, 2-4 hücreli ve başakları, 1-2 hücreli olan uzun salgı tüylere sahiptir. Ayrıca, kuvvetli çeperli 2-5 hücreden oluşan salgı bulundurmayan çok sayıda tüyler de mevcuttur. Tüy şekillerini toz halinde hazırlanmış olan drogta bile tanımak olağandır. Genellikle çiçekleri mor menekşe rengindedir. İlk çiçeklenme zamanı Nisan ayında, son çiçeklenme zamanı ise Ağustos ayındadır. *Salvia tomentosa* türü 90 m ile 2000 m arasındaki rakımlarda yayılım göstermektedir. Ülkemizde, *Salvia tomentosa*’nın Antalya, İstanbul, Burdur, Bursa, Ankara, Sinop, Ordu, Gümüşhane, Trabzon, İzmir, Manisa, Kütahya, Uşak, Eskişehir, Kahramanmaraş, Isparta, Konya, Karaman, Adana, Antakya illerinde yayılım gösterdiği gözlemlenmiştir (Davis, 1982).

*Salvia tomentosa* sıcak seven bir bitkidir. Adaçayı için rüzgârdan korunaklı bölgeler üretim için çok ideal yerlerdir. Ilıman iklim bölgelerinde ise kış soğuklarını

da fazla zarar görmeden sıkıntısız bir şekilde geçirebilirler. Kireç ihtivası bakımından zengin olan kumlu-tınlı ve tınlı- kumlu topraklarda iyi bir şekilde uyum sağladığı için kültür çalışması yapılabilmektedir. Genç gelişme devresinde adaçayı bitkisinin suya olan ihtiyacı fazladır, ancak belirli bir gelişme devresini geçirdikten sonra kuraklığa karşı dayanıklılığı fazladır (Salem ve Ibrahim, 2010).

#### **1.6.1. *Salvia tomentosa*'nın Kullanım Alanları**

Geleneksel olarak alternatif tıpta *S. tomentosa*'nın yaprakları, genç dalları ve çiçekli uçları kullanılmaktadır. Kurutulmuş veya taze şekilde toplanan yaprakları çay olarak demlenerek tüketilmektedir. Geleneksel tıpta ve genellikle et yemeklerinde kullanılır. Yemeklerde ise bitkinin yaprakları koku ve aroma katmak için kullanılır. Şalbanın uçucu yağı daha çok gıda sektöründe kullanılır. Çeşni ve baharat olarak kırmızı ve beyaz etlere sosis gibi işlenmiş et ürünlerine, balık ürünlerine, çorbalara ve konserve gibi çeşitli gıdalara eklemek suretiyle kullanılmaktadır. Bitkiden elde edilen ve antioksidan özelliği olan uçucu yağı, karaciğeri gıda kaynaklı oksidasyona karşı koruduğu tespit edilmiştir. Bu özelliği ile de sentetik antioksidanlara doğal bir alternatif olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Estévez ve ark., 2007; Salem ve Ibrahim, 2010).

Zengin glikol içerdiği için bitki yaprakları kozmetik sanayisinde oldukça önemli bir kullanıma sahiptir. Bitkiden elde edilen ekstrakt yağlı ciltleri beslemek amacıyla kullanılan toniklere, deodorantlara ve şampuanlara eklemek amacıyla kullanılır. Bitki yapraklarının su kullanılarak çıkarılan ekstraktları saç kremi ve şampuan yapımında kullanılabilmektedir (Chalchat ve ark., 1998).

Bazı *Salvia* türleri Avrupa'da hafıza kaybını önlemek amacıyla kullanılmaktadır (Tel ve ark., 2010). *Salvia* türleri tıbbi değerlerinin yanında dekoratif görüntüleri nedeniyle park ve bahçe süslemelerinde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. *Salvia tomentosa* bitkisi halk arasında genellikle hazımsızlık, larenjit, farenjit, ağız mukozası iltihabı, dişeti iltihabı, dil iltihabı, aşırı terleme ve sütün çok fazla gelmesi gibi durumlarda kullanılan bir bitki türüdür (Tuna, 2019).

Halk arasında çok yaygın olarak kullanılan bu bitkinin antimikrobal ve antioksidant etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Denir (2005) *Salvia tomentosa* ekstraktlarının C6 glioma monolayer ve sferoid hücre kültürü modellerinde antitümoral etki gösterdiğini bildirmiştir. Lamiaceae ailesine ait bitkilerin içeriklerindeki bileşiklerden dolayı parfüm sanayisinde kullanım alanına sahiptirler. Bu bitkilerin hoş kokulu yağlarından uçucu yağ elde edilir. Ayrıca *Salvia* türleri baharat olarak da kullanımı olduğu bilinmektedir (Baum ve Arpey, 2006). Şalba bitkisi 1,2 dihydrotanshinone 1 (DTs1) ve cryptotanshinone (CTs) maddeleri içerisinde ihtiva ederler ki bu maddelerin antioksidan ve anti-neoplastik özellikleri Cao ve arkadaşları (2008) tarafından araştırılıp ortaya çıkarılmıştır.

Özkan ve arkadaşları (2018) bitki tohumlarının yağlarının, insan sağlığına faydalı olabilecek zengin doymamış yağ asitleri ve  $\gamma$ -tokoferol kaynağı olduğunu gözlemlemişlerdir. *Salvia tomentosa*'nın metanol ekstresi önemli ölçüde antioksidan etki göstermiştir.

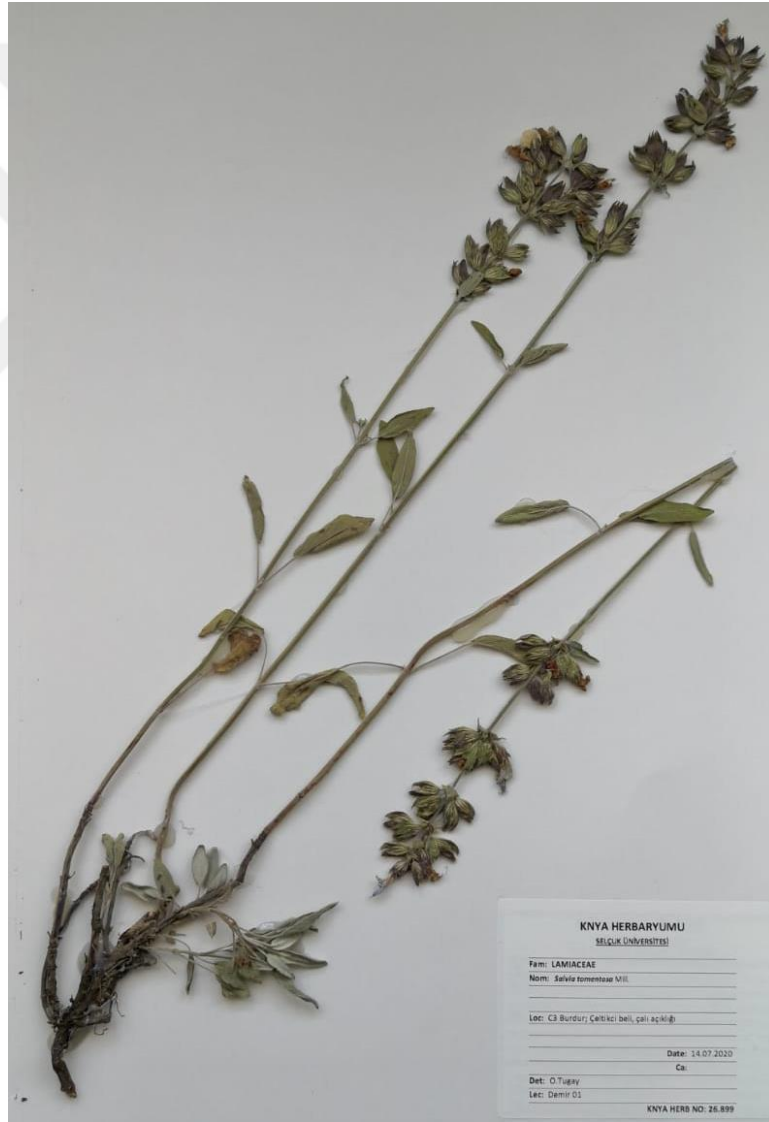
Ayrıca, metanolekstresi toplam fenolik ve flavonoid içeriğinde belirlenmiştir. Bu çalışmalara dayanarak bu bitkiyi patojenik mantar hastalıklarını kontrol edip yönetmek amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir (Bayan ve Genç, 2017). *Salvia tomentosa*'dan elde edilen uçucu yağın ve çeşitli ekstraktlarını (farklı polaritelerde çözücüler kullanılarak hazırlanan) incelemek için yapılan bir çalışmada; esansiyel yağın özellikle kuvvetli antimikrobiyal aktivite gösterdiği, diğer polar olmayan ekstraktların ve alt fraksiyonlarının da olumlu etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Tepe ve ark., 2005).

Yapılan literatür taramasında, *Salvia tomentosa*'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada *Salvia tomentosa* Miller'in hidroetanolik ekstraktlarının kullanıldığı %2,5 ve %5'lik kremin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri makroskobik ve histopatolojik bulgular eşliğinde değerlendirilmiştir.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Bitki Ekstraktının Hazırlanması

*Salvia tomentosa* bitkisi Burdur Çeltikçi Beli, Çalı açıklığından toplandı. Toplanan bitkilerin kök ve toprak üstünde kalan kısımları oda sıcaklığında ve gölgede kurutuldu. Bitkinin teşhisi Selçuk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Osman TUGAY tarafından yapılarak Konya Herbaryumu'ndan kayıt numarası alındı (Knya Herb No: 25899) (Şekil 2.1.).



**Şekil 2.1.** Teşhisi yapılan *Salvia tomentosa* Miller'in herbaryum arşivi fotoğrafı (Knya herb No: 25899).

Ekstraksiyon işlemi Kale Naturel Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirildi. Kurutulan bitkiler toz haline getirildi. Ekstrakt hazırlanırken %70 etanol kullanıldı (100 gram bitki materyali için 500 ml EtOH). Çözeltinin homojenliğini tam olarak sağlamak için Thermo Thermo çalkalayıcıda 180 rpm ve oda sıcaklığında 8 saat ekstraksiyon yapıldı. Santrifüjleme, özütleme ortamından çözünmeyen partiküllerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir sonraki aşamaya geçildi. Bu amaçla çözelti, Hettich Rotina 38R santrifüjde 5.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Whatman No.1 filtre kâğıdı kullanılarak filtrasyon prosedürü gerçekleştirildi. Ardından rotary evaporatörde iç basınç düşürülerek vakum tekniği ile etanol ve kısmi olarak suyun buharlaştırılma işlemi uygulandı. *Salvia tomentosa* ekstresinin liyofilizasyon işlemi sonunda suyu tamamen uzaklaştırıp *S. tomentosa* ham ekstresi elde edildi.

Ekstraksiyon işleminin ardından liyofilize edilen ekstraktlardan krem hazırlama işlemi Süleyman Demirel Üniversitesi Gül ve Gül Ürünleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Öğretim Görevlisi Ümit ERDOĞAN ile birlikte gerçekleştirildi. Krem içerikleri ile kullanılan miktarlar Tablo-2.1'de özetlenmiştir. Tabloda ayrıntılı olarak verilen B fazı bileşenleri formülasyonda belirtilen miktarlarda bir beherde tartıldı ve 70- 80 °C'ye ısıtıldı. Ayrı bir yerde A fazı bileşenleri ayrı bir beherde formülde belirtilen miktarlarda tartıldı ve 70-80 °C'e ısıtılarak eritildi. Eritilen A fazı B fazına ilave edilerek laboratuvar tipi bir karıştırıcıda 600-800 rpm de karışması sağlandı. C fazındaki adaçayı ekstraktı ve Peg-8 daha önceden ayrılan 15-20 ml su içerisinde çözündürüldü ve homojen olması sağlandı. Adaçayı ekstraktı, karışım soğumaya devam ederken sıcaklık 40 °C'nin altında olduğu zaman A+B karışımına ilave edildi. Daha sonra diğer C fazı bileşeni ilave edildi. Oda sıcaklığında soğuyuncaya kadar karıştırıldı.

**Tablo 2.1.** *Salvia tomentosa* krem içerikleri ve bu içeriklerin miktarları.

| Maddeler                               | Kontrol | %2,5 eksrakt<br>içeren krem | %5 ekstrakt<br>içeren krem |
|----------------------------------------|---------|-----------------------------|----------------------------|
| Glyceryl stearate ve PEG-100 stearate  | 6       | 6                           | 6                          |
| pentaerythrityl distearate             | 2,5     | 2,5                         | 2,5                        |
| myristyl myristate                     | 2       | 2                           | 2                          |
| A Hydrogenated vegetable glycerides    | 3       | 3                           | 3                          |
| caprylic/capric triglyceride           | 4       | 4                           | 4                          |
| coco caprylate                         | 2       | 2                           | 2                          |
| Hexyldecanol ve hexyldecylaurate       | 2,5     | 2,5                         | 2,5                        |
| cetearyl alcohol                       | 3       | 3                           | 3                          |
| B AQUA                                 | 65,8    | 63,3                        | 60,8                       |
| glycerin                               | 7       | 7                           | 7                          |
| C Dehydroacetic acid ve benzyl alcohol | 0,2     | 0,2                         | 0,2                        |
| <i>Salvia tomentosa</i> ekstraktı      |         | 2,5                         | 5                          |
| Peg-8                                  | 2       | 2                           | 2                          |

## 2.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda ortalama vücut ağırlıkları 3,5 kg olan 35 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Hayvanların bakım, besleme ve biyopsi aşamaları Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Hayvanlar çalışma boyunca standart koşullarda (12'şer saat aydınlık/karanlık, %50-70 nem ve 25°C  $\pm$ 3°C) kafeslerde tutuldu ve su ile standart yem ad libitum olarak verildi.

## 2.3. Deney Modeli

Çalışmada kullanılan 35 adet Yeni Zelanda tavşanı her bir grupta 7 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Her bir tavşanın sırt kısmında bölge tıraş edildikten sonra 1,5x1,5 cm (1,5 cm<sup>2</sup>) genişliğinde cerrahi ensizyon ile sağda ve solda ikişer tane olmak üzere toplam 4 adet yara oluşturuldu. İlk grup kontrol grubu olarak değerlendirildi ve oluşturulan yaralara herhangi bir işlem uygulanmadı. İkinci grup

(taşıyıcı) olarak kullanıldı ve kremde kullanılan taşıt madde yaralara uygulandı. Üçüncü grup (Fito) pozitif kontrol olarak Fitokrem® uygulaması için kullanıldı. Dördüncü grup %2,5'lik *S. tomentosa* (ST-2,5) merhemi uygulanması için kullanıldı. Beşinci grup ise %5'lik *S. tomentosa* (ST-5) merhemi uygulanması için kullanıldı. Taşıyıcı, Fito, ST-2,5 ve ST-5 gruplarındaki hayvanlara yara oluşturulduktan sonra her gün ve günde 1 kere olmak üzere yara bölgelerine (yara yüzeyini kapatacak kadar) sırasıyla taşıyıcı madde, Fitokrem®, *S. tomentosa* merhemi (%2,5'lik) ve *S. tomentosa* merhemi (%5'lik) uygulandı. Yara oluşturulmasını takip eden 3. günde sağ kranialdeki yaradan, 7. günde sol kranialdeki yaradan, 14. günde ise sol kaudaldeki yaradan histopatolojik incelemek için biyopsiler alındı. Sağ kaudaldeki yaradan ise tam makroskopik değerlendirme için herhangi bir biyopsi alınmadı. Yara yerlerinin 4, 9 ve 14. günlerde kumpas kullanılarak çapları ölçüldü. Çalışma sırasında kontrol grubundan 2, fito grubundan 2, taşıyıcı grubundan 1 ve %5'lik *S. tomentosa* grubundan da 2 hayvan komplikasyon, genel durum kötüleşmesi ve ölüm dolayısıyla çalışmadan çıkarıldı.

#### 2.4. Histopatolojik Değerlendirme

Deneklerden 3, 7 ve 14. günlerde alınan biyopsi örneklerinden %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit ardından parafine gömülerek 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilin-eozin (H&E) boyası ile boyandı. Histopatolojik olarak yara bölgesinde yangısal hücre infiltrasyonları (akut ve kronik), angiogenezis, granülasyon doku miktarı ve fibroblast olgunlaşma düzeyi değerlendirildi. Angiogenezis 0=yok, 1=hafif (1 yüksek büyütme alanında 5 damardan az), 2=orta (1 yüksek büyütme alanında 6-10 damar), 3= belirgin (1 yüksek büyütme alanında 10 damardan fazla) olarak skorlandı. Yangı 1= çok hafif (3 yüksek büyütme alanında 0-25 hücre), 2= hafif (3 yüksek büyütme alanında 25-50 hücre), 3= orta (3 yüksek büyütme alanında 50-75 hücre) ve 4= (3 yüksek büyütme alanında 75-100 hücre) şeklinde skorlandı. Fibrozis miktarı ve fibroblast olgunlaşma düzeyleri de 0= yok, 1= hafif, 2= orta ve 3= belirgin şeklinde skorlandı (Gul Satar ve ark., 2017; Güzel ve ark., 2019).

## **2.5. İstatistiksel Analizler**

Tüm verilerin gruplar arasında karşılaştırılması için Minitab 16 paket programı (versiyon 16.1.1) kullanıldı. Verilerin dağılımını değerlendirme için Ryan-Joiner testi uygulandı. Normal dağılım gösteren veriler için gruplar arasındaki karşılaştırmalar ise One Way ANOVA Posthoc Tukey testi ile gerçekleştirildi.

## **2.6. Etik Kurul İzni**

Çalışma için etik kurul belgesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 15.01.2020 tarih ve 610 sayılı kararınca alındı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Makroskobik Bulgular

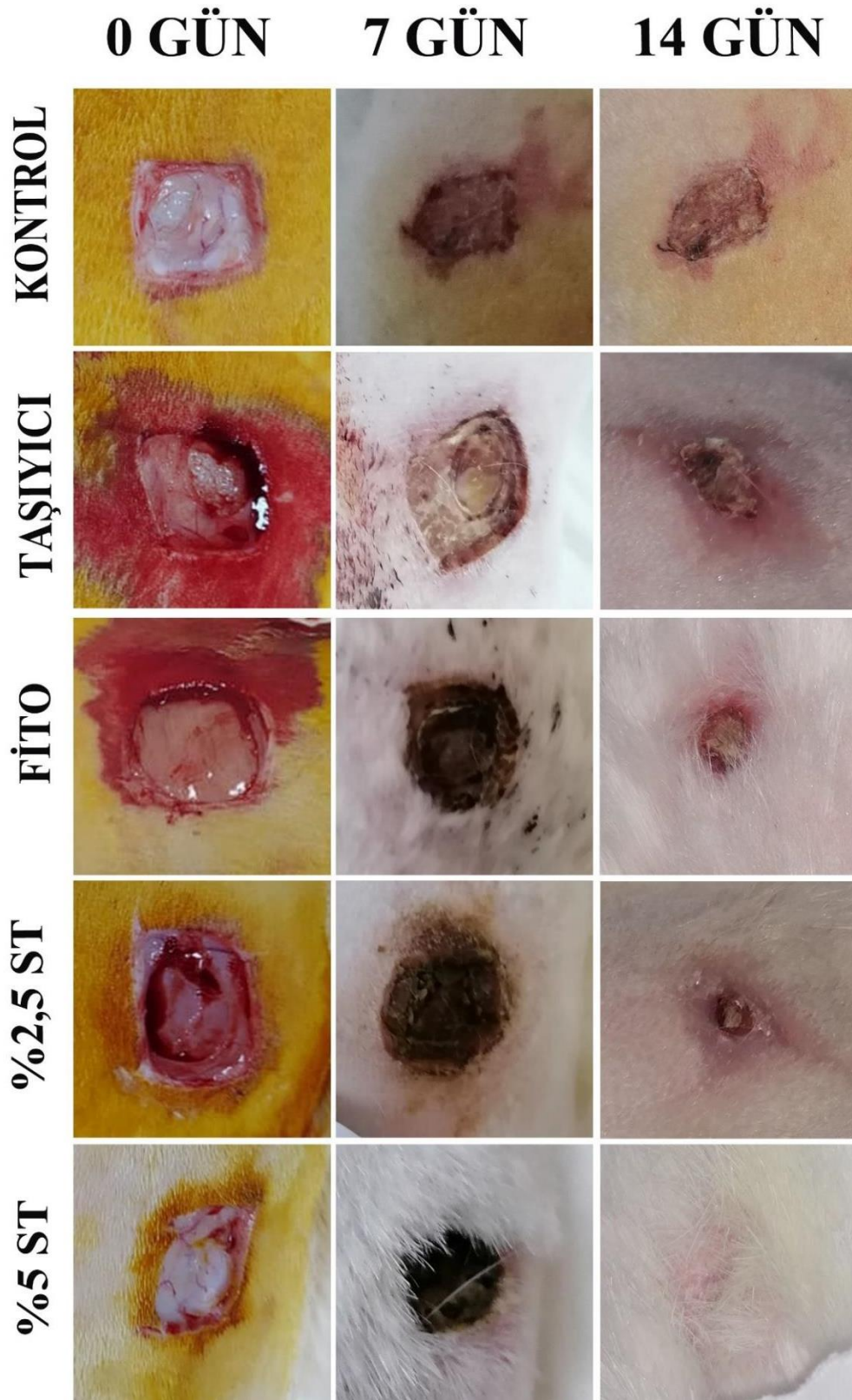
Yara oluşturulmasını takip eden 4, 8 ve 14. günlerde yaralardan kumpasla ölçümler gerçekleştirildi. Yapılan ölçümlere göre iyileşme oranları yüzdelik olarak hesaplandı (Tablo 3.1.). Elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda Fitokrem<sup>®</sup>, ST-2,5 ve ST-5 grubunda kontrol ve taşıyıcı grubundan anlamlı derecede kapanma düzeylerinin daha iyi olduğu gözlenmiştir (P<0,05). Ekstraktların Fito krem ile arasında istatistiksel bir kapanma farklılığı gözlenmemiş olmakla beraber tam yara kapanması sadece ST-5 grubundaki 2 denekte gözlenmiştir (şekil 3.1.).

**Tablo 3.1.** Gruplar arasında yara kapanma düzeyleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma

| Grup                     | Yara Kapanma Düzeyi     |
|--------------------------|-------------------------|
| Kontrol                  | 35,20±8,00 <sup>b</sup> |
| Taşıyıcı                 | 31,33±6,65 <sup>b</sup> |
| Fitokrem <sup>®</sup>    | 72,80±6,14 <sup>a</sup> |
| <i>S. tomentosa</i> %2,5 | 68,43±5,32 <sup>a</sup> |
| <i>S. tomentosa</i> %5   | 72,60±13,8 <sup>a</sup> |
| P değeri                 | **                      |

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar arası istatistiki fark anlamlıdır.

\*\* P<0.01



**Şekil 3.1.** Yara kapanma düzeylerinin 0, 7 ve 14. günlerdeki örnek makroskobik görünümleri.

### 3.2. Histopatolojik bulgular

Histopatolojik olarak angiogenezis, akut ve kronik yangı, granülasyon dokusu miktarı ve fibroblast olgunlaşması açısından değerlendirmeler ve skorlamalar gerçekleştirildi. Biyopsi günleri açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda angiogenezin zaman içerisinde arttığı dikkati çekti. Akut yangıda zamanla bir azalma dikkati gözlenirken, fibrozis ve fibroblast olgunlaşmasında bir artış olduğu görüldü. Angiogenezis ve yangısal infiltrasyonların skorlaması yapılırken damarlar ve yangı hücreleri sayılarak rakamsal olarak tablolar oluşturuldu. Ardından elde edilen rakamlar tüm gruplar bazında tek bir skorlamaya tabi tutuldu. Fakat granülasyon dokusu ve fibroblast olgunlaşması açısından skor değerlerini her bir biyopsi için ayrı ayrı değerlendirebilmek için her bir biyopsi günü için ayrı ayrı skor değerleri belirtildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar yapılırken, 1. gün biyopsileri, 2. gün biyopsileri ve 3. gün biyopsileri şeklinde biyopsi gününe göre kıyaslama yapıldı.

Kontrol grubunda 3. günde yara kenarlarında yoğun nötrofil infiltrasyonları ile birlikte, yara bölgesinde geniş nekrotik dokunun varlığı gözlemlendi (Şekil 3.2.). Nekrotik dokuya yakın olarak tüm deneklerde hafif dereceli angiogenezis ile dermiste değişen derecelerde, yara kenarında ise yoğun nötrofil infiltrasyonları dikkati çekti (Şekil 3.3.). Bu dönemde fibrozis oluşumuna rastlanmadı. Taşıyıcı grubunda 3. günde kontrol grubuna benzer şekilde yara kenarında nekrotik doku ile birlikte değişen derecelerde nötrofil infiltrasyonları ile (Şekil 3.4.- Şekil 3.5) hafif dereceli angiogenezis görüldü (Şekil 3.6.). Fibroze ise 3 hayvanda hafif dereceli olarak rastlandı (Şekil 3.7.). Fito grubunda 3. günde yara kenarında nekrotik doku ve yoğun nötrofil infiltrasyonları gözlemlendi (Şekil 3.8.- Şekil 3.9.). Üç hayvanda ise hafif dereceli fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonlarının varlığı dikkati çekti (Şekil 3.10.). ST-2,5 grubunda yara kenarında nekrotik doku ile sınır bölgede değişen derecelerde nötrofil infiltrasyonları görüldü (Şekil 3.11.- Şekil 3.12.). Aynı zamanda değişen derecelerde angiogenezis ile 5 hayvanda hafif dereceli fibrozis şekillendiği gözlemlendi (Şekil 3.13.). ST-5 grubunda 3. günde diğer gruplara benzer şekilde değişen derecelerde nötrofil infiltrasyonlarına, orta dereceli angiogenezise ve üç hayvanda hafif dereceli fibroze rastlandı (Şekil 3.14.- Şekil 3.16.).

