

YARA İYİLEŞMESİ VE DİYABETİK YARA TEDAVİSİNDE KULLANILAN TIBBİ BİTKİLER

WOUND HEALING AND MEDICINAL PLANTS USED IN THE TREATMENT OF DIABETIC WOUNDS

Ahmet BERK¹, Alim Hüseyin DOKUMACI², Mustafa Bahadır KAYMAZ¹

¹İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya

²Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Diabetes mellitus insülin salgısında düşüş ve/veya insülinin etkisinde azalmaya bağlı ortaya çıkan, yüksek kan şekeri düzeyi ile karakterize metabolik bir hastalık olup çevresel, genetik ve yaşam biçimi gibi değişik faktörlerin katkısıyla meydana gelmektedir. Diyabet kontrol altına alınmadığı takdirde ilerleyici bir seyir izlemekte, buna bağlı olarak da morbidite ve mortalitede artışa yol açarak toplum ve birey açısından büyük sağlık sorunu oluşturmaktadır. Diyabetik nöropati, periferik vasküler hastalıklar ve anormal hücrel aktiviteler diyabetik yara iyileşmesini engelleyen temel faktörlerdir. Son yıllarda dünya genelinde, sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi ve çeşitli hastalıkların tedavisinde tıbbi bitkilerin kullanımı artış göstermektedir. Yara iyileşmesinin gecikmesi ve kronik yaralar diyabetin komplikasyonlarından olup günümüz tıbbının ciddi tedavi problemi ve ekonomik sorunları olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik yara tedavisi için mevcut yaklaşımlar ve geliştirilen yeni yöntemler kısmen etkili olmakta, bu nedenle kısa sürede iyileşme sağlayacak başka tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu derlemede yara iyileşmesi hakkında genel bilgiler derlenmiş olup, diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkilerle yapılan çalışmalar özetlenerek yeni çalışmalara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, diyabetik yara, yara iyileşmesi, tıbbi bitkiler

GİRİŞ

Yara iyileşmesi kompleks bir süreç olup, etiyolojisi ne olursa olsun genellikle hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon süreçlerini içeren dört temel fazdan oluşur (1).

Hemostaz: Vücutun kanamayı durdurmak amacıyla verdiği ilk ve hızlı tepki, hasarlı bölgedeki arteriyel kan akışını damar düz kaslarının sitoplazmik kalsiyum seviyesindeki artışı izleyen kasılma (vazokonstriksiyon) ile azaltmasıdır (2). Vazokonstriksiyonla kan akımının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi ve asidoz sonucunda salınan nitrik oksit (NO), adenosin ve diğer vazoaaktif metabolitler refleks vazodilatasyona ve

Makale Geliş Tarihi : 01.06.2015

Makale Kabul Tarihi: 17.11.2015

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterised by high blood level, occurred due to the low secretion of insulin and/or decrease in insulin effect. It happens with the contribution of different factors such as environment, genetic and life style. When diabetes is not taken under control, it runs a progressive course; therefore, causes a big health problem for the society and individuals, with the increase in the morbidity and mortality. Diabetic neuropathy, periferik vascular diseases and abnormal cellular activities are the main factors which prevent the healing of diabetic wounds. The use of medicinal plants has recently been increased throughout the world for the maintenance and improvement of health and for the treatment of various human conditions and diseases. Delayed wound healing and chronic wounds are the complications of diabetes mellitus and are the major therapeutic and economic issues in medicine today. Development of different methods that would yield a recovery in a short period of time merits attention by virtue of limited effectiveness of current approaches for treatment of diabetic wounds. In this review, we summarized general knowledge of wound healing and the current treatment approaches to diabetic wounds and previous works related to medicinal plants to contribute the future studies in this field.

Keywords: Diabetes, diabetic wound, wound healing, medicinal plants

arteriyel damarların gevşemesine neden olur. Buna eş zamanlı olarak mast hücrelerinden salınan histamin de vazodilatasyona katkıda bulunur ve vasküler permabilitenin artışıyla enflamatuar hücrelerin yara bölgesindeki ekstraselüler alana girişi kolaylaştırır. Bu durum yeni oluşan yaraların neden sıcak, kızamık ve şişkin olduğunu açıklamaktadır. Trombus oluşumu daha fazla kan kaybını önleyen bir dizi süreç meydana gelir. Bu süreçte rol alan trombositlerin trombus oluşumundaki rolünün yanında çeşitli büyüme faktörlerini salgıla-

Corresponding Author: Ecz. Ahmet BERK, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD, 44280, MALATYA, Tel:+90 0422 3410660, Cep: 0534 246 54 92, Faks: +90 422 3411217, E-mail adres: eczberk@gmail.com

ması yara iyileşme sürecinde önemli rol oynar. Bazı büyüme faktörleri ve fonksiyonları tablo I'de gösterilmiştir (3).

sağlanıncaya kadar devam eden süreçtir, ancak sürecin fazla uzaması doku hasarı ve proliferasyonun gecikmesine neden olarak kronik yara oluşumuna yol açar (4).