Kontrol grubu 7. günde dermiste hafif-orta dereceli fibrozis ile epidermiste kısmi rejenerasyona rastlandı (Şekil 3.17.). Yangısal infiltrasyonların bazı hayvanlarda artarken, bazılarında azaldığı, bir hayvanda ise benzer şekilde olduğu gözlemlendi. Angiogenezin 3. güne göre arttığı ve hafif-orta dereceli olduğu görüldü (Şekil 3.18.). Yangısal infiltrasyonların ise 3. güne nazaran hafif derecede azaldığı gözlemlendi. Bununla beraber fibrozisin 3 güne göre belirginleştiği dikkati çekti. Taşıyıcı grubunda 7. günde epidermin kısmi rejenerasyonuna ve dermiste hafif dereceli fibroze rastlandı (Şekil 3.19.). Yangısal infiltrasyonların 3. güne göre tüm hayvanlarda artışı dikkati çekti (Şekil 3.20.). Angiogenezin 3. güne göre belirgin artış gösterirken fibrozis açısından 3. güne göre belirgin bir artış dikkati çekmedi (Şekil 3.21.). Fito grubunda 7. günde geniş re-epitelizasyon şekillendiği ve dermiste fibröz doku artışı gözlemlendi (Şekil 3.22.). Yangının 3. güne göre genel olarak azaldığı fakat bir olguda artışı dikkati çekti (Şekil 3.23.). Angiogenezin ve fibrozisin ise daha belirgin hale gelerek, bağ dokunun hafif-orta dereceli olgunlaşmaya sahip olduğu görüldü (Şekil 3.24. ve Şekil 3.25.). ST-2,5 grubunda 7. günde geniş re-epitelizasyon alanı ile birlikte dermiste fibrozisin belirginleştiği görüldü (Şekil 3.26.). Yangısal infiltrasyonlarda azalma mevcuttu. Angiogenezin de belirgin şekilde arttığı (Şekil 3.27.) ve fibröz dokunun iyi olgunlaşma gösterdiği dikkati çekti (Şekil 3.28.- Şekil 3.29.). ST-5 grubunda 7. günde geniş re-epitelizasyon ile dermiste belirgin fibrozis gözlemlendi (Şekil 3.30.). Yangısal infiltrasyonlarda iki olguda azalma mevcutken, iki olguda benzer şekilde ve bir olguda hafif artış dikkati çekti (Şekil 3.31.). Angiogenezin genellikle artış gösterdiği (Şekil 3.32.), fibrozisin ise daha belirgin hale gelerek, belirgin şekilde olgunlaşma gösterdiği görüldü (Şekil 3.33.).

Kontrol grubunda 14. günde kısmi re-epitelizasyon ile birlikte dermiste yoğun fibrozis şekillendiği görüldü (Şekil 3.34.). Angiogenezin bir olguda azaldığı fakat genel olarak artış gösterdiği görüldü (Şekil 3.35.). Yangısal hücre infiltrasyonlarında bazı hayvanlarda hafif dereceli azalma mevcutken, bir olguda belirgin artış gözlemlendi ve diğer bir olguda 7. güne benzerlik görüldü (Şekil 3.36.). Fibroblast olgunlaşmasının 7. güne göre çok belirgin derecede farklılaşmadığı görüldü (Şekil 3.37.). Taşıyıcı grubunda geniş re-epitelizasyon ile birlikte dermiste yoğun fibroblast proliferasyonu dikkati çekti (Şekil 3.38.). Bağ doku olgunlaşmasının daha belirgin hale geldiği

görüldü (Şekil 3.39.). Angiogeneziste 7. güne göre belirgin bir farklılık gözlenmedi (Şekil 3.40.). Yangısal hücre infiltrasyonlarının kontrole benzer şekilde genel olarak belirgin bir azalmaya sahip olmadığı ve bir olguda artışı dikkati çekti (Şekil 3.41.- Şekil 3.42.). Fito grubunda 14. günde geniş re-epitelizasyon ile dermiste geniş fibrozis alanları görüldü (Şekil 3.43.). Dermal fibrozis alanında 7. güne göre çok sayıda artmış yeni damar oluşumlarına rastlandı (Şekil 3.44.- Şekil 3.45.). Fibröz dokunun da 7. güne göre daha iyi olgunlaşma gösterdiği gözlemlendi (Şekil 3.46.). Yangısal infiltrasyonların ise genel olarak 14. günde azalma gösterdiği dikkati çekti (Şekil 3.47.). ST-2,5 grubunda 14. günde geniş re-epitelizasyon alanına ve geniş dermal fibrozise rastlandı (Şekil 3.48.). Angiogenezin 7. güne oranla belirgin bir artışı dikkati çekmedi (Şekil 3.49.). Dermal fibröz dokuda 7. güne göre olgunlaşmanın belirginleştiği görüldü (Şekil 3.50.). ST-5 grubunda 14. günde re-epitelizasyonun iki hayvanda tam olarak şekillendiği gözlemlendi (Şekil 3.51.- Şekil 3.52.). Dermal fibröz dokunun iyi bir şekilde olgunlaşma gösterdiği (Şekil 3.53.) ve yoğun yeni damar oluşumlarının bulunduğu görüldü (Şekil 3.54.).

Tüm gruplar için elde edilen skorlar 1, 2 ve 3. biyopsiler için Tablo-3'te gösterilmiştir. Buna göre angiogenezis açısından 3. günde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, 7. günde TS-2,5 grubunda ( $P<0,05$ ) kontrole göre angiogenezis yüksek bulunmuştur. 14. günde ise gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Diğer gruplarda ise kontrole göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Akut yangı açısından yapılan değerlendirmelerde 1. ve 2. biyopside gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, 3. biyopside ST-2,5 ve ST-5 gruplarında ( $P<0,05$ ) kontrol ve taşıyıcı grubuna kıyasla anlamlı derecede nötrofil lökositlerde azalma dikkati çekmiştir. Fibrozis miktarı açısından yapılan analizlerde 1. biyopside gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, 2. biyopside ST-2,5 ve Fito grubunda ( $P<0,05$ ) yalnızca taşıyıcı grubuna göre anlamlı derecede artış görülmüştür. 3. biyopsilerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Son olarak fibroblast olgunlaşması açısından yapılan değerlendirmede, 1. biyopside gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, 2. biyopside taşıyıcı grubunun ( $P<0,05$ ) tüm diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olgunlaşma gösterdiği tespit edilmiştir. 3. biyopside ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Histopatolojik parametreler için yapılan istatistiksel analiz Tablo 3.3.'te sunulmuştur.

**Tablo 3.2.** Bulgulara ait histopatolojik skorlar

| KONTROL                    | I |   |    | II |   |    | III |   |    | IV |   |    | V |   |    |
|----------------------------|---|---|----|----|---|----|-----|---|----|----|---|----|---|---|----|
| Biyopsi Günü               | 3 | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3   | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3 | 7 | 14 |
| Angiogenezis               | 1 | 1 | 4  | 1  | 3 | 3  | 1   | 2 | 3  | 1  | 2 | 4  | 1 | 3 | 1  |
| Yangı                      | 4 | 4 | 3  | 1  | 3 | 2  | 4   | 2 | 1  | 4  | 2 | 4  | 2 | 2 | 2  |
| Fibrozis                   | 0 | 1 | 3  | 0  | 2 | 2  | 0   | 2 | 2  | 0  | 1 | 3  | 0 | 1 | 2  |
| Fibroblast<br>Olgunlaşması | 0 | 2 | 2  | 0  | 1 | 2  | 0   | 2 | 2  | 0  | 2 | 2  | 0 | 2 | 2  |

**Tablo 3.2. (Devamı)** Bulgulara ait Histopatolojik skorlar

| <b>FİTO</b>                        | <b>I</b> |   |    | <b>II</b> |   |    | <b>III</b> |   |    | <b>IV</b> |   |    | <b>V</b> |   |    |
|------------------------------------|----------|---|----|-----------|---|----|------------|---|----|-----------|---|----|----------|---|----|
| <b>Biyopsi Günü</b>                | 3        | 7 | 14 | 3         | 7 | 14 | 3          | 7 | 14 | 3         | 7 | 14 | 3        | 7 | 14 |
| <b>Angiogenezis</b>                | 1        | 2 | 3  | 1         | 2 | 3  | 3          | 3 | 3  | 1         | 3 | 3  | 3        | 3 | 4  |
| <b>Yangı</b>                       | 4        | 3 | 1  | 3         | 4 | 2  | 4          | 1 | 3  | 4         | 2 | 1  | 4        | 3 | 0  |
| <b>Fibrozis</b>                    | 0        | 2 | 3  | 0         | 3 | 3  | 2          | 3 | 3  | 1         | 1 | 3  | 1        | 2 | 3  |
| <b>Fibroblast<br/>Olgunlaşması</b> | 0        | 2 | 2  | 0         | 2 | 3  | 1          | 2 | 2  | 0         | 2 | 2  | 0        | 2 | 3  |

**Tablo 3.2. (Devamı)** Bulgulara ait Histopatolojik skorlar

| TAŞIT                   | I |   |    | II |   |    | III |   |    | IV |   |    | V |   |    | VI |   |    |
|-------------------------|---|---|----|----|---|----|-----|---|----|----|---|----|---|---|----|----|---|----|
| Biyopsi Günü            | 3 | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3   | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3 | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 |
| Angiogenezis            | 1 | 3 | 3  | 2  | 3 | 2  | 1   | 2 | 2  | 1  | 4 | 3  | 1 | 2 | 3  | 1  | 3 | 2  |
| Yangı                   | 2 | 4 | 3  | 2  | 3 | 1  | 1   | 3 | 3  | 4  | 3 | 3  | 1 | 3 | 2  | 4  | 1 | 3  |
| Fibrozis                | 0 | 1 | 3  | 1  | 1 | 2  | 1   | 1 | 2  | 0  | 1 | 3  | 1 | 1 | 2  | 0  | 0 | 1  |
| Fibroblast Olgunlaşması | 0 | 1 | 2  | 0  | 0 | 2  | 0   | 1 | 2  | 0  | 1 | 2  | 0 | 1 | 2  | 0  | 0 | 1  |

**Tablo 3.2. (Devamı)** Bulgulara ait Histopatolojik skorlar

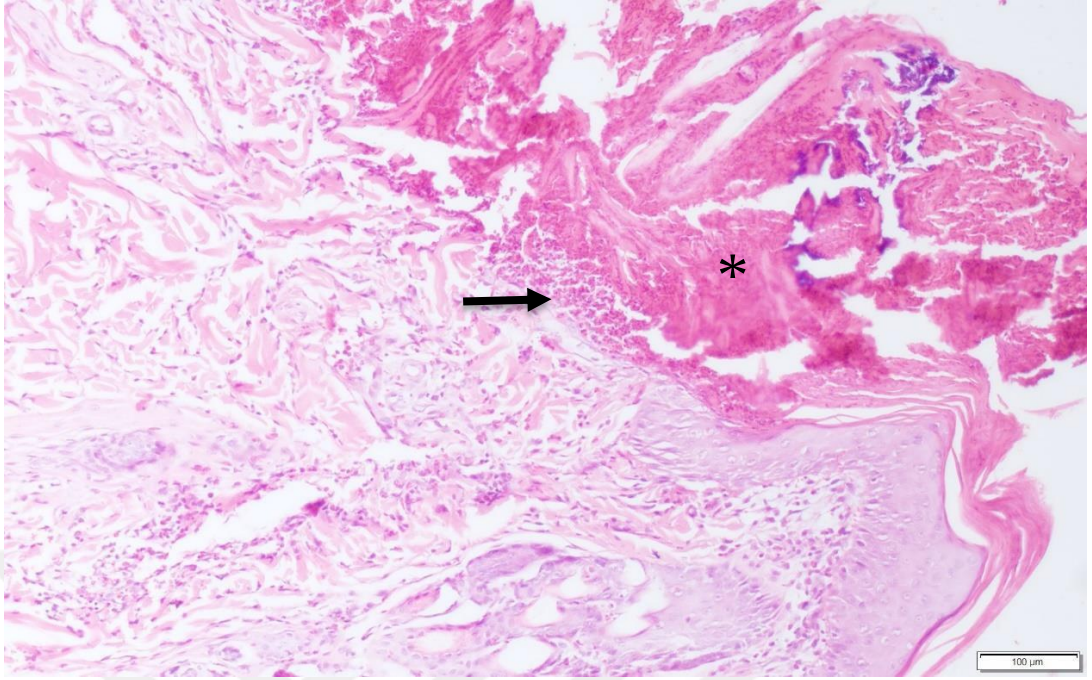
| ST-2,5                         | I |   |    | II |   |    | III |   |    | IV |   |    | V |   |    | VI |   |    | VII |   |    |
|--------------------------------|---|---|----|----|---|----|-----|---|----|----|---|----|---|---|----|----|---|----|-----|---|----|
| <b>Biyopsi Günü</b>            | 3 | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3   | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3 | 7 | 14 | 3  | 7 | 14 | 3   | 7 | 14 |
| <b>Angiogenezis</b>            | 1 | 4 | 3  | 3  | 4 | 3  | 3   | 3 | 4  | 1  | 3 | 4  | 1 | 3 | 3  | 2  | 4 | 3  | 2   | 3 | 2  |
| <b>Yangı</b>                   | 4 | 3 | 1  | 2  | 1 | 1  | 4   | 1 | 2  | 4  | 3 | 1  | 4 | 3 | 0  | 2  | 3 | 0  | 4   | 2 | 1  |
| <b>Fibrozis</b>                | 1 | 3 | 3  | 2  | 1 | 3  | 2   | 3 | 3  | 0  | 2 | 3  | 0 | 2 | 2  | 1  | 3 | 2  | 1   | 2 | 3  |
| <b>Fibroblast Olgunlaşması</b> | 0 | 2 | 3  | 1  | 2 | 3  | 2   | 2 | 3  | 0  | 2 | 2  | 0 | 2 | 2  | 1  | 2 | 2  | 0   | 2 | 2  |

**Tablo 3.3.** Gruplar arasında histopatolojik parametreler açısından istatistiksel karşılaştırma

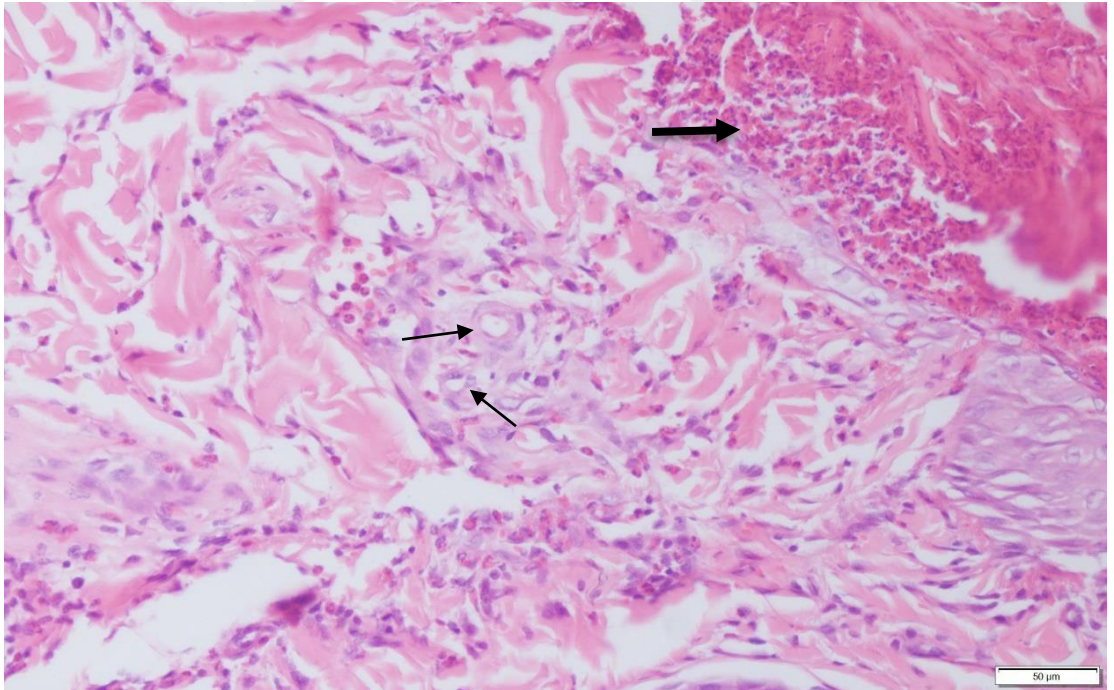
| Gün | Grup                      | Angiogenezis              | Akut Yangı                | Fibrozis                  | Fibroblast Olgunlaşması  |
|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 3   | Kontrol                   | 1,000±0,000 <sup>a</sup>  | 3,000±0,632 <sup>a</sup>  | 0,000±0,000 <sup>a</sup>  | 0,000±0,000 <sup>a</sup> |
|     | Taşıt                     | 1,167±0,167 <sup>a</sup>  | 2,333±0,558 <sup>a</sup>  | 0,500±0,224 <sup>a</sup>  | 0,000±0,000 <sup>a</sup> |
|     | Fito                      | 1,800±0,490 <sup>a</sup>  | 3,800±0,200 <sup>a</sup>  | 0,800±0,374 <sup>a</sup>  | 0,200±0,200 <sup>a</sup> |
|     | <i>S. tomentosa</i> % 2,5 | 1,857±0,340 <sup>a</sup>  | 3,429±0,369 <sup>a</sup>  | 1,000±0,309 <sup>a</sup>  | 0,571±0,297 <sup>a</sup> |
|     | <i>S. tomentosa</i> % 5   | 2,200±0,374 <sup>a</sup>  | 3,000±0,548 <sup>a</sup>  | 0,800±0,374 <sup>a</sup>  | 0,400±0,400 <sup>a</sup> |
|     | P değeri                  | NS                        | NS                        | NS                        | NS                       |
| 7   | Kontrol                   | 2,200±0,374 <sup>b</sup>  | 2,600±0,400 <sup>a</sup>  | 1,400±0,245 <sup>ab</sup> | 1,800±0,200 <sup>a</sup> |
|     | Taşıt                     | 2,833±0,307 <sup>ab</sup> | 2,833±0,401 <sup>a</sup>  | 0,833±0,167 <sup>b</sup>  | 0,667±0,211 <sup>b</sup> |
|     | Fito                      | 2,600±0,245 <sup>ab</sup> | 2,600±0,510 <sup>a</sup>  | 2,200±0,374 <sup>a</sup>  | 2,000±0,000 <sup>a</sup> |
|     | <i>S. tomentosa</i> % 2,5 | 3,429±0,202 <sup>a</sup>  | 2,286±0,360 <sup>a</sup>  | 2,286±0,286 <sup>a</sup>  | 2,000±0,000 <sup>a</sup> |
|     | <i>S. tomentosa</i> % 5   | 2,800±0,374 <sup>ab</sup> | 2,400±0,245 <sup>a</sup>  | 2,000±0,316 <sup>ab</sup> | 2,400±0,245 <sup>a</sup> |
|     | P değeri                  | *                         | NS                        | **                        | **                       |
| 14  | Kontrol                   | 3,000±0,548 <sup>a</sup>  | 2,400±0,510 <sup>a</sup>  | 2,400±0,245 <sup>a</sup>  | 2,000±0,000 <sup>a</sup> |
|     | Taşıt                     | 2,500±0,224 <sup>a</sup>  | 2,500±0,342 <sup>a</sup>  | 2,167±0,307 <sup>a</sup>  | 1,833±0,167 <sup>a</sup> |
|     | Fito                      | 3,200±0,200 <sup>a</sup>  | 1,400±0,510 <sup>ab</sup> | 3,000±0,000 <sup>a</sup>  | 2,400±0,245 <sup>a</sup> |
|     | <i>S. tomentosa</i> % 2,5 | 3,143±0,261 <sup>a</sup>  | 0,857±0,261 <sup>b</sup>  | 2,714±0,184 <sup>a</sup>  | 2,429±0,202 <sup>a</sup> |
|     | <i>S. tomentosa</i> % 5   | 3,200±0,374 <sup>a</sup>  | 0,600±0,245 <sup>b</sup>  | 2,600±0,245 <sup>a</sup>  | 2,400±0,245 <sup>a</sup> |
|     | P değeri                  | NS                        | **                        | NS                        | NS                       |

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar arası istatistiki fark anlamlıdır.

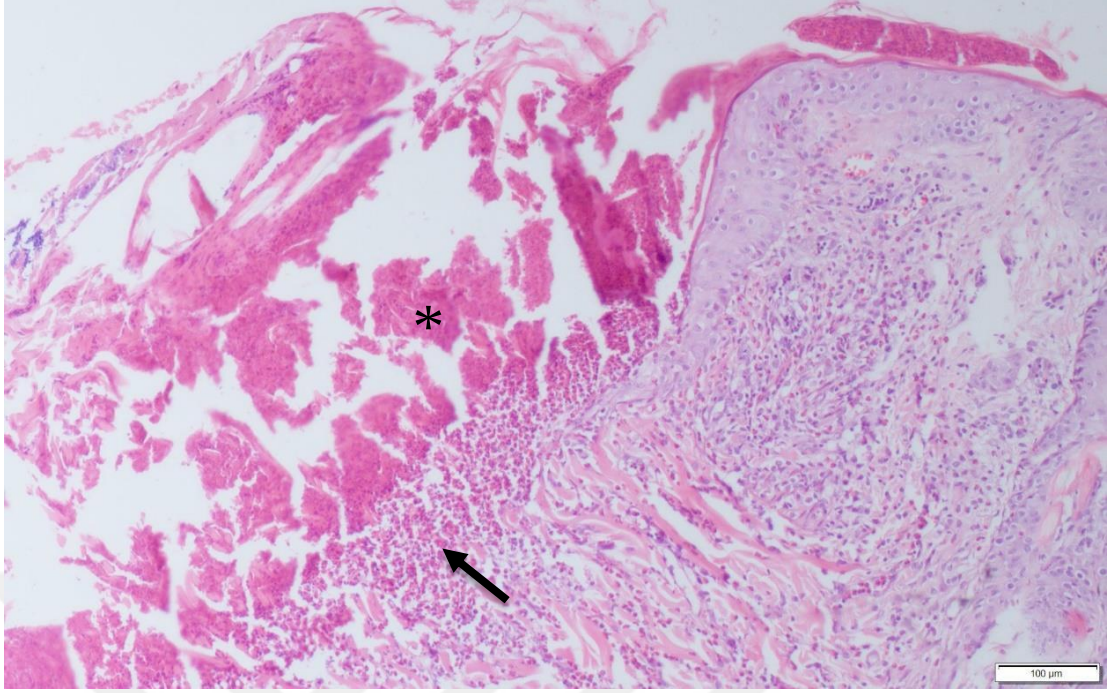
\*\* P<0.01, \*P< 0.05, NS: P>0,05



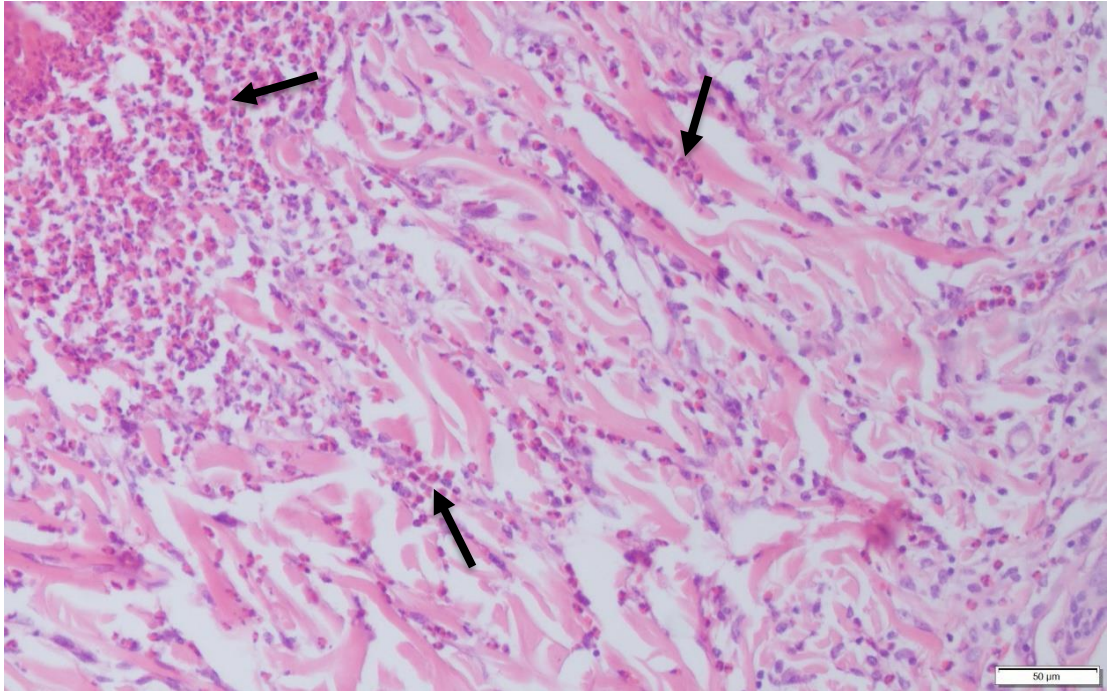
**Şekil 3.2.** Kontrol grubu 3. günde yara kenarının görünümü. Nekrotik alan (asterisk) ile yara kenarında nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 100 µm.



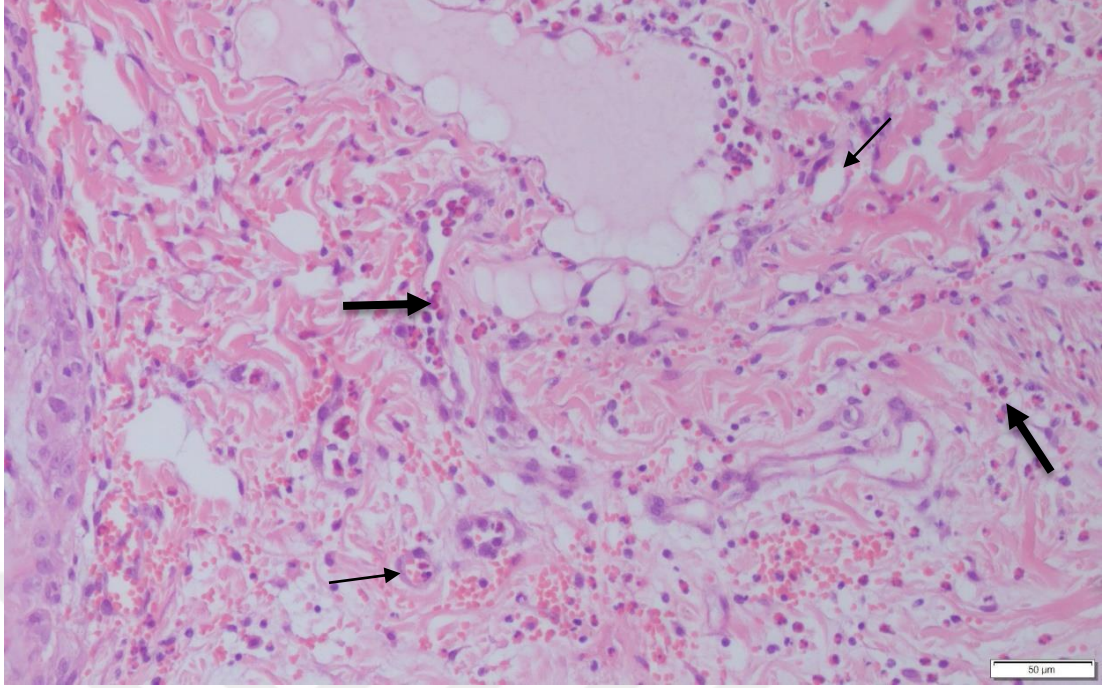
**Şekil 3.3.** Kontrol grubu 3. günde yara kenarında çok sayıda nötrofil infiltrasyonları (kalın ok) ve yeni damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.



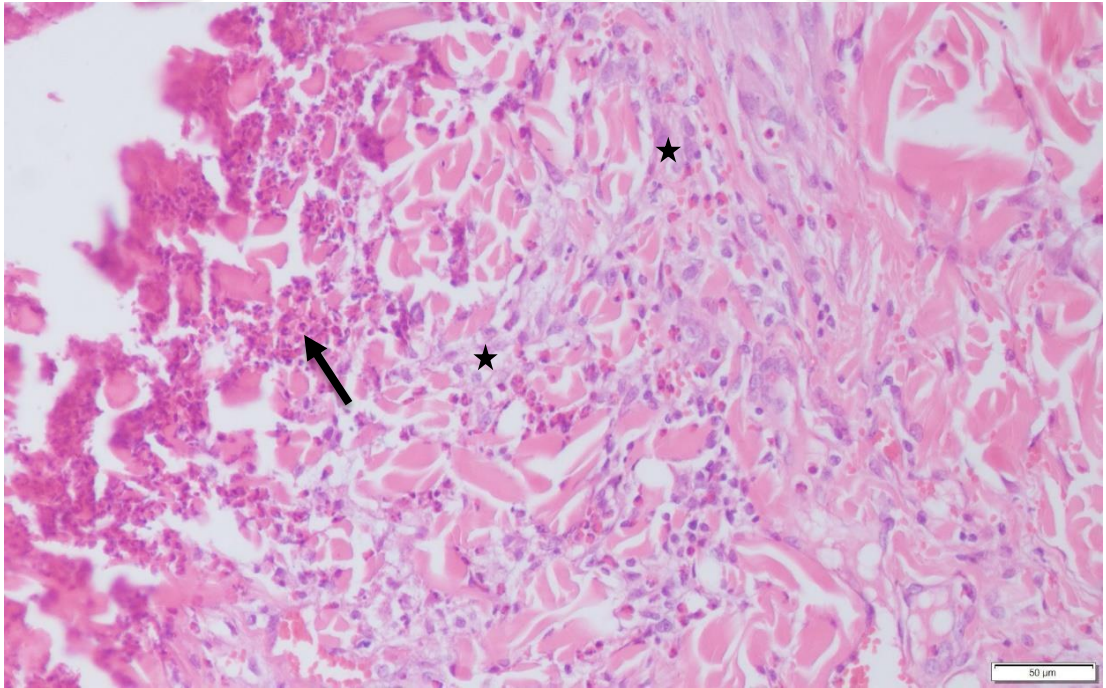
**Şekil 3.4.** Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarının görünümü. Nekrotik doku (asterisk) ve yara kenarında yoğun nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 100 µm.



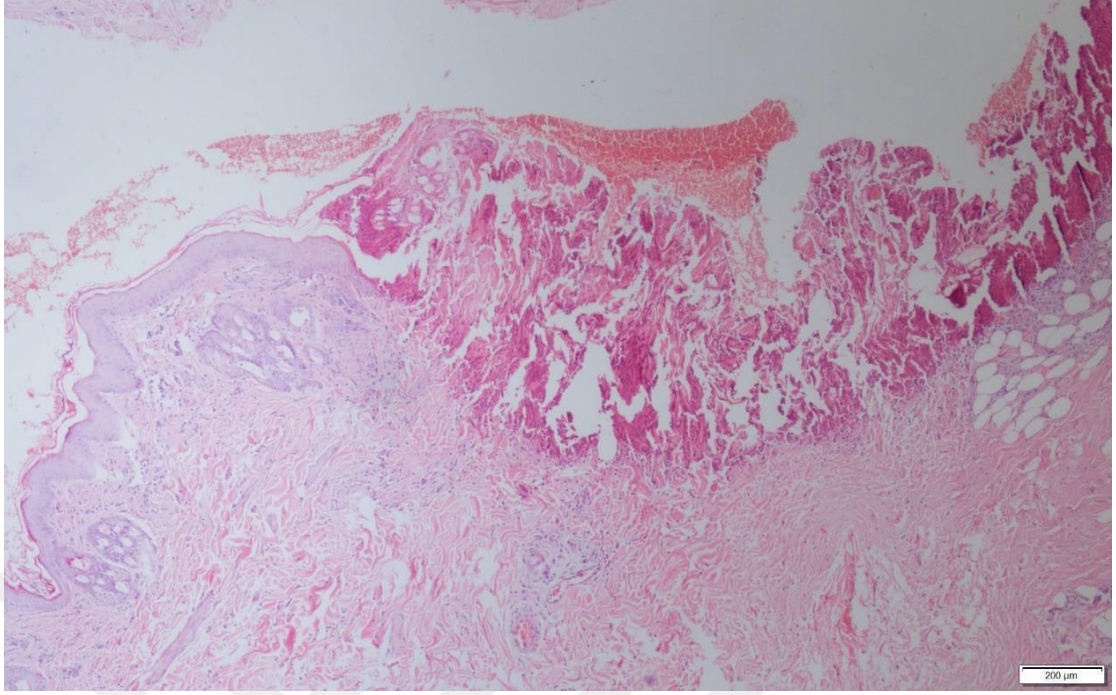
**Şekil 3.5.** Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarında çok sayıda nötrofil infiltrasyonları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



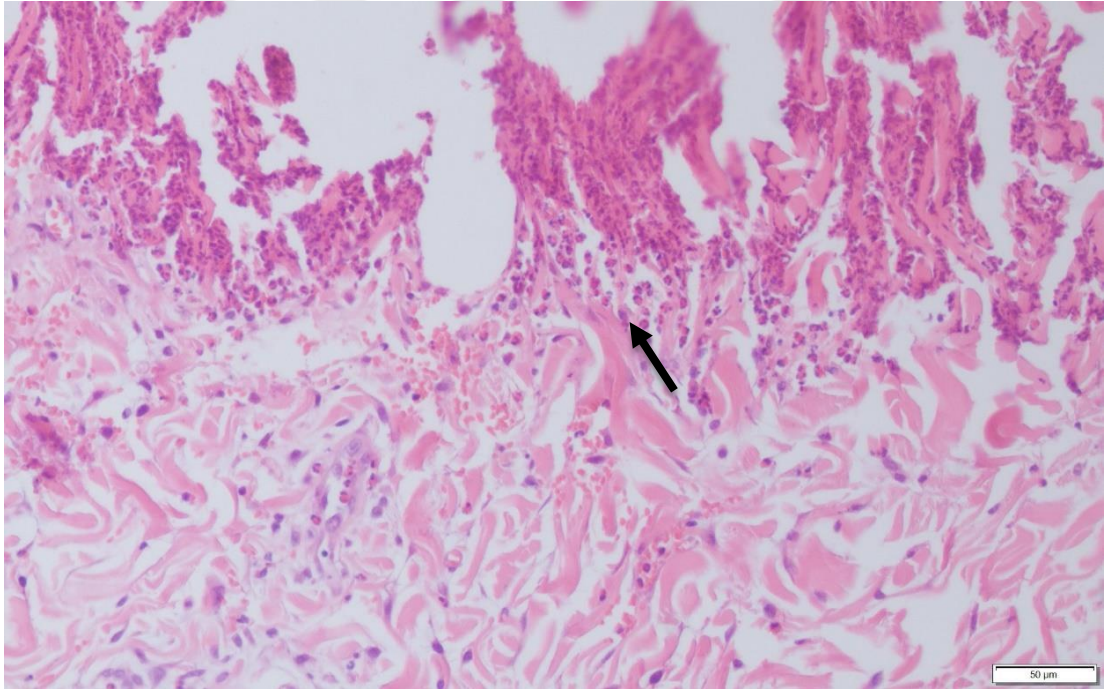
**Şekil 3.6.** Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarında nötrofil infiltrasyonları (kalın oklar) ve damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.



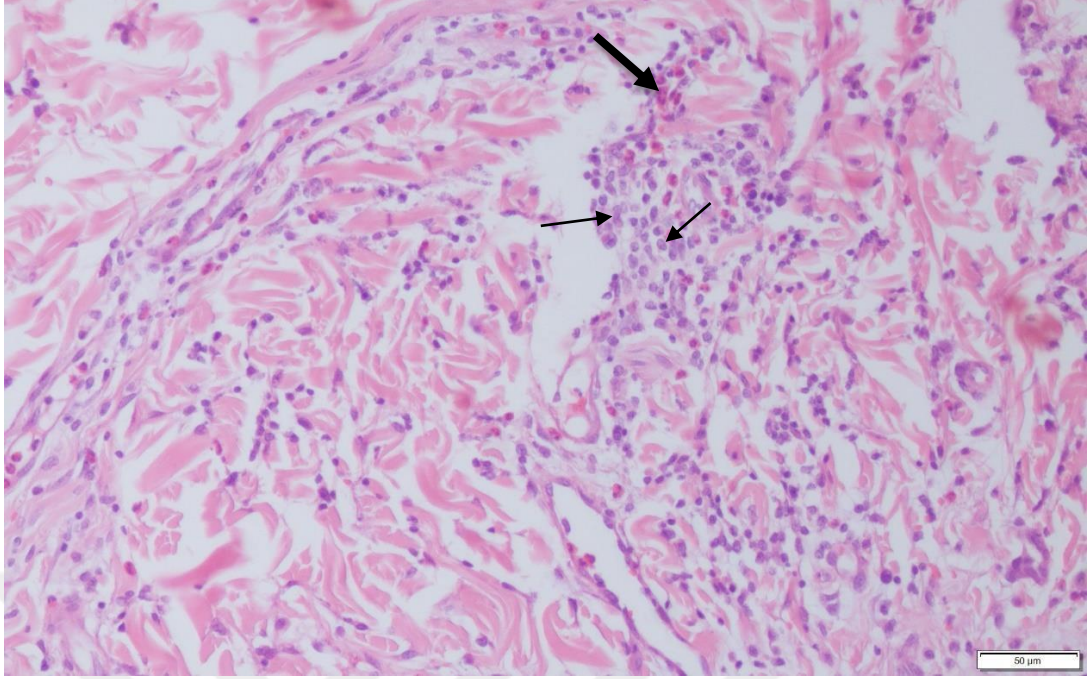
**Şekil 3.7.** Taşıyıcı grubu 3. günde yara kenarında fibroblast proliferasyonu (yıldızlar) ve nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 50 µm.



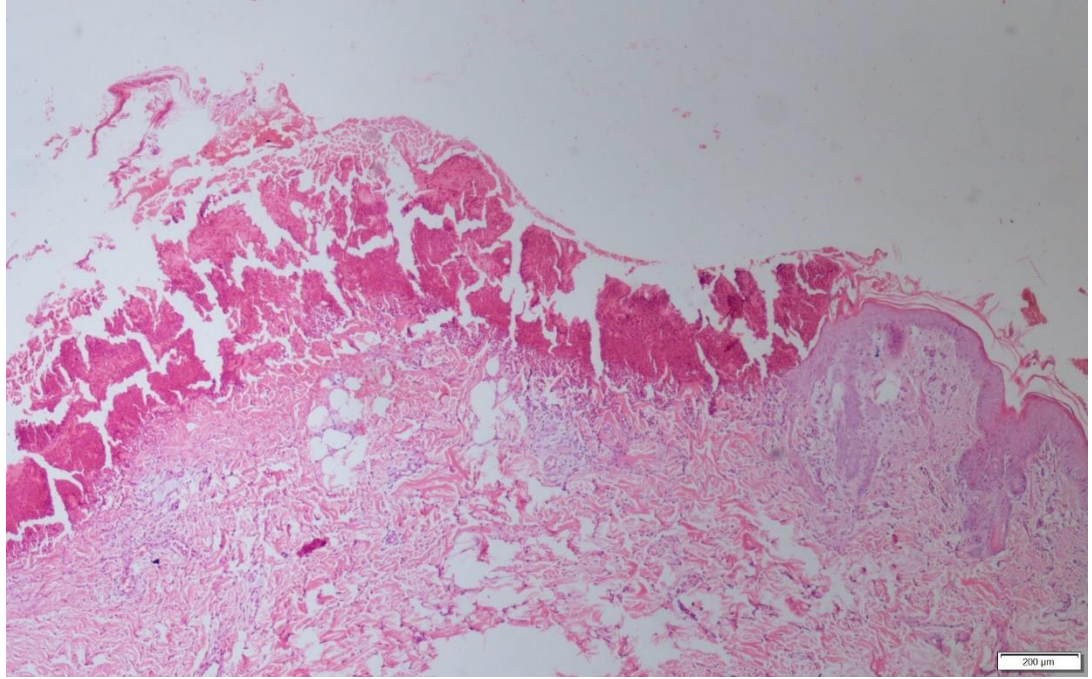
**Şekil 3.8.** Fito grubu 3. günde yara kenarının görünümü. H&E. Bar: 200 µm.



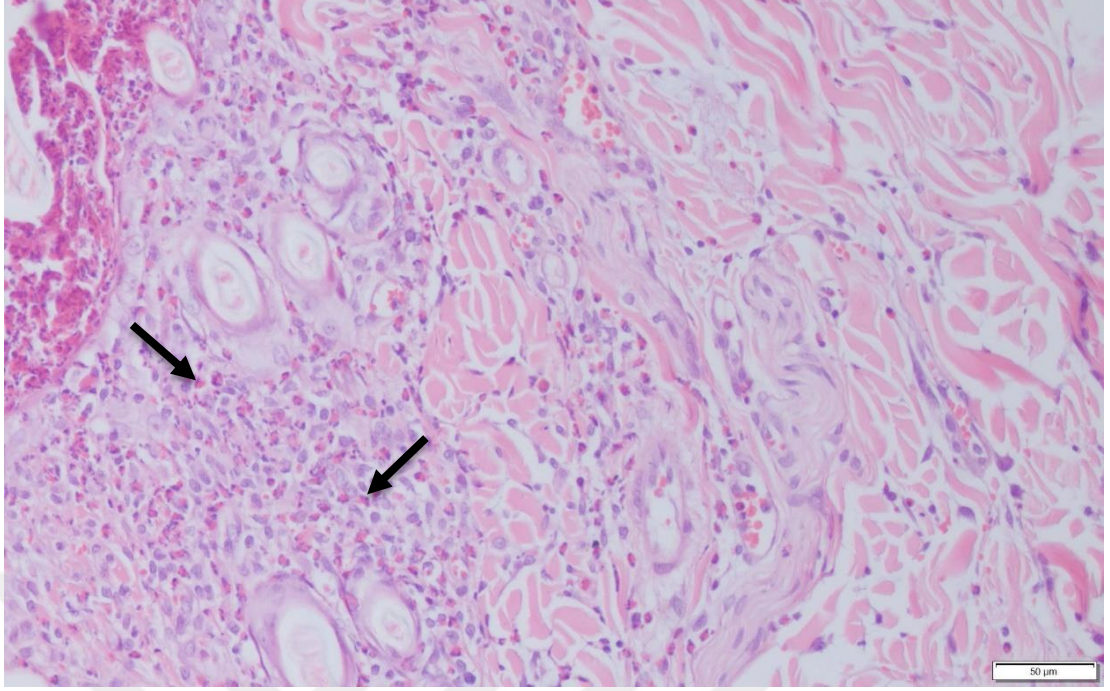
**Şekil 3.9.** Fito grubu 3. günde yara kenarında nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 50 µm.



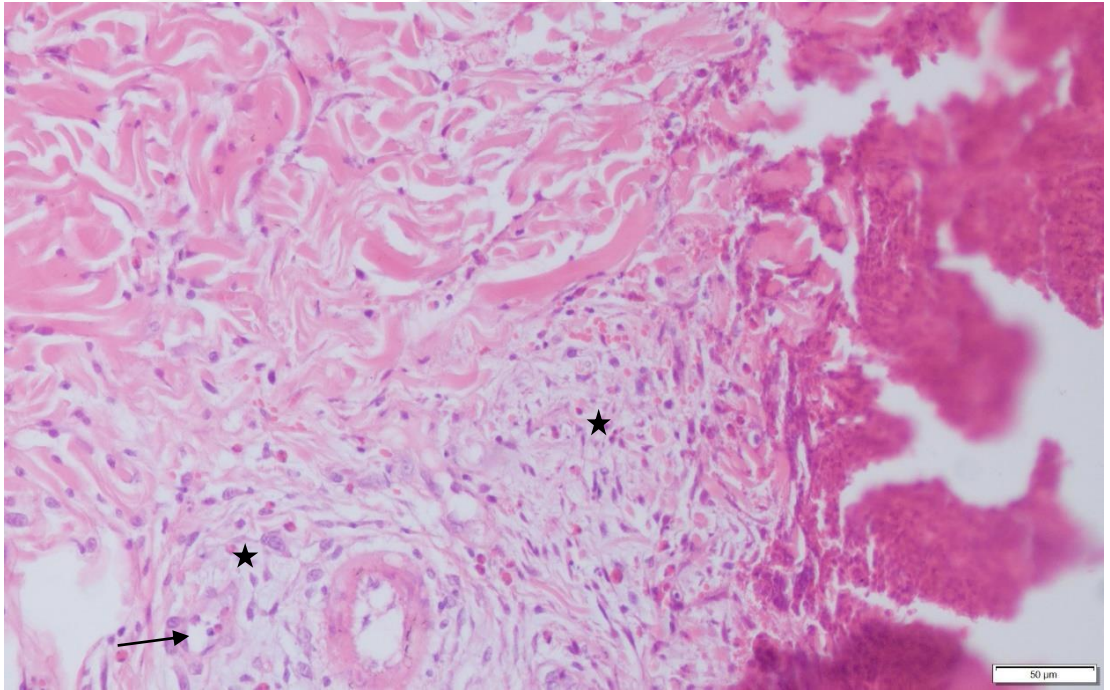
**Şekil 3.10.** Fito grubu 3. günde dermal fibrozis, nötrofil (kalın ok) ve mononükleer hücre infiltrasyonları (ince oklar) ile yeni damar oluşumları. H&E. Bar: 50 µm.



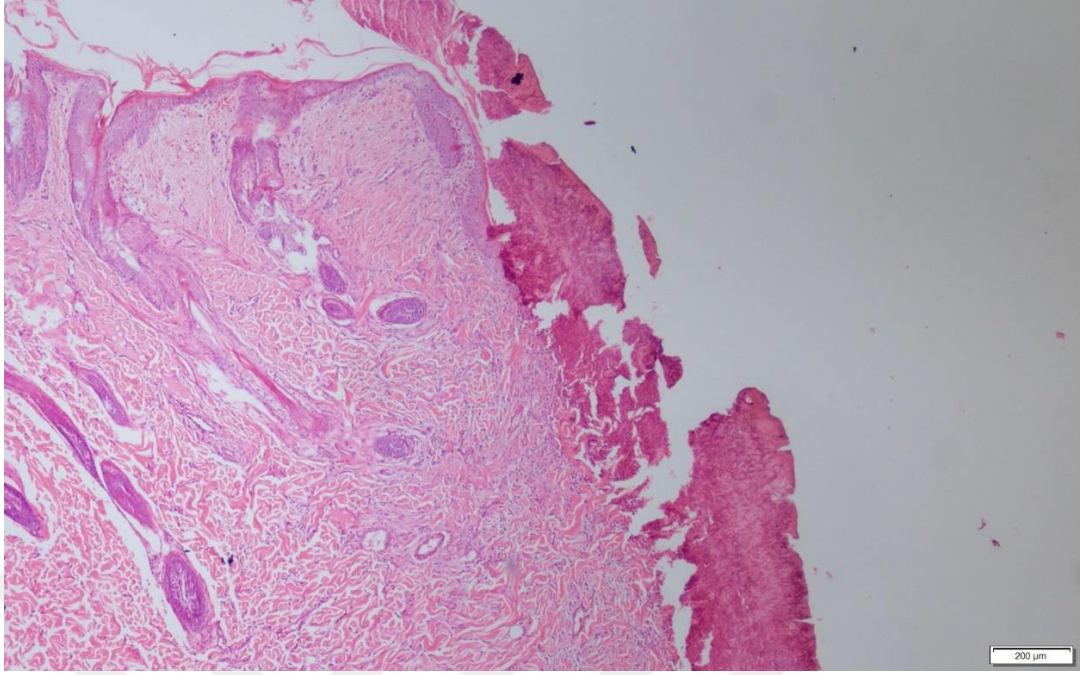
**Şekil 3.11.** ST-2,5 grubunda 3. günde yara kenarının görünümü. H&E. Bar: 200 µm.



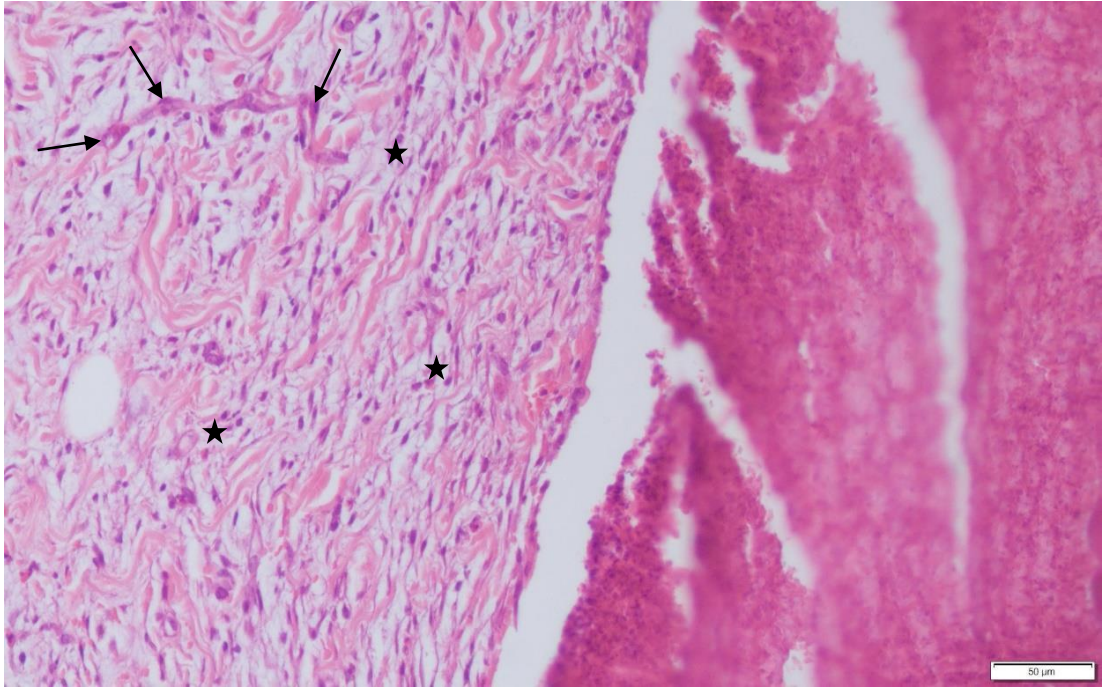
**Şekil 3.12.** ST-2,5 grubunda 3. günde nötrofil infiltrasyonları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



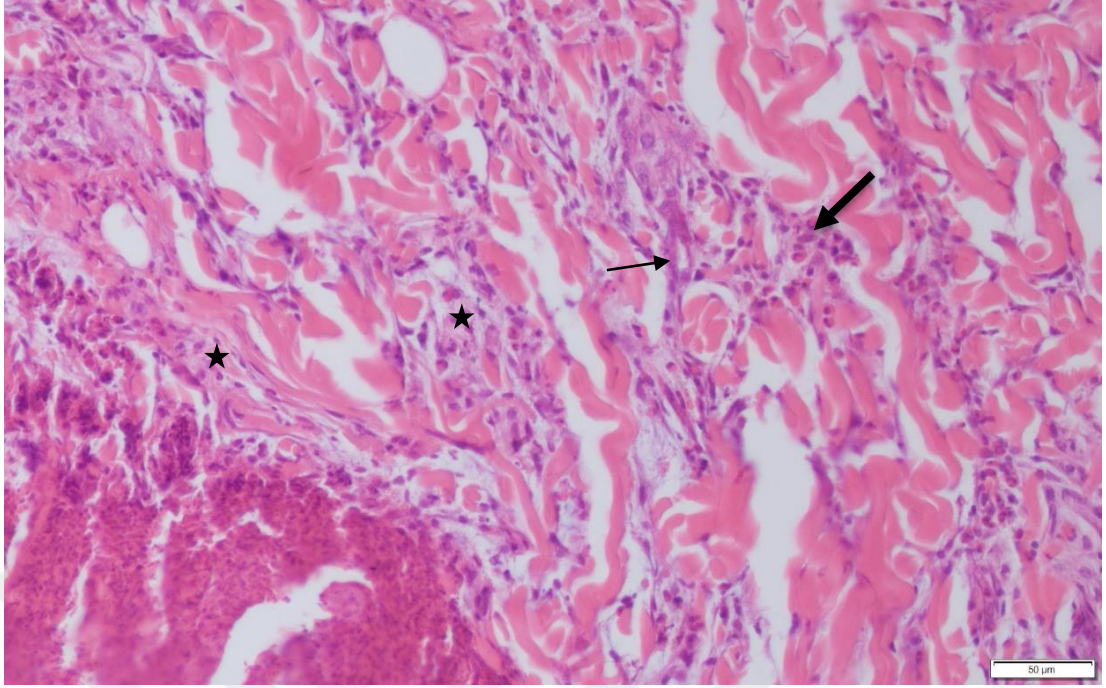
**Şekil 3.13.** ST-2,5 grubunda 3. günde yara kenarında fibroblast proliferasyonu (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (ok). H&E. Bar: 50 µm.



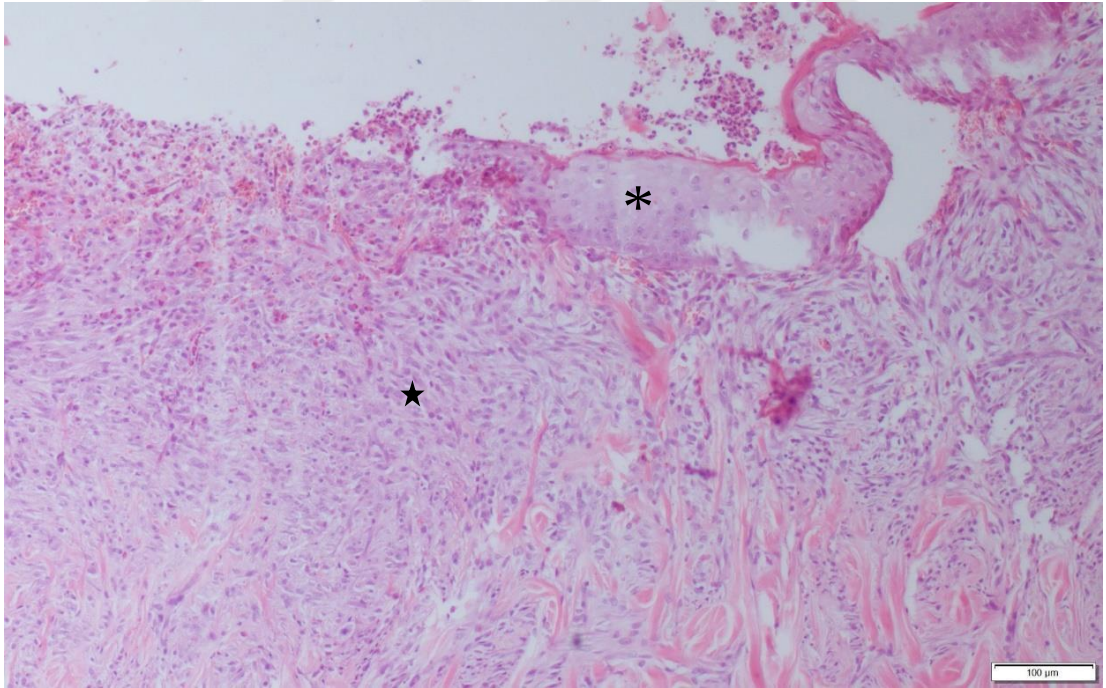
**Şekil 3.14.** ST-5 grubunda 3. günde yara kenarının görünümü. H&E. Bar: 200 µm.



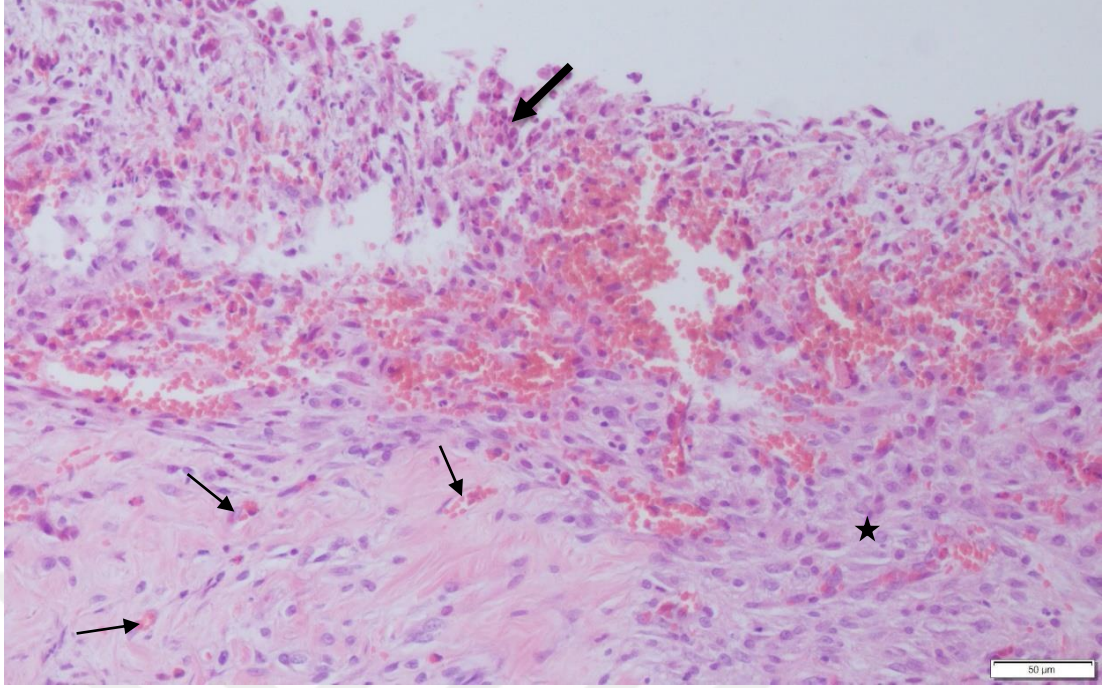
**Şekil 3.15.** ST-5 grubunda 3. günde yoğun fibroblast proliferasyonu (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



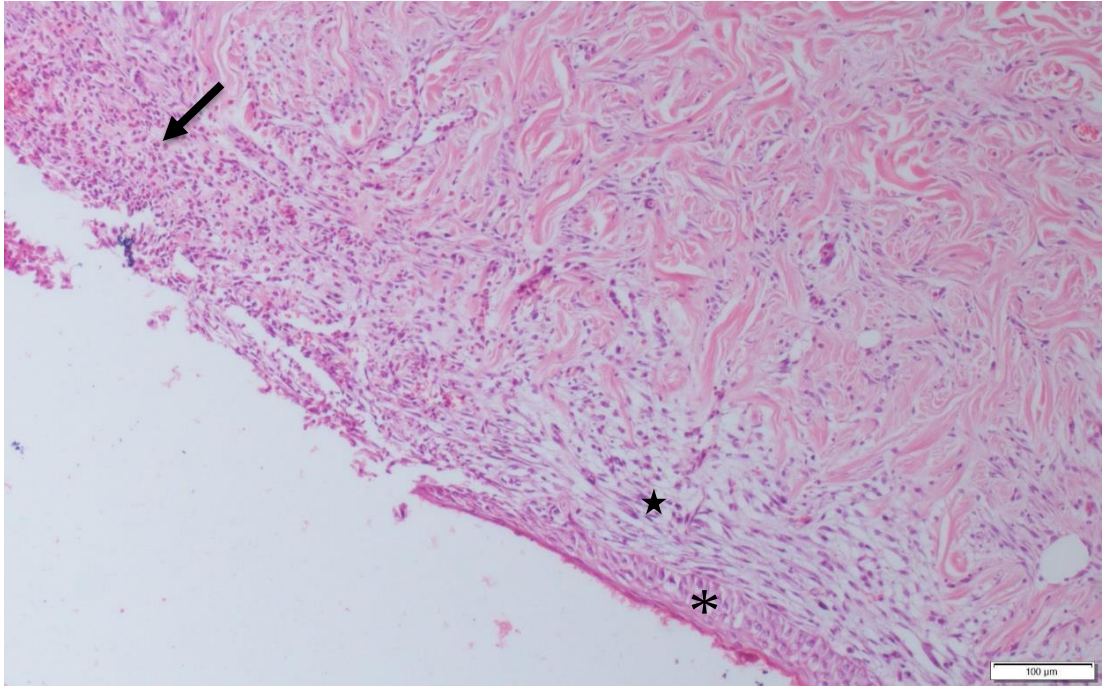
**Şekil 3.16.** ST-5 grubunda 3. günde fibroblast proliferasyonu (yıldızlar), yeni damar oluşumları (ince ok) ve nötrofil infiltrasyonları (kalın ok). H&E. Bar: 50 µm.



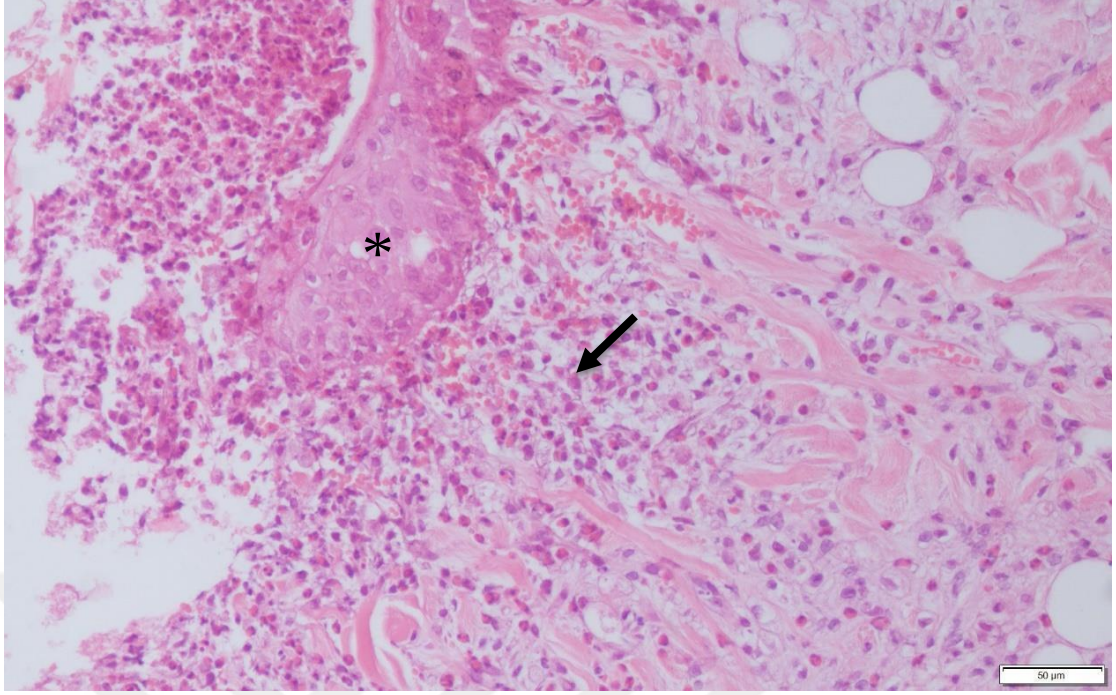
**Şekil 3.17.** Kontrol grubunda 7. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk) ve dermiste fibroblast proliferasyonu (yıldız). H&E. Bar: 100 µm.



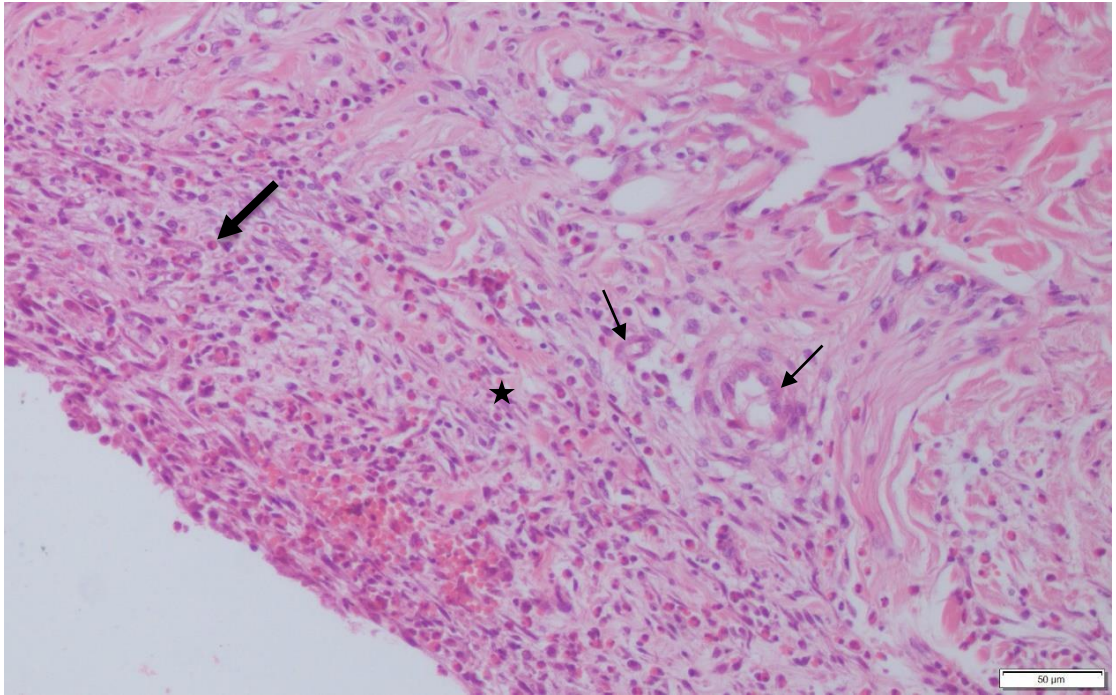
**Şekil 3.18.** Kontrol grubunda 7. günde iyileşme bölgesinde fibroblast proliferasyonu (yıldız), yangısal hücre infiltrasyonları (kalın ok), kanama ve yeni damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.



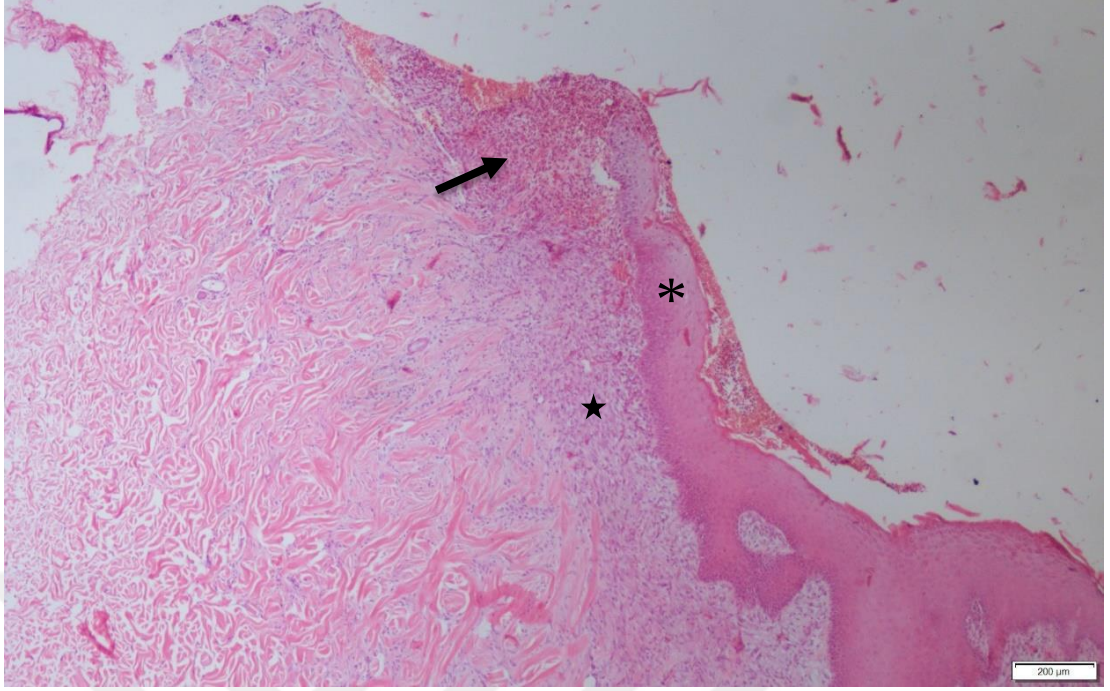
**Şekil 3.19.** Taşıyıcı grubunda 7. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk), fibrozis (yıldız) ve nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 100 µm.



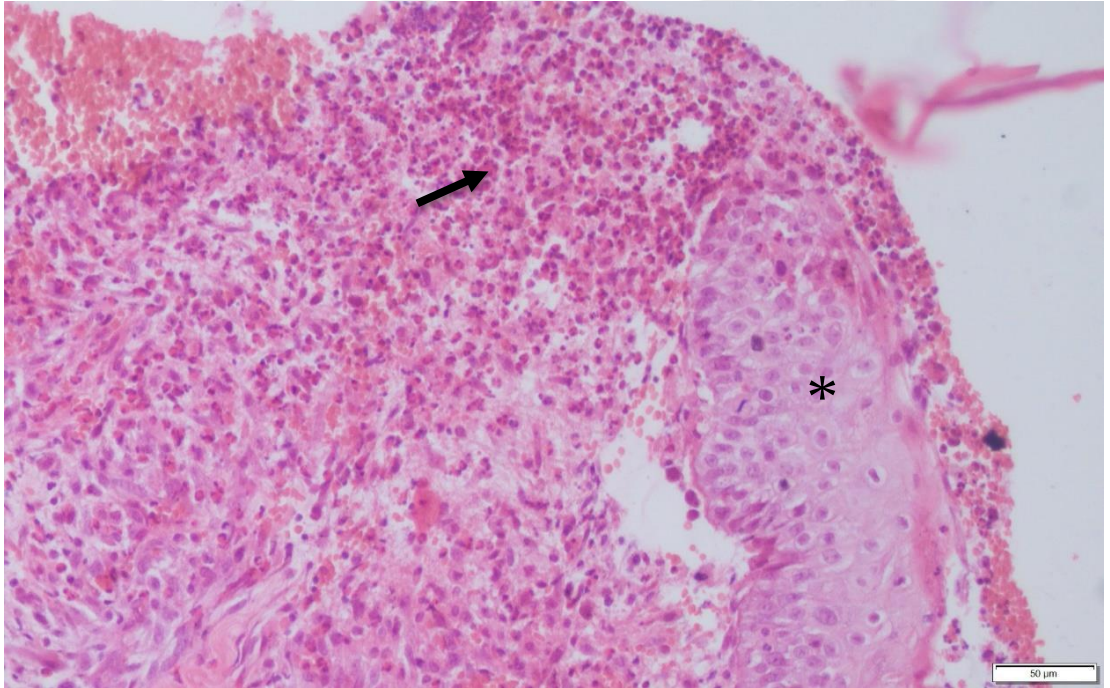
**Şekil 3.20.** Taşıyıcı grubu 7. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk) ve dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonları (kalın oklar). H&E. Bar: 50 µm.



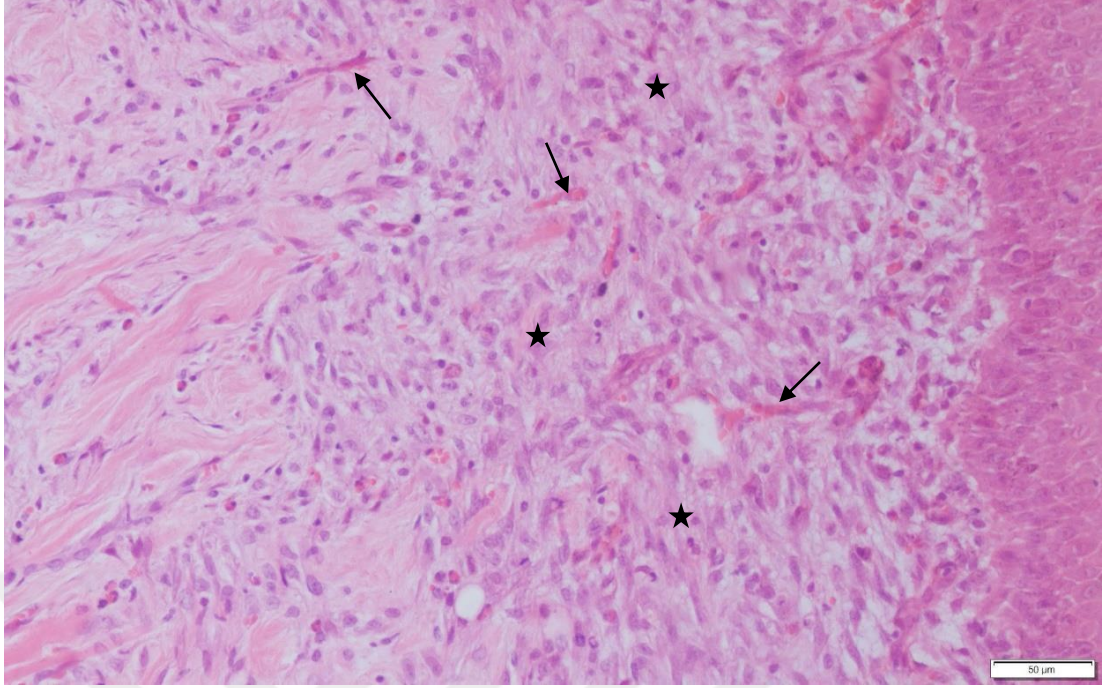
**Şekil 3.21.** Taşıyıcı grubunda 7. günde iyileşme bölgesinde fibrozis (yıldız), yeni damar oluşumları (ince oklar) ve nötrofil infiltrasyonları (kalın ok). H&E Bar: 50 µm.



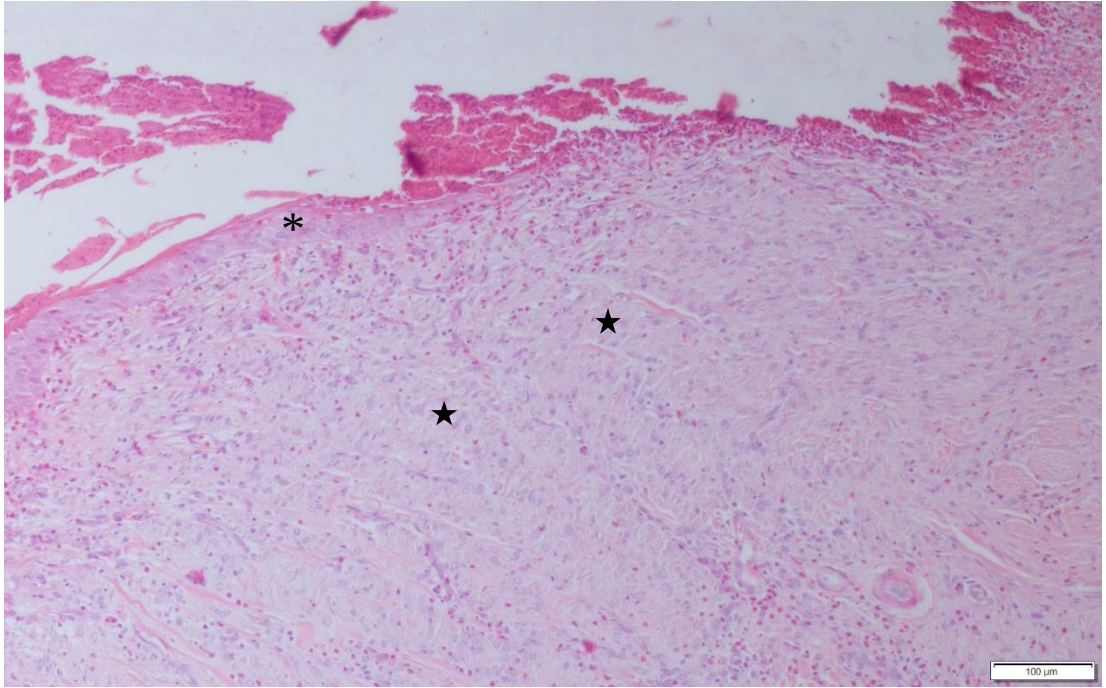
**Şekil 3.22.** Fito grubu 7. günde geniş re-epitelizasyon alanı (asterisk) ve dermiste fibrozis (yıldız) ile yara kenarında yoğun nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 200 µm.



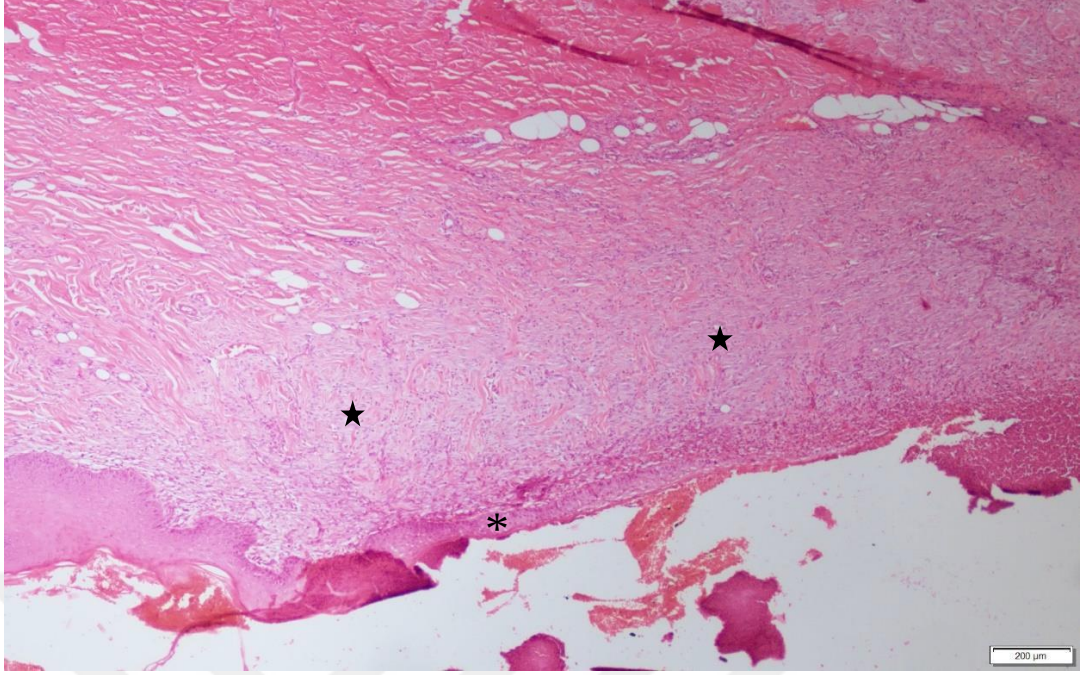
**Şekil 3.23.** Fito grubu 7. günde yeniden şekillenmiş epidermis (asterisk), ve birleşim bölgesinde kanama ve yoğun nötrofil infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 50 µm.



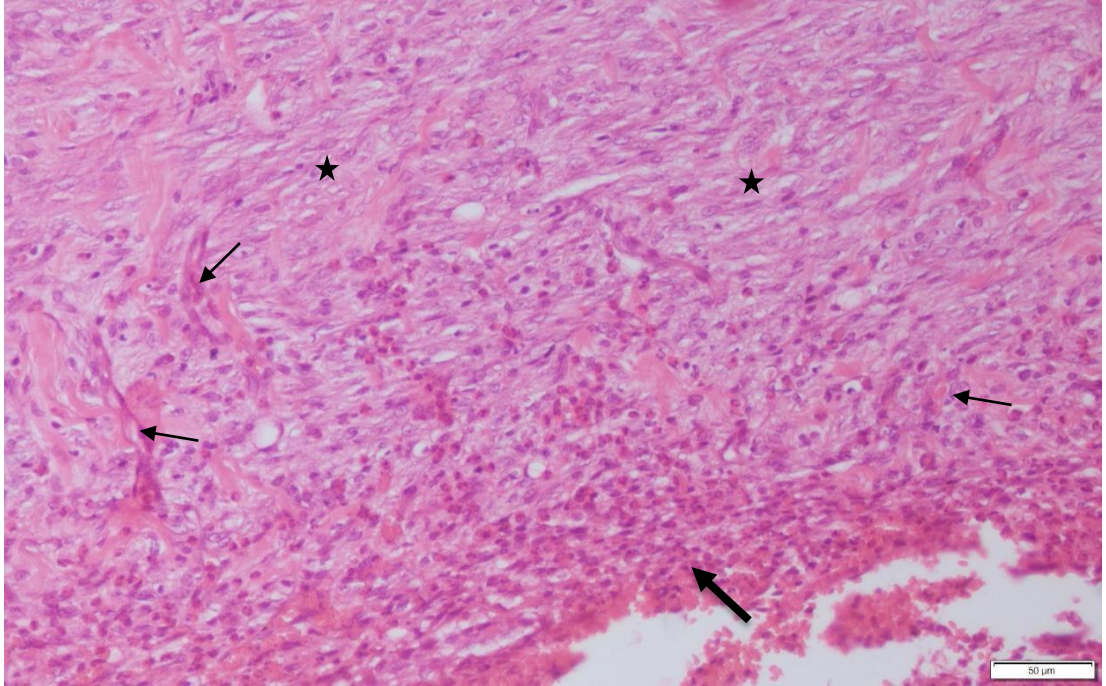
**Şekil 3.24.** Fito grubu 7. günde iyileşme alanında dermal fibrozis (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



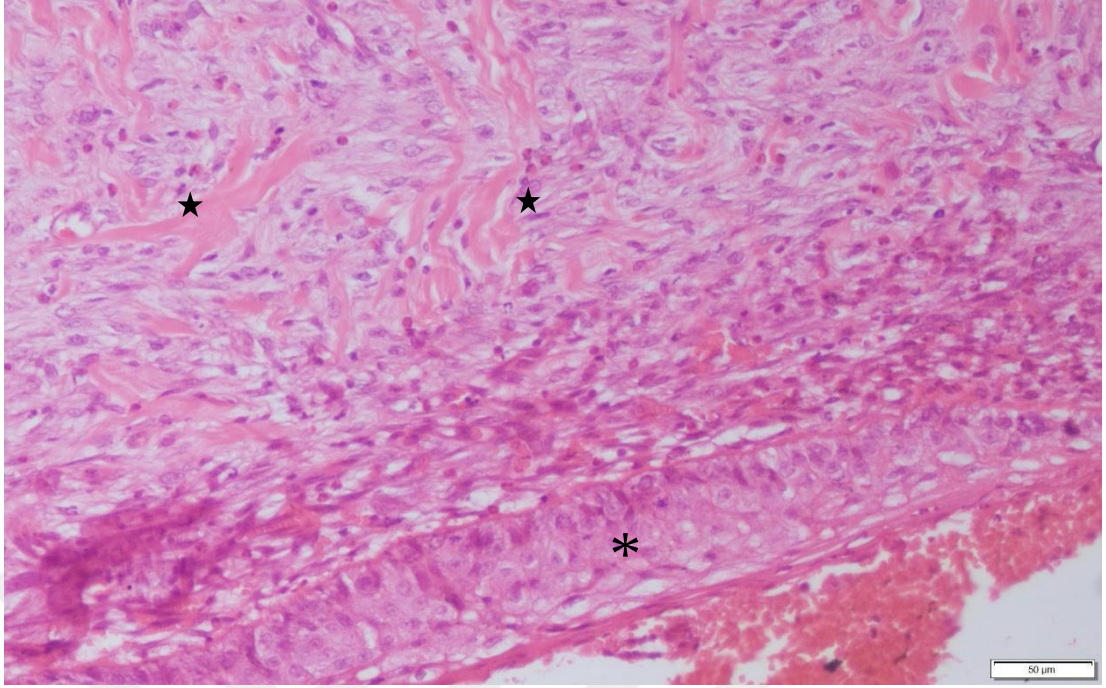
**Şekil 3.25.** Fito grubu 7. günde epidermiste kısmi rejenerasyon (asterisk) ile dermiste olgunlaşma gösteren ve yeni damar oluşumları içeren fibröz doku proliferasyonu (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.



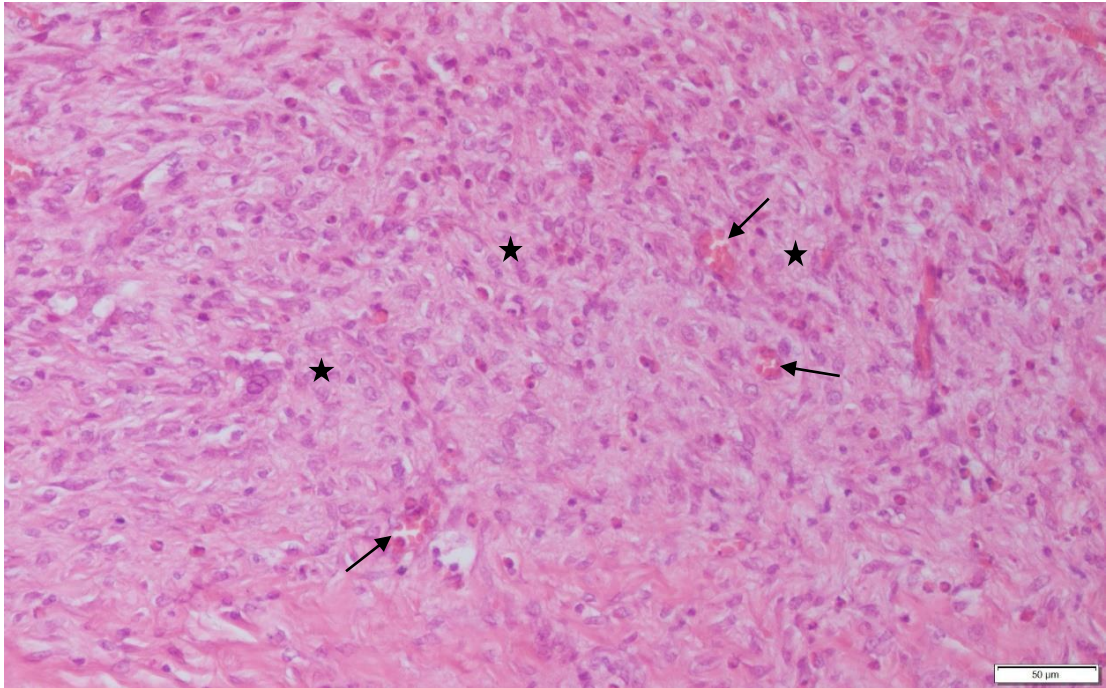
**Şekil 3.26.** ST-2,5 grubu 7. günde re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermal fibrozis görünümü (yıldızlar). H&E. Bar: 200 µm.



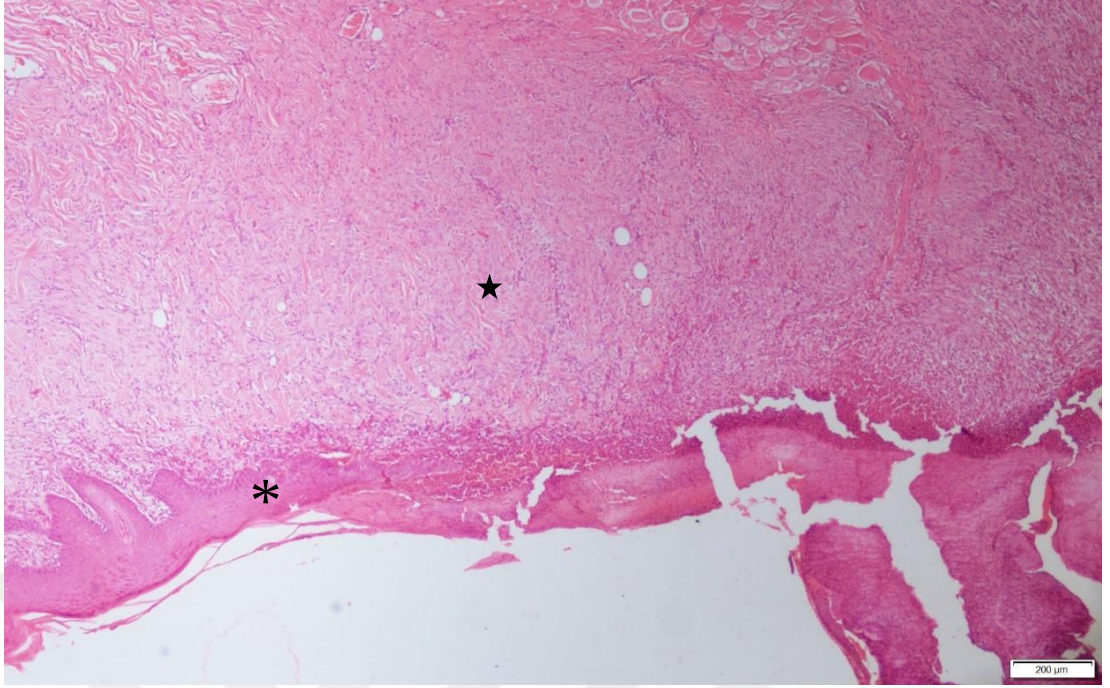
**Şekil 3.27.** ST-2,5 grubu 7. günde devam eden iyileşme bölgesinde nötrofil infiltrasyonları (kalın ok), fibrozis (yıldızlar) ve yeni damar oluşumları (ince oklar). H&E. Bar: 50 µm.



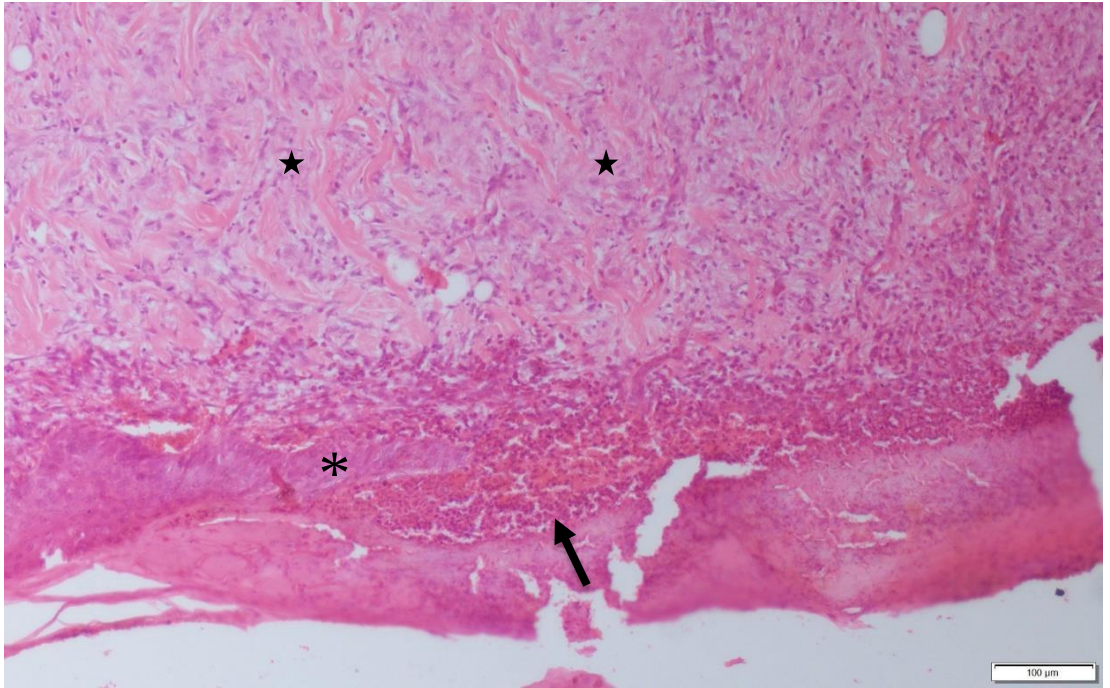
**Şekil 3.28.** ST-2,5 grubu 7. günde rejenere epidermis (asterisk) ve kollajen sentezi ile olgunlaşma gösteren dermal fibrozis (yıldızlar). H&E. Bar: 50 µm.



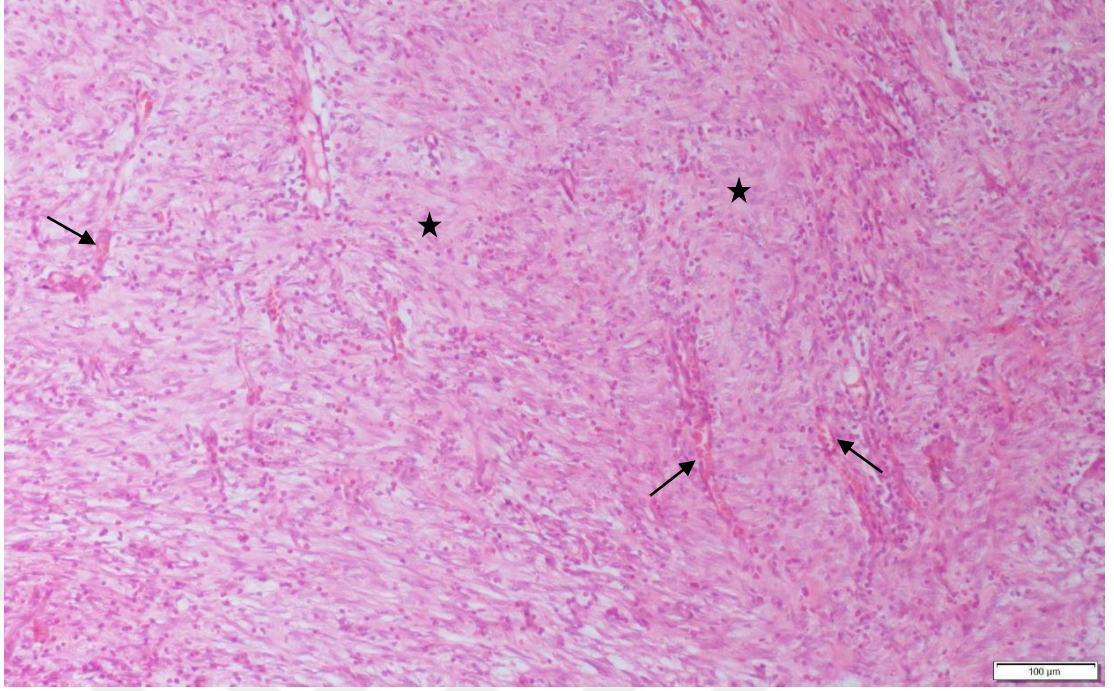
**Şekil 3.29.** ST-2,5 grubu 7. günde iyileşme bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarıyla (oklar) birlikte olgunlaşma gösteren fibröz doku (yıldızlar). H&E. Bar: 50 µm.



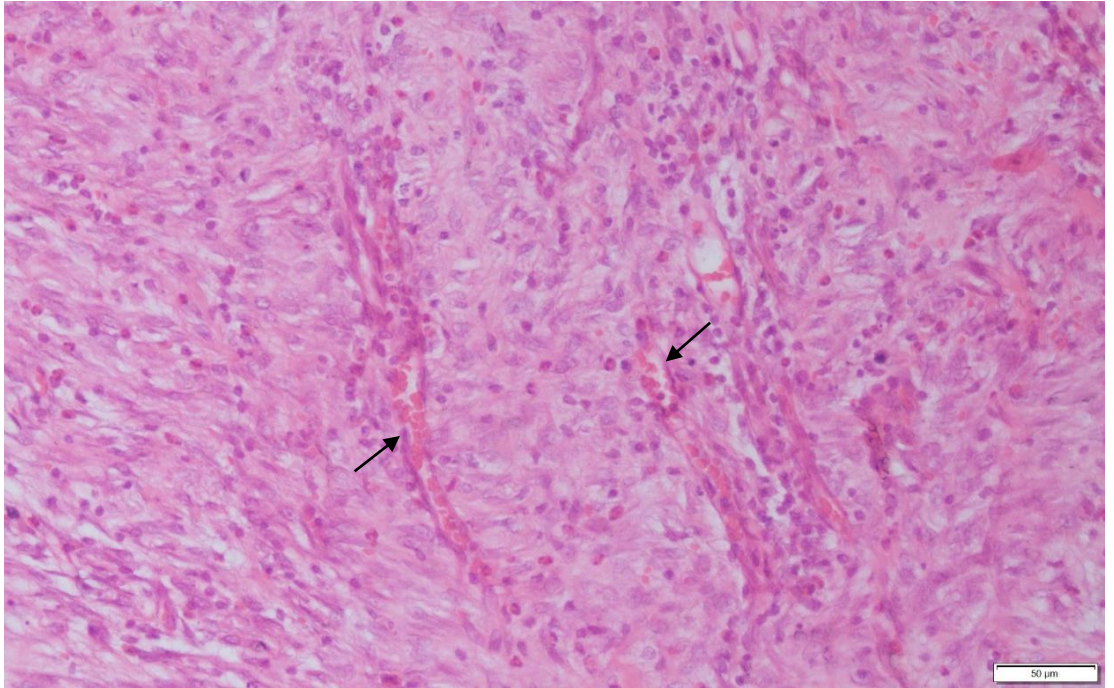
**Şekil 3.30.** ST-5 grubu 7. günde re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermiste yoğun fibrozis (yıldız). H&E. Bar: 200 µm.



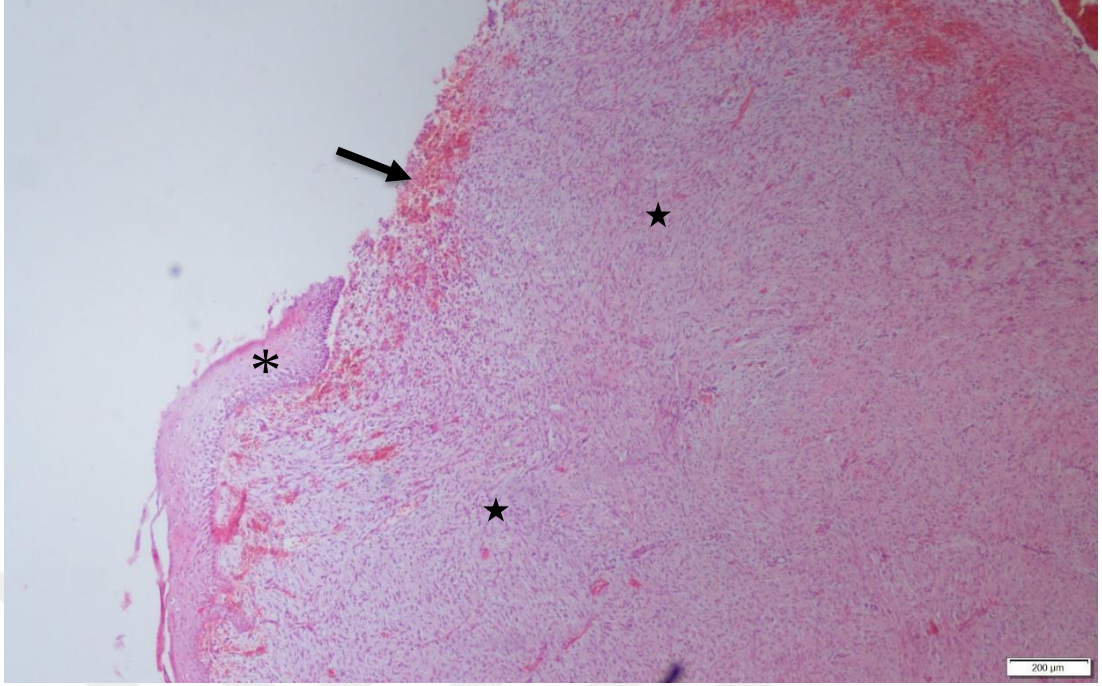
**Şekil 3.31.** ST-5 grubu 7. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk), nötrofil infiltrasyonları (ok) ve dermal fibrozis (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.



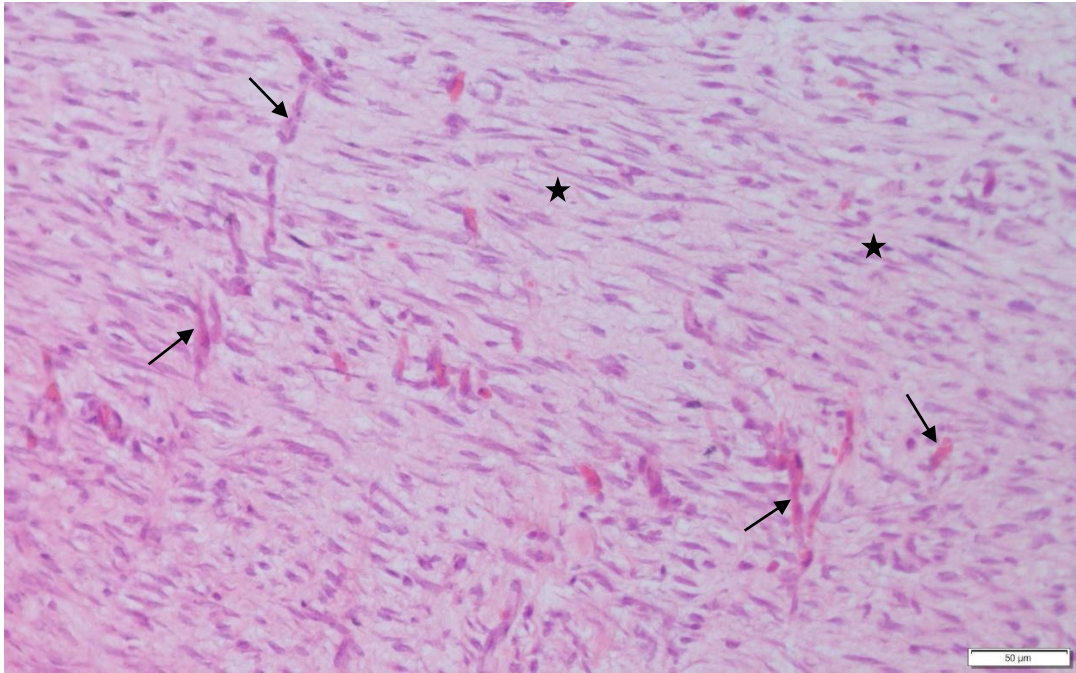
**Şekil 3.32.** ST-5 grubu 7. günde dermiste yoğun yeni damar oluşumları (oklar) ile birlikte olgunlaşma gösteren bağ doku proliferasyonu (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.



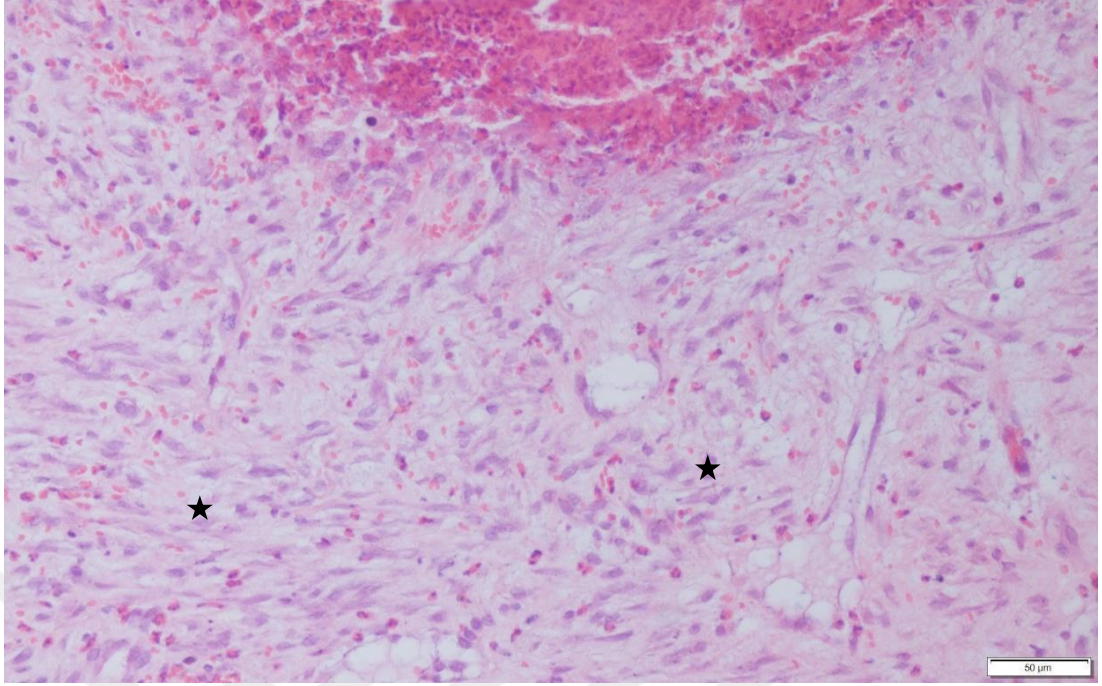
**Şekil 3.33.** ST-5 grubu 7. günde dermal fibrozis alanında yeni damar oluşumları (oklar) ve az sayıda yangısal hücre infiltrasyonları. H&E. Bar: 200 µm.



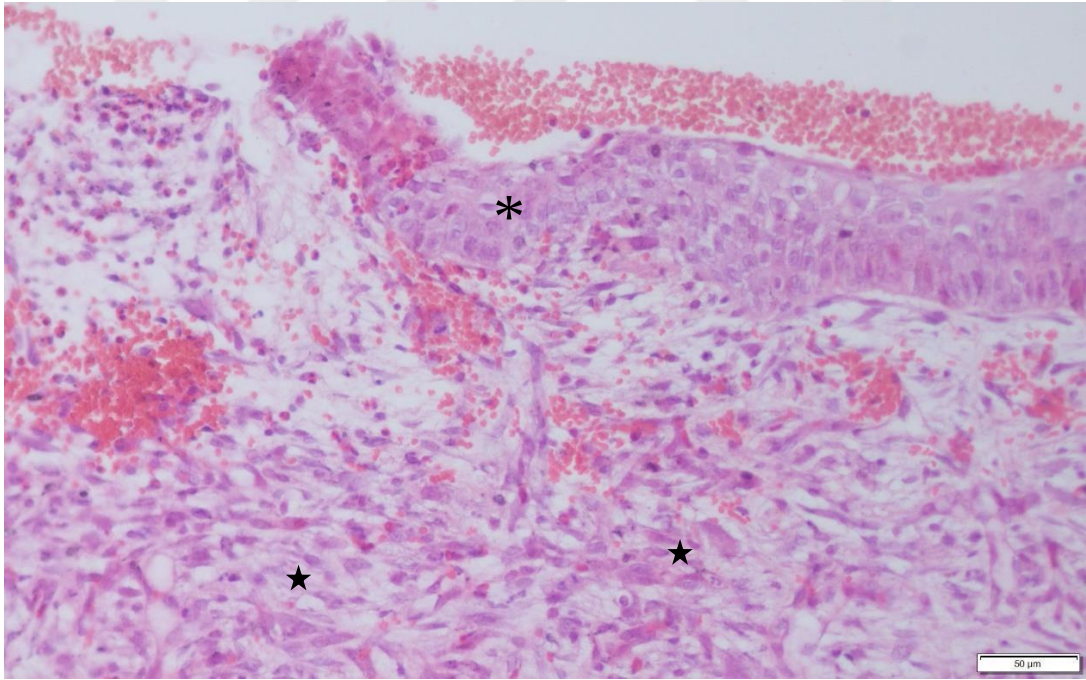
**Şekil 3.34.** Kontrol grubu 14. günde kısmi re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermiste yoğun fibrozis (yıldız) ve iyileşme bölgesinde kanama ve yangısal hücre infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 200 µm.



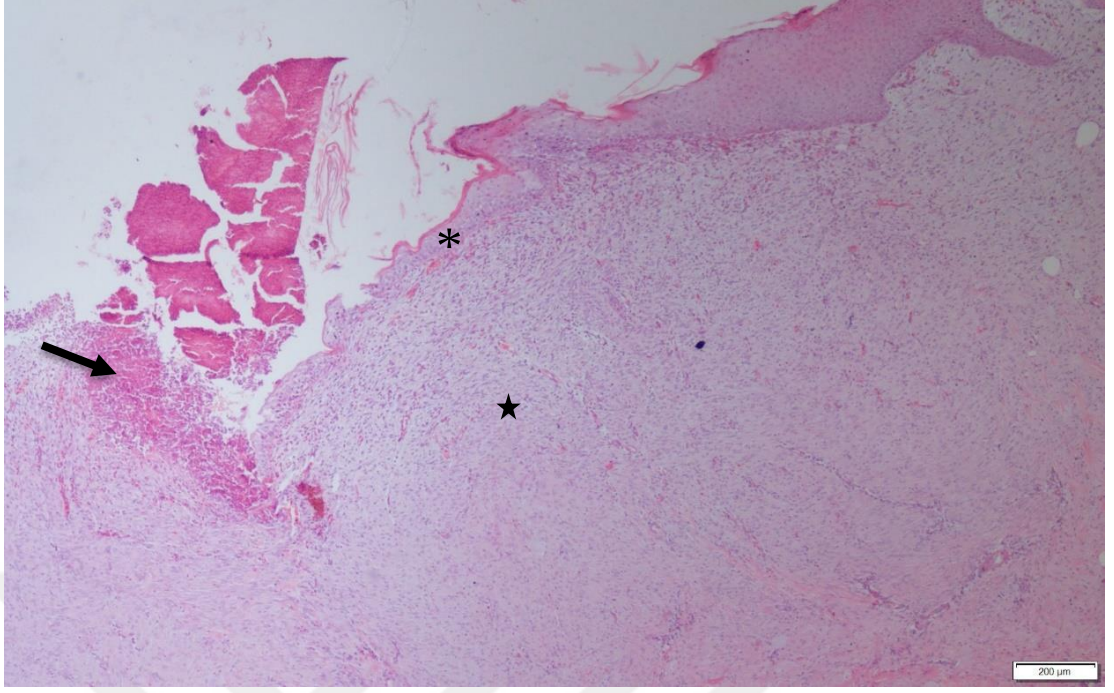
**Şekil 3.35.** Kontrol grubu 14. günde olgunlaşma gösteren dermal fibrozis alanında (yıldızlar) çok sayıda yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



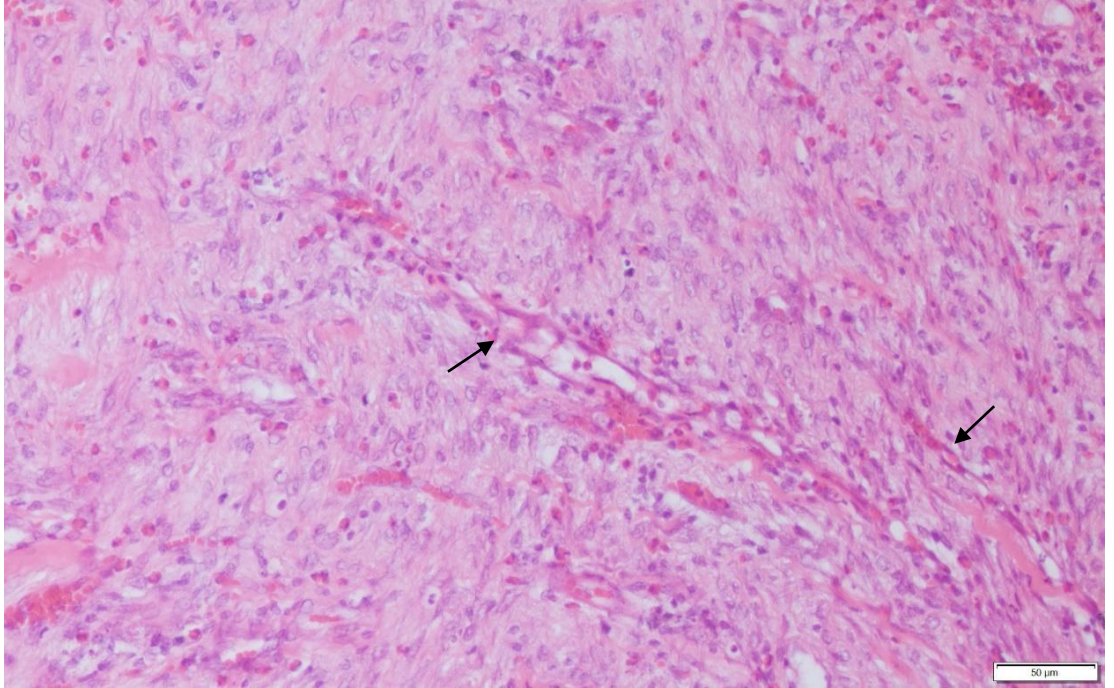
**Şekil 3.36.** Kontrol grubu 14. günde devam eden iyileşme bölgesinde angiogenezis içeren dermal fibrozis (yıldızlar) ile dağınık yangısal hücre infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.



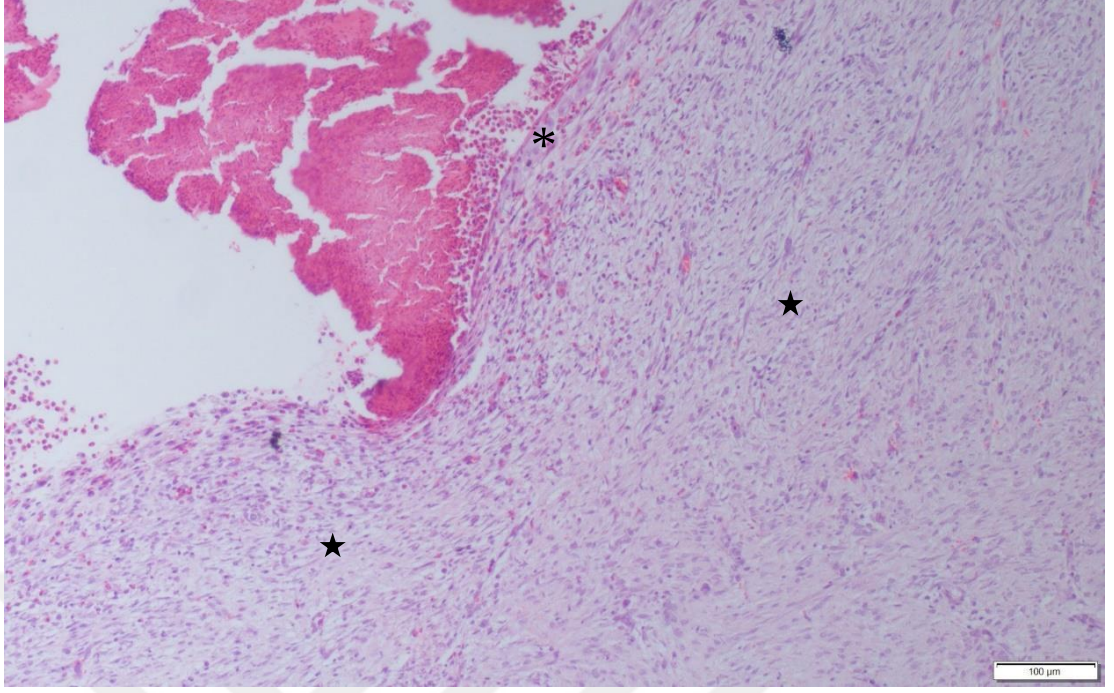
**Şekil 3.37.** Kontrol grubu 14. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk), dermal fibrozis (yıldızlar), kanama ve yangısal hücre infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.



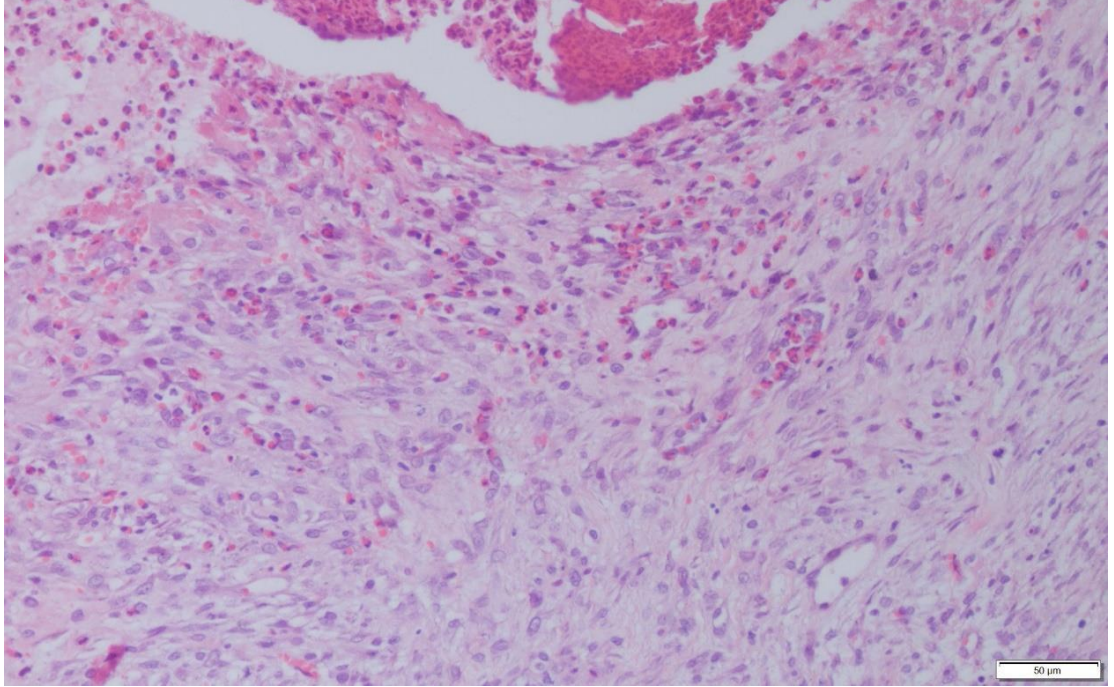
**Şekil 3.38.** Taşıyıcı grubu 14. günde re-epitelizasyon alanı (asterisk) ve dermal fibrozis (yıldız ile yangısal hücre infiltrasyonları (ok). H&E. Bar: 200 µm.



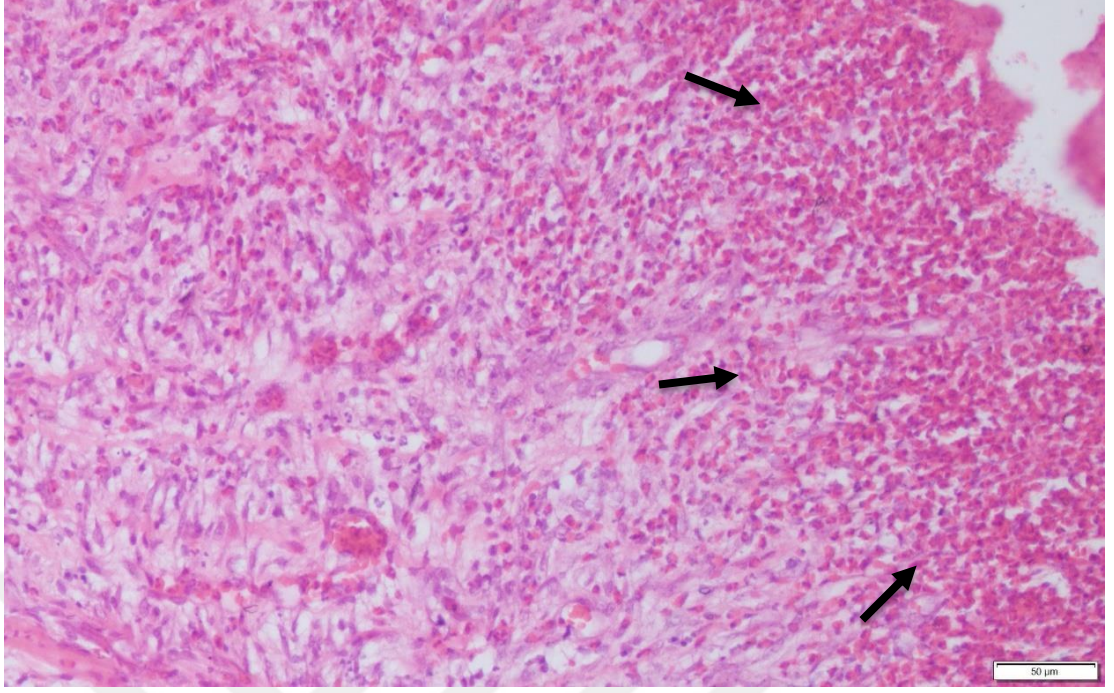
**Şekil 3.39.** Taşıyıcı grubu 14. günde olgunlaşma gösteren dermal fibrozis alanında yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



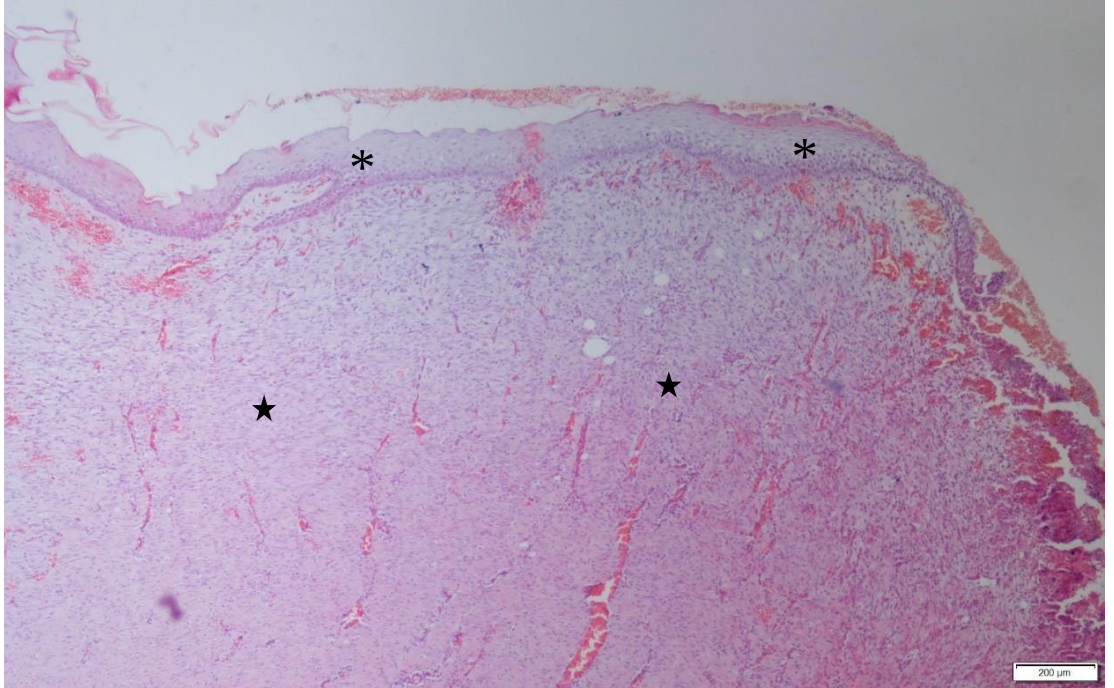
**Şekil 3.40.** Taşıyıcı grubu 14. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk) ve yeni damar oluşumları içeren, olgunlaşma gösteren dermal fibrozis (yıldızlar). H&E. Bar: 100 µm.



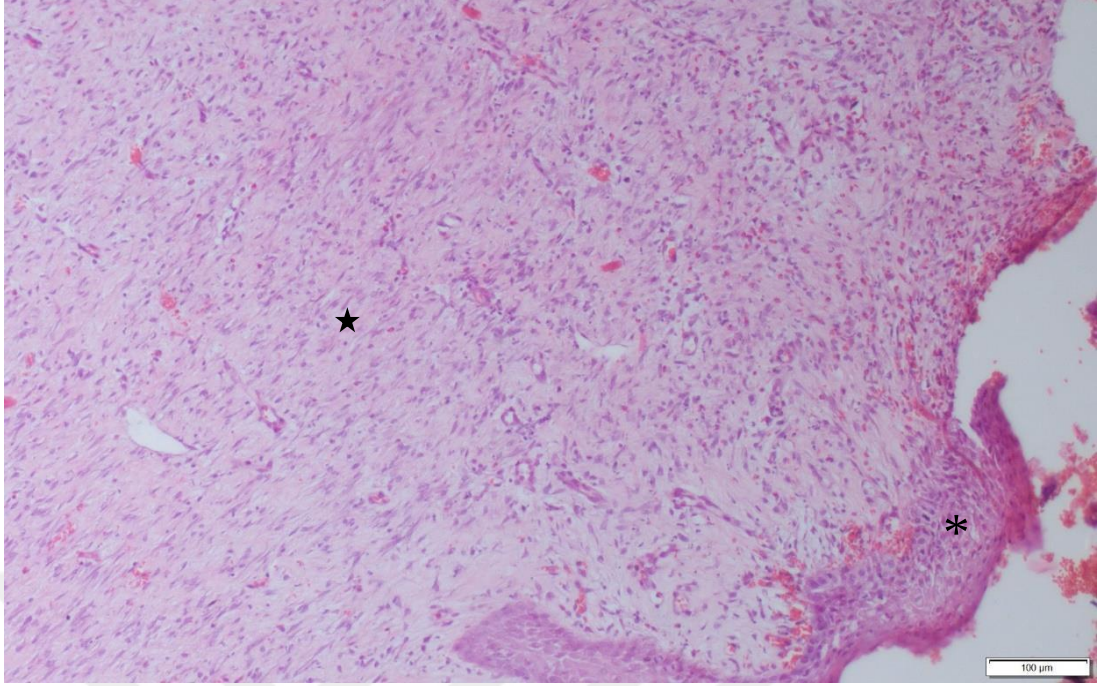
**Şekil 3.41.** Taşıyıcı grubu 14. günde iyileşme bölgesinde yeni damar oluşumları içeren fibrozis alanınının nütrofil infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.



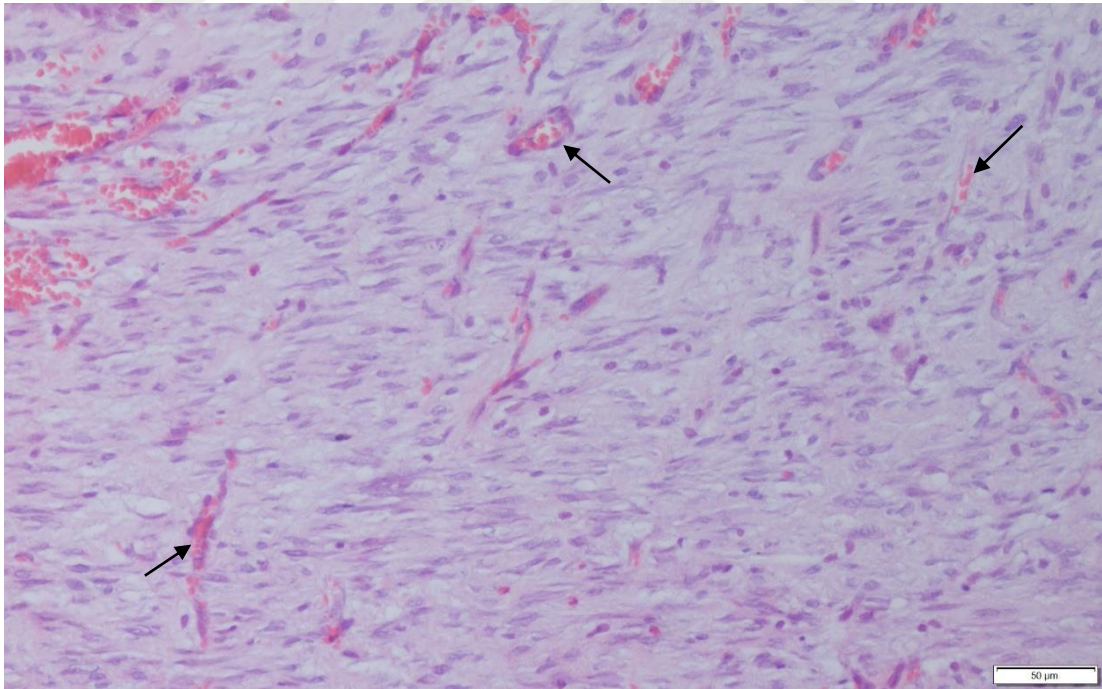
**Şekil 3.42.** Taşıyıcı grubu 14. günde yoğun nötrofil infiltrasyonları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



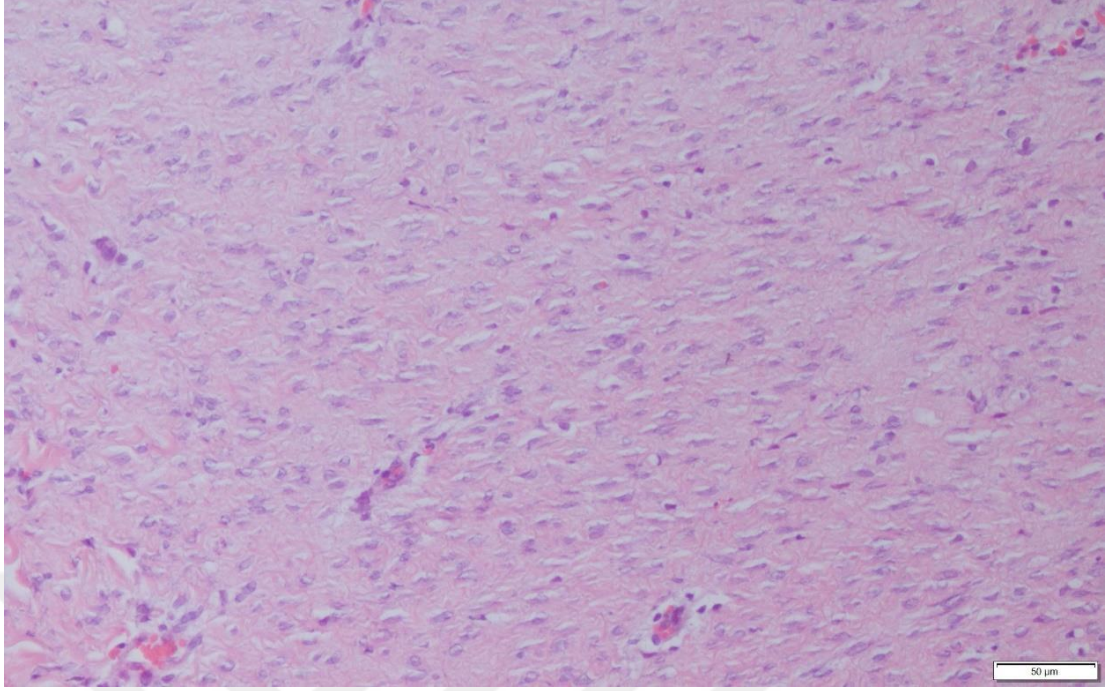
**Şekil 3.43.** Fito grubu 14. günde geniş re-epitelizasyon alanı (asterisk) ile dermiste çok sayıda yeni damar oluşumları içeren olgunlaşma gösteren geniş fibrozis alanı (yıldızlar). H&E. Bar: 200 µm.



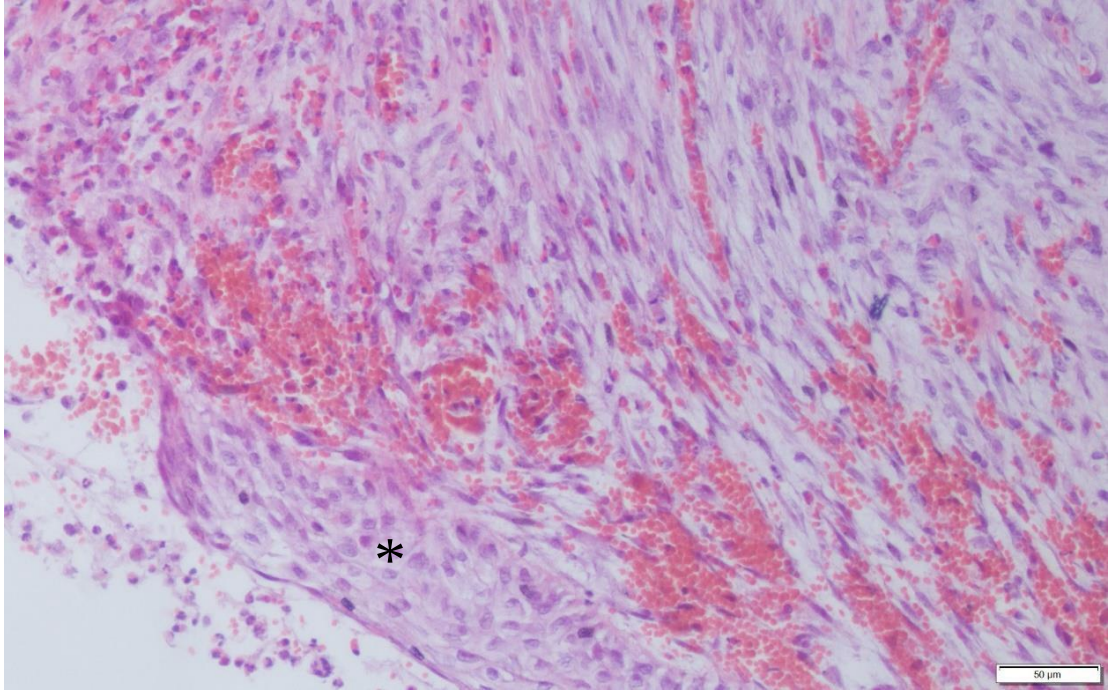
**Şekil 3.44.** Fito grubu 14. günde kısmi re-epitelizasyon (asterisk) ve dermiste çok sayıda yeni damar oluşumları içeren fibrozis alanı (yıldız). H&E. Bar: 100 µm.



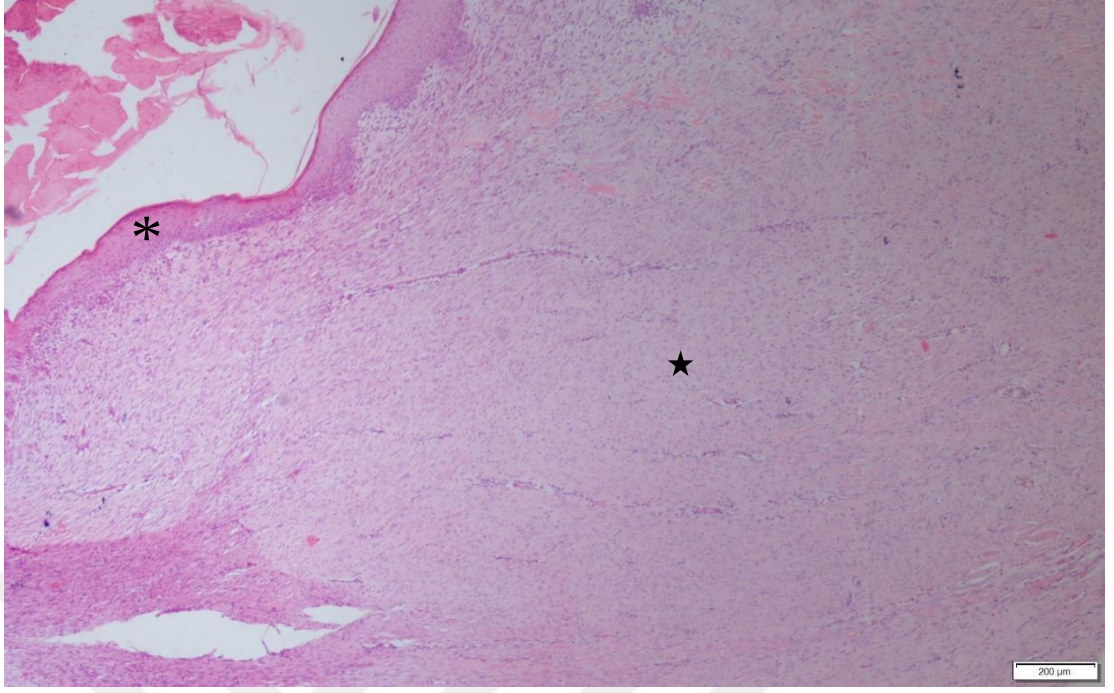
**Şekil 3.45.** Fito grubu 14. günde dermiste fibrozis ile yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 50 µm.



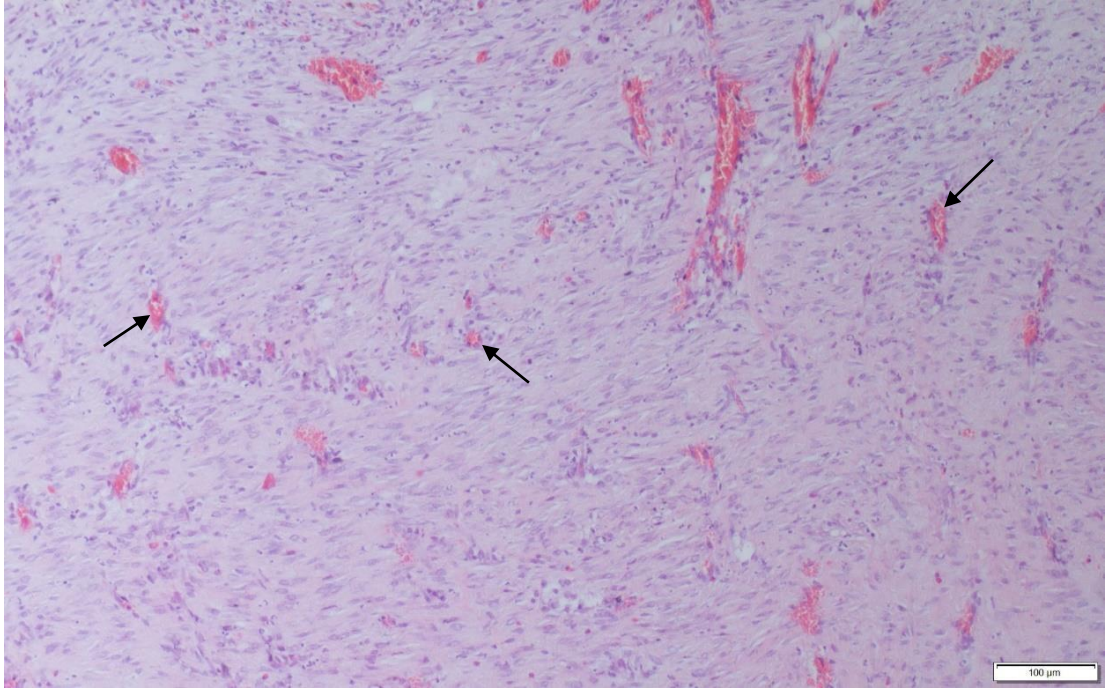
**Şekil 3.46.** Fito grubu 14. günde ileri derecede olgunlaşma gösteren bağ doku alanı. H&E. Bar: 50 µm.



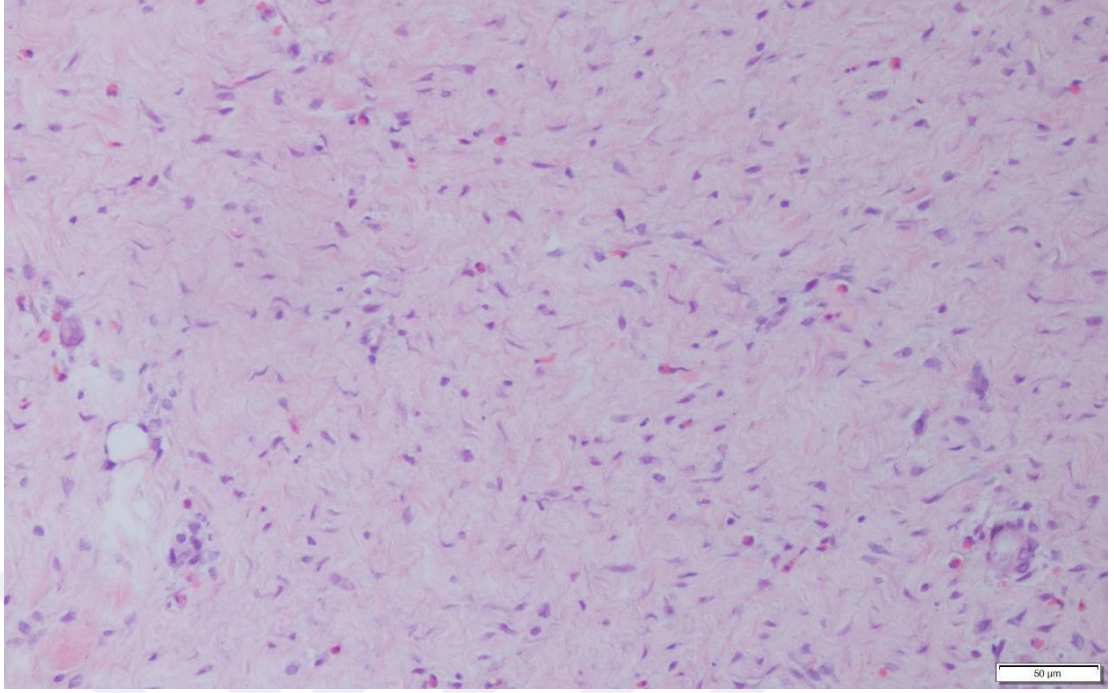
**Şekil 3.47.** Fito grubu 14. günde kısmi epitelyal rejenerasyon (asterisk) ve dermiste fibrozis alanında kanama ile nötrofil infiltrasyonları. H&E. Bar: 50 µm.



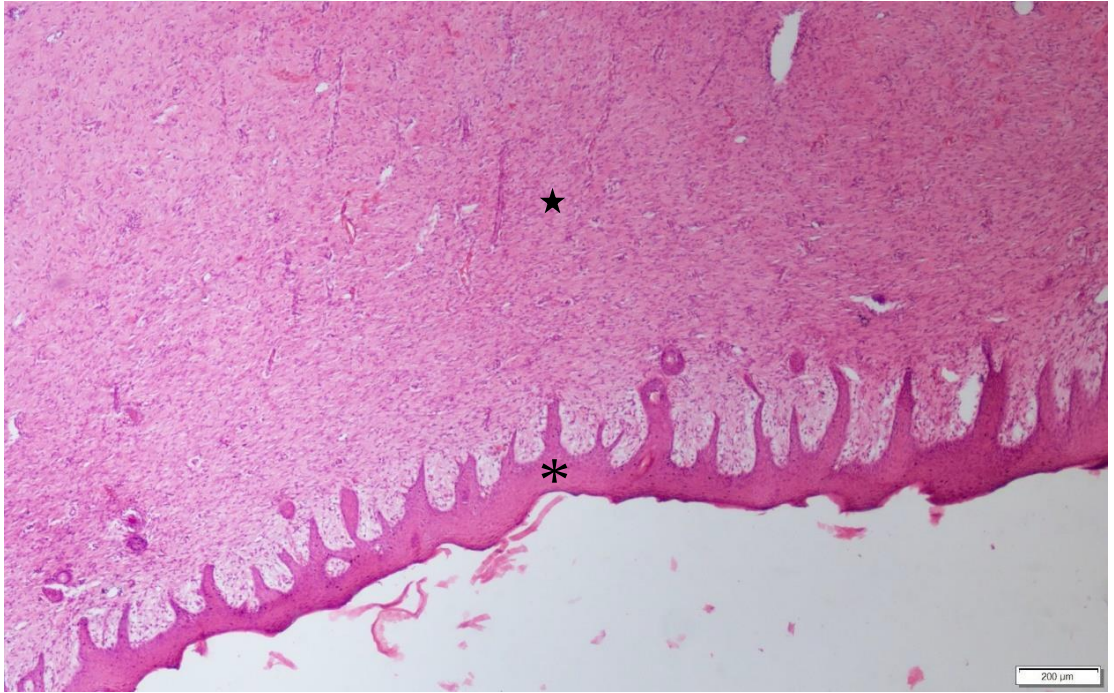
**Şekil 3.48.** ST-2,5 grubu 14. günde geniş re-epitelizasyon alanı (asterisk) ve geniş dermal fibrozis (yıldız). H&E. Bar: 200 µm.



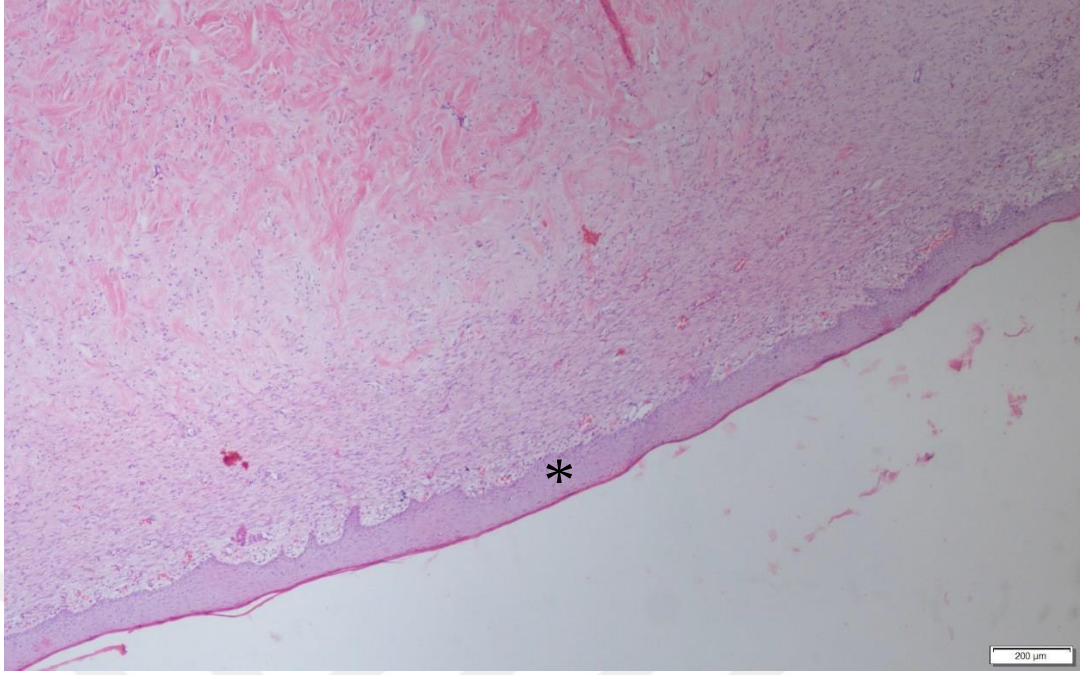
**Şekil 3.49.** ST-2,5 grubu 14. günde dermal fibrozis alanında çok sayıda yeni damar oluşumları (oklar). H&E. Bar: 100 µm.



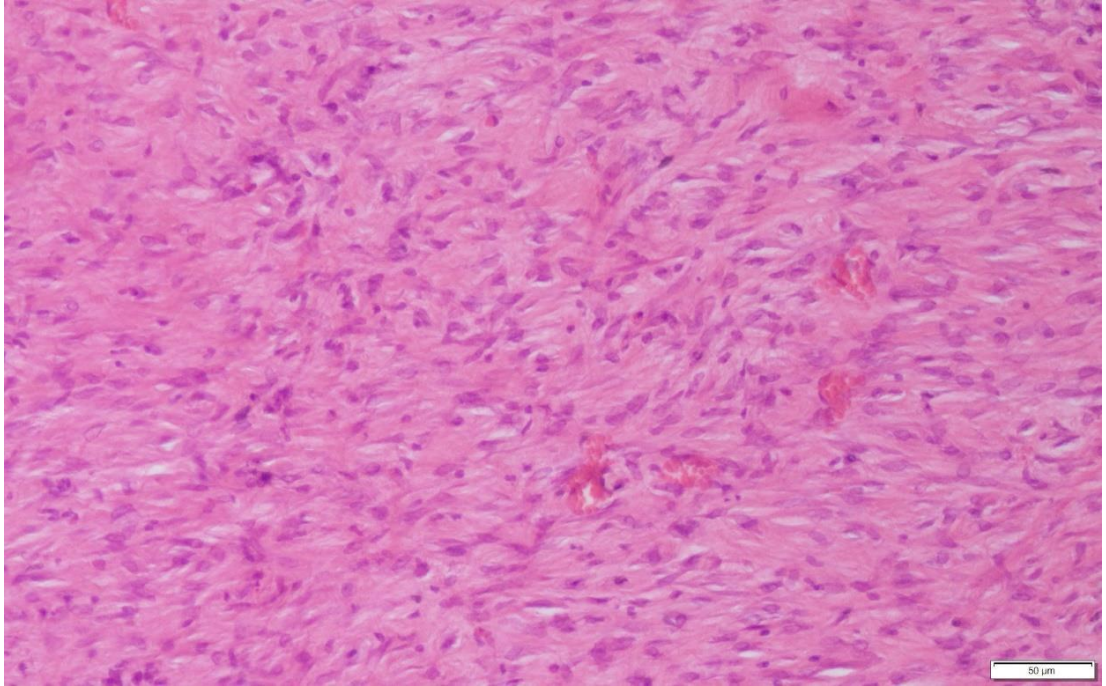
**Şekil 3.50.** ST-2,5 grubu 14. günde ileri derecede olgunlaşma gösteren bağ doku alanı. H&E. Bar: 50 µm.



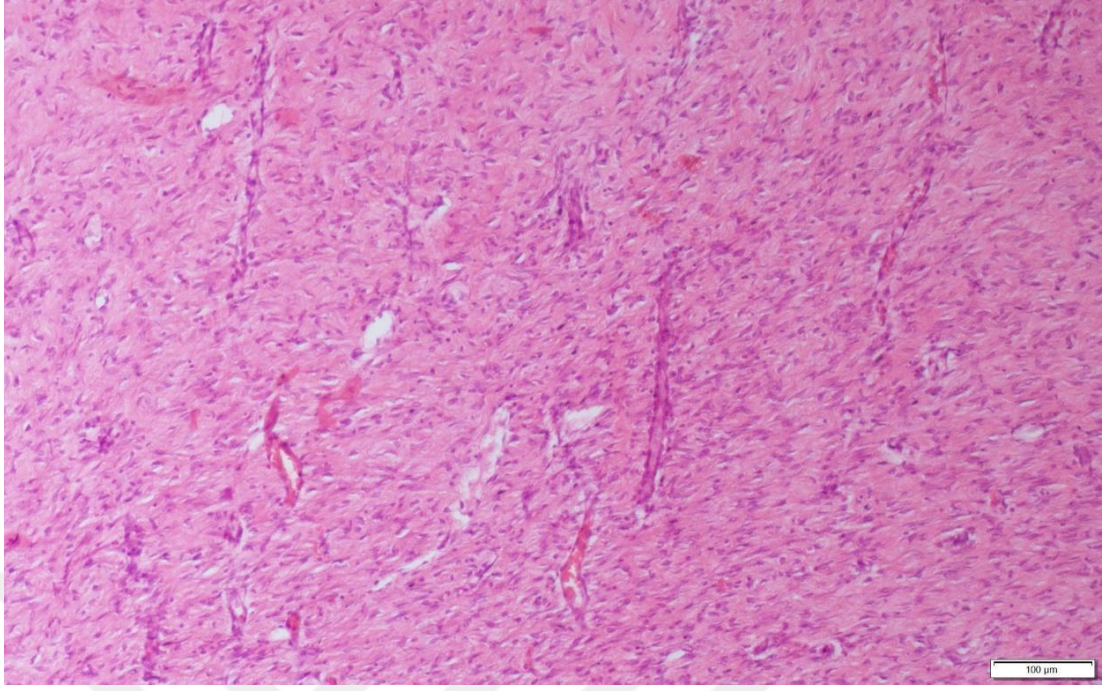
**Şekil 3.51.** ST-5 grubu 14. günde tam re-epitelizasyon (asterisk) gösteren, olgun dermal iyileşme alanı (yıldız). H&E. Bar: 200 µm.



**Şekil 3.52.** ST-5 grubu 14. günde tam re-epitelizasyon (asterisk) gösteren iyileşme alanı. H&E. Bar: 200 µm.



**Şekil 3.53.** ST-5 grubu 14. günde iyi olgunlaşma gösteren dermal fibrozis alanı. H&E. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.54.** ST-5 grubu 14. günde yeni damar oluşumları içeren, olgunlaşmış dermal fibrozis alanı. H&E. Bar: 100 µm.

#### 4. TARTIŞMA

Çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmada bitkilerde bulunan fenolik bileşiklerin yüksek oranda antioksidan etkinliklerinin olduğu ortaya konulmuştur (Tuadhar ve Rao, 2010; Wojdylo ve ark., 2007). Çoğu çalışmada bitkilerin antioksidan ve antimikrobiyal etkinlikleri nedeniyle yara iyileşmeleri için kullanılabileceği belirtilmektedir. Nitekim çok eski çağlardan beri birçok bitkinin yara iyileşmesini engellediği ve enfeksiyonları önlediği bilinmektedir (Budovsky ve ark., 2015) ve çok sayıda çalışmada bitkilerin antioksidan ve antimikrobiyal etkinlikleri ile yara iyileşmesinde olumlu etkileri bildirilmiştir (Ulukanlı ve ark., 2013; Tan ve ark., 2016). *Salvia*, Lamiaceae genusunun en büyük üyesidir ve tüm dünyada yaygın olarak bulunan yaklaşık 900 tür içermektedir. Türkiye florasında ise 88 tür, 93 taxa bulunmakta ve bunların 45'i endemik olarak görülmektedir (Guner ve ark., 2000). *S. tomentosa* geleneksel tıpta şişkin dispepsi, laringitis, faringitis, stomatitis, gingivitis, glossitis, hiperhidrozis ve galaktore'nin tedavisinde kullanılmaktadır (Gruenwald ve ark., 2000).

Karimzadeh ve Farahpour (2017) *S. officinalis*'in ratlarda yara modelinde etkinliğini araştırmıştır. Çalışmalarında bitkinin %1, %3 ve %5'lik hidroetanolik ekstraktlarının değerlendirilmesi yapılmıştır. Tüm ekstraktların, özellikle de %5'lik ekstraktın yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu gözlemişlerdir. Güzel ve arkadaşları (2019) diabetik ratlarda oluşturulan yara modellerinde *S. kronenburgii* ve *S. euphratica*'nın %0,5 ve %1'lik etanol ekstraktlarının etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmalarında pozitif kontrol olarak Fito krem kullanmışlardır. Makroskobik olarak yara kapanma düzeyleri hem *Salvia* ekstraktlarında hem de Fito kremde kontrole ve taşıt madde grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur. Pintapagung ve arkadaşları (2020) diabetik farelerde yaptıkları yara iyileşmesi çalışmasında *S. hispanica*'nın %4'lük n-hexane ekstraktının yara kontraksiyonunu üzerine faydalı etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Irmak ve arkadaşları (2018) ratlarda yanık sonrası yara iyileşmesi modelinde oral olarak verilen *S. miltiorrhiza*'nın etkinliğini araştırmışlar ve ekstraktın yanık yaralarında nekroz miktarını azalttığını, doku perfüzyonunu ve neovaskülarizasyonu ise artırdığını bildirmişlerdir. Salimikia ve arkadaşları (2016) *S. multicaulis*'in %5, %10 ve %20'lik metanolik ekstraktlarının ratlarda yara iyileşmesi

üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Süntar ve arkadaşları (2011) *S. cryptantha* ve *S. cyanescens*'in %1'lik etanol ekstraktlarının fare ve ratlarda yara modelleri üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve *S. cryptantha*'nın yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda *S. tomentosa*'nın %2,5 ve %5'lik hidroetanolik ekstraktları kullanılmıştır. Fito kremde ve ekstrakt gruplarında makroskobik yara kapanma etkinliği kontrol ve taşıt grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bu yönüyle *Salvia tomentosa*'nın yukarıda sözü geçen diğer *Salvia* türlerine benzer olarak etanolik ekstraktlarının makroskobik yara kapanması üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür.

Karimzadeh ve arkadaşları (2017) 3, 6, 9, 12, 15, 18 ve 21. günlerde alınan biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak 5 yüksek büyütme alanında mononükleer hücreler, polimorfonükleer hücreler, fibroblastik proliferasyonlar ve angiogenezis açısından inceleme yapmışlar. Ayrıca, akut hemoraji, konjesyon, ödem, epitelizasyon, kollajen üretimi ve yoğunluğunu da değerlendirmişlerdir. Güzel ve arkadaşları (2019) histopatolojik olarak yaralarda re-epitelizasyon, granülasyon dokusu kalınlığı, angiogenezis, dermal yangı, fibrozis ve erken kollajen miktarını değerlendirmişlerdir. Pintapagung ve arkadaşları (2020) diabetik yara modelinde histopatolojik olarak fibrozis, neovaskülarizasyon, granülasyon ve kollajen birikimini incelemişlerdir. Irmak ve arkadaşları (2018) yanık yaralarında histopatolojik olarak neovaskülarizasyon ve fibrozisin skorlamasını yapmışlardır. Salimikia ve arkadaşları (2016) ratlarda yara modelinde histopatolojik olarak epitelial rejenerasyon, yangı, angiogenezis ve kollajen birikim düzeylerine bakmışlardır. Biz de çalışmamızda benzer olarak angiogenezis, yangısal reaksiyon, fibrozis ve fibroblast olgunlaşma düzeylerini inceledik ve bu bulgular eşliğinde yara iyileşmesini gruplar arasında karşılaştırdık.

Hızlı bir reepitelizasyon iyi bir yara iyileşmesinin önemli bulgularındandır (Ben Amar ve Wu, 2014; Pastar ve ark., 2014). Güzel ve arkadaşları (2019) histopatolojik olarak epitelial rejenerasyonu Fito krem ve tüm *Salvia* ekstraktlarında kontrol ve taşıt grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda alınan biyopsi örneklerinin tümünde yara yüzeyinin tam değerlendirmesi mümkün olmadığı için re-epitelizasyon düzeyleri skorlanarak karşılaştırılamamıştır. Fakat makroskobik

görünümleri ile birlikte ele alındığında tam epitelizasyona yalnızca ST- 5 grubunda rastlanmıştır. Diğer tüm gruplarda ise farklı derecelerde meydana gelen dermal granülasyon dokusu üzerinde kısmi bir re-epitelizasyon şekillendiği görülmüştür.

Vasküler endotelial hücreler yara bölgesine makrofajlar tarafından çekilir (Duque ve Descoteaux, 2014; Harper ve ark., 2014; Farahpour ve ark., 2015). Neovaskülarizasyon yaranın kenarlarından merkezine doğru epitel hücrelerinin göçü için gerekli bir faktördür (Cerqueira ve ark., 2014; Harper ve ark., 2014). Karimzadeh ve Farahpour (2017) *S. officinalis*'in yeni damar oluşumlarını önemli derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Güzel ve arkadaşları (2019) *S. kronenburgii* ve *S. euphratica*'nın angiogenezi 7. ve 14. günlerde önemli ölçüde artırdığını gözlemişlerdir. Irmak ve arkadaşları (2018) yanık yaralarında *S. miltiorrhiza*'nın angiogenezi ve doku perfüzyonunu artırıcı etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda angiogenezi açısından zaman içerisinde belirgin bir artış tüm gruplarda görülmekle beraber gruplar arasında farklılık yalnızca 7. gün biyopsisinde dikkati çekmiştir. Buna göre ST-2,5 grubunda kontrole kıyasla belirgin bir artış dikkati çekmiştir. 14. günde ise gruplar arasında bir farklılık görülmemiştir. ST-2,5 ekstraktının bu yönüyle daha olumlu etkilerinin olduğu görülmekle birlikte, tüm zamanlar bazında değerlendirildiğinde angiogenezi açısından belirgin bir etkinliğin olmadığı söylenebilir.

Vasküler hasardan 24 saat sonra yara iyileşmesinin yangısal fazı (akut yangı) tam olarak şekillenir ve bu süreç 96 saat kadar sürebilir veya bir enfeksiyonla, travmayla veya bazı diğer olumsuz durumlarla ilişkili olarak daha da uzun sürebilir. Bu fazda nötrofiller ve makrofajlar fagositoz ve yıkımlayıcı enzimleri ile doku hasarı sonrasında oluşan doku kalıntılarını ortamdan uzaklaştırır. Bu temizleme aktivitesi yara için gerekli olmakla beraber aşırı düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu yara iyileşme sürecini olumsuz etkiler (Ackermann, 2017). Akut yangıdaki asıl amaçlardan birisi de bölgede oluşabilecek bir enfeksiyonu engellemektir (Broughton ve ark., 2006). Karimzadeh ve arkadaşları (2017) *S. officinalis*'in nötrofil infiltrasyonlarını önemli derecede azalttığını ve erken dönemde mononükleer hücrelerin, özellikle de makrofajları önemli derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Güzel ve arkadaşları (2019) *S. kronenburgii* ve *S. euphratica*'nın dermal yangı üzerine Fito kreme yakın düzeyde

azaltıcı etkisinin olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda 3. ve 7. günlerde akut yangı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olmasına rağmen, 14. günde ST-2,5 ve ST-5 grubunda kontrol ve taşıt gruplarına göre anlamlı ölçüde azalma dikkati çekmiştir. Bu bulgu ekstraktların direk anti-inflamatuvar ve/veya dolaylı antibakteriyel etkinliğine işaret edebilir. Nitekim Tepe ve arkadaşları (2005) *S. tomentosa* bitkisinin antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada bitkinin esansiyel yağı ile hekzan, diklorometan ve metanol ekstraktları kullanılmıştır. Sulu ekstraktın antimikrobiyal etkinliğinin bulunmadığını fakat suda çözülmeyen ekstraktların *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus cereus*, *Acinetobacter iwoffii*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Candida albicans* etkenlerine karşı orta dereceli bir antimikrobiyal etkinliğinin olduğunu göstermişlerdir. Esansiyel yağın da bazı etkenler haricinde ekstraktlara göre güçlü bir antimikrobiyal etkinliğinin olduğunu belirtmişlerdir. Haznedaroglu ve arkadaşları (2001) da *S. tomentosa*'nın antibakteriyel aktivitesini rapor etmişler fakat *Escherichia coli*, *S. aureus*, ve *Pseudomonas aeruginosa* etkenlerine karşı zayıf bir antibakteriyel etkinlik saptamışlardır. Ulukanlı ve arkadaşları'nın çalışmasında (2013) *S. tomentosa* Miller'in esansiyel yağının bakteriyosidal ve insektisidal etkilerini bildirmiştir. Tan ve arkadaşları (2016) *S. tomentosa* ile birlikte toplam 4 *Salvia* türünün (*S. cilicica*, *S. officinalis*, *S. fruticosa*) antimikrobakteriyel ve antifungal etkilerinin bulunduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında bitkilerin esansiyel yağları ile birlikte alkolik ekstraktlarını kullanmışlardır. Askun ve arkadaşları (2009;2010) da *S. fruticosa* ve *S. tomentosa*'nın antimikrobiyal etkilerini araştırmışlar ve bitki esansiyel yağlarının antimikrobiyal etkinliğini göstermişlerdir. Belirtilen bu antimikrobiyal etkinliklerinin yanında *S. tomentosa*'nın antiinflamatuvar etkilere sahip olabileceğiyle ilgili de raporlar bulunmaktadır. Sawmiller ve arkadaşları (2014) travmatik beyin hasarı modelinde *S. tomentosa* bitkisinden elde edilen bir bileşik olan flavanoid luteinin (Keshavarzi ve ark., 2019) TNF alfa ve IL-1 beta düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalarda görüldüğü üzere *S. tomentosa*'nın antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur ve çalışmamızda ekstraksiyon gruplarında 14. günde nötrofil düzeylerindeki azalmanın bitkinin bu özelliklerini destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

*S. tomentosa*'nın antioksidan etkileri de bildirilmiştir. Tepe ve arkadaşları (2005) *S. tomentosa*'nın aköz metanol ekstraktının diğer tüm ekstraktlara göre daha yüksek bir serbest radikal yakalama kapasitesinin ve antioksidan etkinliğinin olduğunu göstermişlerdir. Bu aktivitesini ise fenolik içeriğiyle ilişkilendirmişlerdir. Bununla beraber *S. tomentosa*'nın tüm ekstraktlarının lipid oksidasyonunu baskılamada etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Yara iyileşmesinin proliferasyonu fazında angiogenezis, epitelizasyon ve fibroplazi şekillenir. Normal doku yapısına dönüş için ekstraselüler matriks içerisindeki normal stromal elementlerin iyileşme için yapısal bir iskelet sağlaması, normal şekilde fonksiyon yapan fibroblast, myofibroblast, endotel hücreleri, perisitler ve epitelyal hücrelerin varlığı gereklidir. Sekonder intensiyon ile yara iyileşmesinde doku kaybının bulunduğu alanı fibröz konnektif doku doldurur (Ackermann, 2017). Karimzadeh ve arkadaşları (2017) *S. officinalis*'in fibroblast proliferasyonu üzerine olumlu etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Güzel ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında granülasyon dokusu kalınlığı ve tip 3 kollajen düzeyleri *S. kronenburgii* ve *S. euphratica* ekstraktlarında 7. günde Fito, kontrol ve taşıt gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. 14. günde ise Fito ve Salvia ekstraktları, kontrol ve taşıt grubuna göre düşük bulunmuş, fibrozis skoru açısından ise 7 ve 14. günlerde istatistiksel bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda fibrozis düzeyinin yalnızca 7. gün biyopsilerinde ST-2,5 ve Fito grubunda yalnızca taşıt grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre de istatistiksel bir anlamlılık olmamakla birlikte rakamsal düzeyde bir yükseklik gözlenmiştir. Bununla beraber fibrozis açısından 14. gün sonunda ise gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Fibroblast olgunlaşma düzeylerinde gruplar arasında 3. ve 14. günlerde belirgin bir farklılık gözlenmezken yalnızca 7. günde taşıt madde grubunda tüm diğer gruplara göre daha düşük bir olgunlaşma görülmüştür. Bu bulgular taşıt maddenin 7. günde fibrozis ve fibroblast olgunlaşması üzerine olumsuz bir etkisini düşündürmekle beraber 14. gün bulgularında herhangi bir farklılığın gözlenmemesi nedeniyle geçici bir etki olarak düşünülmüştür.

Zedelenen dokuda yara iyileşmesi sırasında hemostazis, yangı, proliferasyon ile yeniden modellenme fazları sırayla şekillenmekle birlikte, bu fazlar farklı yaralarda

farklı oranlarda görülebilir. Hatta bir lezyon bölgesindeki farklı alanlarda bile farklı iyileşme fazları görülebilmektedir (Ackermann, 2017). Çalışmamızda histopatolojik analizlerde elde edilen sonuçlar *S. tomentosa*'nın yara iyileşmesinin ileri devresinde yangısal hücreler üzerinde baskılayıcı olduğu ve bu yönüyle de iyileşmeye olumlu etkiler gösterebileceği yönündedir. Histopatolojik olarak yapılan diğer parametreler açısından belirgin bir farklılığın gözlenememiş olması, sözü edilen yara iyileşme farklılıklarının ya da değerlendirilen biyopsi örneklerinin temsil durumuyla doğrudan ilişkili olabilir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışma ile bilgimize göre daha önce yara modelinde çalışılmamış olan *Salvia tomentosa*'nın hem %2,5 hem de %5'lik ekstraktlarının makroskobik yara kapanmasına olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. *Salvia tomentosa*'nın bu iyileştirici etkisinin gerek antioksidan gerekse antimikrobiyal etkinlikleri ile şekillenebileceği düşünülmüştür. İleride yapılacak çalışmalarda bu bitkinin farklı ekstraksiyon metotlarının yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ve yine moleküler analizler ile yara iyileşme mekanizmaları üzerinde etkisinin daha detaylı olarak ortaya konulması mümkün olabilecektir.



## KAYNAKLAR

- Ackermann MR (2017).** Inflammation and Healing. In: Zachary JF (Ed.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease* 2. St. Louis, Missouri, Elsevier, p. 121–131.
- Alonso JE, Lee J, Burgess AR, Browner BD (1996).** The management of complex orthopedic injuries. *Surg Clin N Am.*, **76(4)**, 879–903.
- Alpman U (2018).** Bir Atta Derin Enfekte Yara Olgusu. *Erciyes Üni Vet Fak Derg.*, **15(2)**, 190–196.
- Alves CC, Torrinhas RS, Giorgi R, Brentani MM, Logullo AF, Arias V, Mauad T, da Silva LFF, Waitzberg DL (2010).** Short- term specialized enteral diet fails to attenuate malnutrition impairment of experimental open wound acute healing. *Nutrition*, **26(9)**, 873–879.
- Amri B, Martino E, Vitulo F, Corana F, Ben-Kaâb LB, Rui M, Rossi D, Mori M, Rossi S, Collina S (2017).** Marrubium vulgare l. leave extract: Phytochemical composition, antioxidant and wound healing properties. *Molecules*, **22(11)**, 1851.
- Arslan M (2016).** Cultivation Potential of *Salvia tomentosa* and *S. aramiensis* Under the Eastern Mediterranean Conditions. *Scientific Papers. Series A. Agronomy*, **LIX**, 174–177.
- Askun T, Tumen G, Satil F, Ates M (2009).** Characterization of the phenolic composition and antimicrobial activities of Turkish medicinal plants. *Pharma Biol*, **47(7)**, 563–571.
- Aşkun T, Hüsnü Can Başer K, Tümen G, Kürkçüoğlu M (2010).** Characterization of essential oils of some *Salvia* species and their antimycobacterial activities. *Turk J Biol*, **34(1)**, 89–95.
- Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, Schwartz J, Al-Attar A, Couch K (2006).** Clinical approach to wounds: Débridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound- healing adjuvants. *Plast Reconstr Surg.*, **117(7)**, 2-109.
- Barku VY (2019).** *Wound Healing: Contributions from Plant Secondary Metabolite*

*Antioxidants*. Wound Healing - Current Perspectives. IntechOpen, 49-63.

**Baum CL, Arpey CJ (2006).** Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. *Dermatol Surg*, **31**(6), 674– 686.

**Bayan Y, Genç N (2017).** Determination of Antifungal and Antioxidant Activities of *Salvia tomentosa* Mill. *Iğdır Üni Fen Bil Enst Derg.*, **7**(4), 17–21.

**Ben Amar M, Wu M (2014).** Re-epithelialization: advancing epithelium frontier during wound healing. *J R Soc Interface*, **11**(93), 20131038.

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

**Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Kao L, Hunter J, Matthews J, Pollock R (2019).** *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw-Hill Education.

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

**Cao GY, Wang XH, Li KK, Zhao AH, Shen L, Yu DN (2018).** Neuroprotective effects of cryptotanshinone and 1,2-dihydrotanshinone I against MPTP induced mouse model of Parkinson's disease. *Phytochem Lett.*, **26**, 68–73.

**Castelluccio C, Paganga G, Melikian N, Paul Bolwell G, Pridham J, Sampson J, Rice-Evans C (1995).** Antioxidant potential of intermediates in phenylpropanoid metabolism in higher plants. *FEBS Lett.*, **368**(1), 188–192.

**Cerqueira MT, Pirraco RP, Martins AR, Santos TC, Reis RL, Marques AP (2014).** Cell sheet technology-driven re-epithelialization and neovascularization of skin wounds. *Acta Biomater*, **10**(7), 3145–3155.

**Chalchat JC, Michet A, Pasquier B (1998).** Study of clones of *Salvia officinalis* L. Yields and chemical composition of essential oil. *Flavour Frag J.*, **13**(1), 68–70.

**Clemetson KJ (2012).** Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res.*, **129**(3), 220-224.

**Dapkevicius A, Venskutonis R, Van Beek TA, Linssen JPH (1998).** Antioxidant activity of extracts obtained by different isolation procedures from some aromatic herbs grown in Lithuania. *J Sci Food Agr.*, **77**(1), 140–146.

**Davis P (1982).** *Flora of Turkey and the Aegean Islands*. Edinburgh University Press.

**Değim Z (2008).** Use of microparticulate systems to accelerate skin wound healing. *JDrug Target.*, **16**(6), 437–448.

**Denir S (2005).** Farklı *Salvia tomentosa* ekstraktlarının C6 Glioma Monolayer ve Sferoid hücre kültürü modelinde antitümör etkisinin belirlenmesi. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 60.

**Diegelmann RF, Evans MC (2004).** Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.*, **9**, 283–289.

**Dimaio V, Dimaio D (2001).** Blunt trauma wounds. In: Dimaio V & D Dimaio (Eds.) *Forensic Pathology*. Florida: CRC Press LLC, p. 92,116

**Duque GA, Descoteaux A (2014).** Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.*, **5**, 491.

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

**Eryiğit F (2006).** *Menthapulegium* L. ve *Salvia tomentosa* Miller bitkilerinin metanol özütlerrinin in vitro antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 60.

**Estévez M, Ramírez R, Ventanas S, Cava R (2007).** Sage and rosemary essential oils versus BHT for the inhibition of lipid oxidative reactions in liver pâté. *LWT - Food Sci Tech.*, **40**(1), 58–65.

**Farahpour MR, Mirzakhani N, Doostmohammadi J, Ebrahimzadeh M (2015).** Hydroethanolic *Pistacia atlantica* hulls extract improved wound healing process; evidence for mast cells infiltration, angiogenesis and RNA stability. *IntJ Surg.*, **17**,

88–98.

**Ferrara N (1999).** Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.*, **56**(3), 794–814.

**Flanagan M (2000).** The physiology of wound healing. *J Wound care*, **9**(6), 299–300.

**Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE (1993).** Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *The Lancet*, **341**(8852), 1103–1104.

**Goldman R (2004).** Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Advances in skin & wound care*, **17**(1), 24–35.

**Greenhalgh DG (1998).** The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol.*, **30**(9), 1019–1030.

**Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C (2000).** *PDR for Herbal Medicines*. New Jersey: Medical Economics Company.

**Guner A, Ozhatay N, Ekim T, Baser K (2000).** *Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Vol. 11)*. Edinburgh: Edinburgh University Press.

**Gül Satar NY, Cangül IT, Topal A, Kurt H, Ipek V, Onel GI (2017).** The effects of Tarantula cubensis venom on open wound healing in rats. *J Wound Care MA Healthcare Ltd.*, **26**, 66–71.

**Güzel S, Özay Y, Kumaş M, Uzun C, Özkorkmaz EG, Yıldırım Z, Ülger M, Güler G, Çelik A, Çamlıca Y, Kahraman A (2019).** Wound healing properties, antimicrobial and antioxidant activities of *Salvia kronenburgii* Rech. f. and *Salvia euphratica* Montbret, Aucher & Rech. f. var. *euphratica* on excision and incision wound models in diabetic rats. *Biomed Pharmacot.*, **111**(2018), 1260–1276.

**Hanna JR, Giacobelli JA (1997).** A review of wound healing and wound dressing products. *J Foot Ankle Surg.* **36**(1), 2–14.

**Harper D, Young A, McNaught CE (2014).** The physiology of wound healing.

*Surgery*, 32(9), 445–450.

**Hart J (2002).** Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds.. *J wound care*, 11(6), 205–209.

**Haznedaroglu MZ, Karabay NU, Zeybek U (2001).** Antibacterial activity of *Salvia tomentosa* essential oil. *Fitoterapia*, 72(7), 829–831.

**Holly SP, Larson MK, Parise LV (2000).** Multiple roles of integrins in cell motility. *Exp Cell Res.*, 261(1), 69–74.

**Hsu S, Thakar R, Li S (2007).** Haptotaxis of endothelial cell migration under flow. *Method Mol Med.*, 139, 237–250.

**Irmak F, Kurt Yazar S, Şirvan SS, Serin M, Özağar A, Karasoy Yeşilada A (2018).** Beneficial effects of *Salvia miltiorrhiza* in the healing of burn wounds: an experimental study in rats. *J Plast Hand Surg.*, 52(4), 229–233.

**K, Suda T (2004).** Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood*, 103(10), 3760–3765.

**Karaaslan D (1994).** *Salvia* Populasyonlarında farklı azot uygulamalarında drog verimi ve kemotaksononik araştırmalar. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

**Karimzadeh S, Farahpour MR (2017).** Topical application of *Salvia officinalis* hydroethanolic leaf extract improves wound healing process. *Indian J Exp Biol.*, 55(2), 98–106.

**Kasote DM, Katyare SS, Hegde M V, Bae H (2015).** Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci.*, 11(8), 982–991.

**Keshavarzi Z, Shakeri F, Barreto GE, Bibak B, Sathyapalan T, Sahebkar A (2019).** Medicinal plants in traumatic brain injury: Neuroprotective mechanisms revisited. *BioFactors*, 45(4), 517–535.

**Knight B (1996).** The pathology of wounds. In: Knight B (Ed.) *Forensic Pathology*. New York: Oxford University Press, pp. 133–171

**Kobayashi N, Nagai H, Yasuda Y, Kanazawa K (2004).** The early influence of albumin administration on protein metabolism and wound healing in burned rats. *Wound Rep Regen.*, **12**(1), 109–114.

**Krizbai IA, Bauer H, Amberger A, Hennig B, Szabó H, Fuchs R, Bauer HC (2000).** Growth factor-induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. *EU J Cell Biol.*, **79**(9), 594–600.

**Kumbhare MR, Guleha V, Sivakumar T (2012).** Estimation of total phenolic content, cytotoxicity and in-vitro antioxidant activity of stem bark of *Moringa oleifera*. *Asian Pac J Trop Dis.*, **2**(2), 144–150.

**Kurtoğlu A, Karataş A (2009).** Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: modern yara örtüleri. *Ankara Ecz Fak Derg.*, **38**(3), 211–232.

**Le A, Brown J (2012).** *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. St. Louis: Mosby, 6-10.

**Li S, Huang NF, Hsu S (2005).** Mechanotransduction in endothelial cell migration. *J Cell Biochem.*, **96**(6), 1110–1126.

**Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N (2010).** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacog Rev.*, **4**(8), 118–126.

**Mandal A (2006).** Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J wound care*, **15**(6), 254–257.

**Mañes S, Mira E, Gómez-Moutón C, Lacalle RA, Martínez AC (2000).** Cells on the move: A dialogue between polarization and motility. *IUBMB Life*, **49**(2), 89–96.

**Moore K, McCallion R, Searle RJ, Stacey MC, Harding KG (2006).** Prediction and monitoring the therapeutic response of chronic dermal wounds. *Int Wound J.*, **3**(2), 89–98.

**Mulder GD, Vande Berg JS (2002).** Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds: Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiat Med Assn.*, **92**(1), 34–37.

**Oike Y, Ito Y, Maekawa H, Morisada T, Kubota Y, Akao M, Urano T, Yasunaga**

**Ozkan G, Göktürk R, Kiralan M, Ramadan M (2018).** Fatty acids and tocopherols of Turkish *Salvia fruticose*, *Salvia tomentosa*, *Stachys aleurites* and *Stachys cretica* subsp Anatolica seed oils. *Rivista Italiana Delle Sostanze Grasse*, **95**(1), 17–21.

**Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M (2014).** Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care*, **3**(7), 445–464.

**Percival NJ (2002).** Classification of Wounds and their Management. *Surgery (Oxford)*, **20**(5), 114–117.

**Pintapagung T, Asawapattanakul T, Buasrithong N, Phunnanon M, Thaingkan W (2020).** Effect of oral administration of chia (*Salvia hispanica* L.) seed extract on wound healing property in diabetic mice. *Vet Integr Sci.*, **18**(3), 153–171.

**Polat O, Inanici M, Aksoy M (1997).** Yaralar. *Adli Tıp Ders Notları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, pp. 101–250

**Pounder D (2000).** Sharp injury. In: Siegel J, P Saukko, & G Knupfer (Eds.) *Encyclopedia of Forensic Sciences*. Amsterdam, The Netherlands: Academic Press, pp. 340–345

**Ramasastry SS (2005).** Acute wounds. *Clin Plast Surg.*, **32**(2), 195–208.

**Rathore VS, Balachandar K (2014).** Three-dimensional finite element simulation of gas tungsten arc welding for  $\beta$ -titanium alloy. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: J Engin Manufact.*, **228**(7), 730–735.

**Richardson M (2004).** Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nurs Times*, **100**, 50–53.

**Robson MC, Steed DL, Franz MG (2001).** Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Prob Surg.*, **38**(2), 72-140.

**Rubin R, Strayer D, Rubin E (Eds.) (2008).** *Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Lippincott Williams & Wilkins.

**Ruszczak Z, Schwartz RA (2000).** Modern aspects of wound healing: An update. *Dermatol Surg.*, **26**(3), 219–229.

**Salem FMA, Ibrahim HM (2010).** Dry fermented buffalo sausage with sage oil extract: Safety and quality. *Grasas Aceites*, **61**(1), 76–85.

**Salimikia I, Aryanpour M, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Ah A, Samadi N, Sabbaghziarani F, Gholami M, Hr ME (2016).** Phytochemical and Wound Healing Effects of Methanolic Extract of *Salvia multicaulis* Vahl. in Rat, **15**(57), 38-46.

**Sawmiller D, Li S, Shahaduzzaman M, Smith AJ, Obregon D, Giunta B, Borlongan CV, Sanberg PR, Tan J (2014).** Luteolin reduces Alzheimer's disease pathologies induced by traumatic brain injury. *Int J Mol Sci.s*, **15**(1), 895–904.

**Settle J, Burns In Mason J, Purdue B (2000).** *The Pathology of Trauma*. Arnold: Oxford University Press.

**Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S (2017).** Vasculitic and autoimmune wounds. *J Vasc Surg-Venous L.*, **5**(2), 280–292.

**Singer AJ, Clark RAF (1999).** Cutaneous Wound Healing (FH Epstein, Ed). *New Eng J Med.*, **341**(10), 738–746.

**Spann CT, Tutrone WD, Weinberg JM, Scheinfeld N, Ross B (2003).** Topical antibacterial agents for wound care: A primer. *Dermatol Surg.*, **29**(6), 620–626.

**Stashak T, Theoret C (2009).** *Equine Wound Management*. New York: Wiley&Sons.

**Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG (2007).** Soft Tissue Wounds and Principles of Healing. *Emerg Med Clin N Am.*, **25**(1), 1–22.

**Süntar I, Akkol EK, Enol FS, Keles H, Orhan IE. (2011).** Investigating wound healing, tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of the ethanol extracts of *Salvia cryptantha* and *Salvia cyanescens* using in vivo and in vitro experimental models. *Journal of Ethnopharmacology*, **135**(1), 71–77.

**Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Pu LQ, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Isner JM (1994).** Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Inves.*, **93**(2), 662–670.

**Tan N, Satana D, Sen B, Tan E, Altan HB, Demirci B, Uzun M (2016).** Antimycobacterial and antifungal activities of selected four *Salvia* species. *Rec Nat Prod.*, **10**(5), 593–603.

**Tel G, Öztürk M, Duru ME, Harmandar M, Topçu G (2010).** Chemical composition of the essential oil and hexane extract of *Salvia chionantha* and their antioxidant and anticholinesterase activities. *Food and Chem Toxicol.*, **48**(11), 3189–3193.

**Tepe B, Daferera D, Sokmen A, Sokmen M, Polissiou M (2005).** Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and various extracts of *Salvia tomentosa* Miller (Lamiaceae). *Food Chem.*, **90**(3), 333–340.

**Thomas S, Andrews A, Jones M, Church J (1999).** Maggots are useful in treating infected or necrotic wounds. *Brit Med J.*, **318**(7186), 807–808.

**Toy LW (2005).** Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J wound care*, **14**(1), 20–22.

**Tuadhar ET, Rao A (2010).** Plasma protein oxidation and total antioxidant power in premen- strual syndrome. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. **3**(3), 237-240

**Tuna U (2019).** Türkmen Dağının Kütahya İli Türkmen Şefliği Bölgesi Civarındaki Adaçayı (*Salvia tomentosa* L.) Bitkisinin Yayılış Durumu ve Biyokütlesinin Belirlenmesi. Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek

Lisans Tezi. 8.

**Ulukanli Z, Karabörklü S, Cenet M, Sagdic O, Ozturk I, Balcilar M (2013).** Essential oil composition, insecticidal and antibacterial activities of *Salvia tomentosa* Miller. *Med Chem Res*, **22**(2), 832–840.

**Witte MB, Barbul A (1997).** General principles of wound healing. General principles of wound healing. *Surg Clin N Am.*, **77**(3), 509–528.

**Wojdylo A, Oszmianski J, Czmerys R (2007).** Antioxidant phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chemistry*. **105**, 940-949.

**Yapucu Güneş Ü (2007).** Kronik Yaraların Değerlendirilmesi. *CÜ Hemşirelik YO Derg.*, **11**(3), 38–44.