Tablo I. Bazı büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki yeri

Büyüme Faktörleri	Salındığı Yer	Fonksiyonu
TGF- α	Makrofaj Trombosit	Granülasyon dokusu oluşumu Fibroblast ve endotelial hücrelerin proliferasyonunun uyarılması
TGF- β	Trombosit Makrofaj Nötrofil Fibroblast	Kemotaksi Anjiyojenin uyarılması Fibroblast ve miyofibrillerin farklılaşması Kollojen matriks yapımı Yara kontraksiyonu Diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
VEGF	Trombosit Nötrofil Keratinosit	Neovaskülarizasyon ve anjiyojenin situmülasyonu
PDGF	Trombosit Endotel hücreleri Fibroblast Makrofaj	Kemotaksi Fibroblast proliferasyonu Kollojen depozisyonu
TNF- α	Trombosit	Kemotaksi NO salınımı Diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
Lökotrienler	Trombosit Lökosit	Kemotaksi Vasküler permabilite artışı Lökosit adezyonu
Tramboksan A ₂	Trombosit	Trombosit agregasyonu Vazokonstrüksiyon
İnterlökin - 1	Trombosit Endotelial hücre Lenfosit	Kemotaksi
Serotonin	Trombosit	Kemotaksi Vazokonstrüksiyon Trombosit agregasyonu Vasküler permabilite artışı

Kısaltmalar: PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü, TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü, TNF: Tümör nekroz faktör, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

İnflamasyon: Yara iyileşmesindeki bu fazın temel amacı enfeksiyonların önlenmesidir. Bu aşamada ilk yanıt 48 saat içinde yara dokusuna gelen nötrofillerin bakterileri ve yabancı partikülleri fagositozla veya salgıladığı toksik maddelerle etkisiz hale getirmesidir. Nötrofillerin aktivitesi sırasında serbest oksijen radikalleri (ROS) oluşur. Yaralanmayı takip eden 48-72 saatler arasında zirve konsantrasyona ulaşan makrofajlar büyük, fagositoz özelliği olan hücrelerdir. Makrofajlar aynı zamanda dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi yangısal cevabı düzenleyen, anjiyojen ve granülasyon dokusu oluşumunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin kaynağı olması yönüyle son derece önemli hücrelerdir.

72 saat sonra yara bölgesine gelen lenfositler ekstraselüler matriks sentezi ve kollojen yapılıncasında rol oynar. Çeşitli hücre tiplerinin yara iyileşmesindeki yeri tablo II'de özetlenmiştir. İnflamasyon fazı, aşırı debris ve bakterilerin yok edilip yara temizliği

Proliferasyon: Bu kompleks süreç anjiyojen, granülasyon dokusu oluşumu, kollojen depozisyonu, epitelizeasyon ve yara kapanması aşamalarından oluşur. Trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin önemli rol oynadığı anjiyojen aşamasında zengin kapiler damar ağı oluşumu gerçekleşir. Hipoksiye yanıt olarak salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinler neovaskülarizasyonu uyarır, trombositlerden salınan büyüme faktörleri; özellikle dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) fibroblastların proliferasyonunu uyarır. Yara dokusunun fibroblastlarca zengin hale gelmesiyle fibronektin ve kollojen üretimi gerçekleşir. Miyofibroblast haline dönüşen fibroblastlar kendini çevreleyen proteinler, fibronektin ve kollojenlerle birleşip yara kapanmasına yardımcı olur. Epitel hücreleri, yaralanmanın başından itibaren hasarlı yüzeyinin tamamı kapanıncaya kadar yara kenarından göç ederek alt kısımdaki matriksle birleşir. Yaralanmadan 7 gün sonra yara kontraksiyonu

Tablo II. Yara iyileşmesinde bazı hücrelerin rolü

Hücre Tipi	Aktivite Zamanı	Fonkiyon
Trombosit	Saniyeler içinde	Trombus oluşumu Koagülasyon sürecinin aktivasyonu İnflamatuar medyatörlerin salınımı
Fibroblast	120 saat	Granülasyon dokusu oluşumu Kollojen sentezi Ekstraselüler matris komponentlerinin üretimi Proteaz ve inflammatuar medyatörlerin salınımı
Nötrofiller	24 saatte pik seviyesine ulaşır	Yara debrimanı Bakterilerin fagositozu Protolitik enzimlerin salınımı ROS üretimi Vasküler permabilite artışı
Lenfositler	72-120 saat	Kollojen depozisyonu Proliferasyon fazının düzenlenmesi

görülmeye başlanır ki bu aşamada miyofibroblastlar önemli rol oynar. Aktin ve miyozinlerin etkileşimi dokunun iyileşmesi için gerekli olan hücreleri o bölgeye doğru çeker. Yaklaşık 0.75mm/gün hızında gerçekleşen kontraksiyon sürecine yaranın şekli başta olmak üzere birçok faktör etki eder. Doğrusal yaralar daha hızlı kapanırken dairesel yaralarda bu süreç daha uzundur (5,6,7).

Matürasyon: Son faz olan ve 2 yıla kadar sürebilen bu aşama yara dokusunun olgunlaşması ve normal epitelin oluşumu gerçekleşir. Kollojen ve diğer proteinlerin sentezi ve degradasyonu ile devam eden bu sürecin sonunda yaralanmamış normal dokuya benzer bir yapı oluşur, ancak asla eski doku gibi olamaz. Orijinal gerilme gücünün %50'sine üç haftada ulaşılırken uzun dönemde ancak %80'ine ulaşılır (3).

Yara İyileşmesine Etki Eden Bazı Faktörler

Yara iyileşme sürecini çeşitli faktörlerin olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bunlar; malnutrisyon, enfeksiyonlar, hipoksi, immunosupresyon, yaşlanma ve kronik hastalıklar olarak özetlenebilir. Yara tedavisinde dengeli beslenme, enfeksiyonların önlenmesi, hiperbarik oksijen tedavisi gibi yöntemlerle yara dokusunun oksijen almasının sağlanması faydalı bulunmuştur. Ayrıca 250'den fazla çeşidi bulunan yara örtülerinin kullanımıyla yara dokusundaki fazla eksudanın emiliminin ve nemli bir ortam sağlanmasının iyileşme sürecine katkı sağladığı bildirilmiştir (4).

Diabetes mellitus (DM) ve Yara İyileşmesi

DM insülin salgılanmasındaki düşme ve/veya insülinin etkisinde azalma ile ortaya çıkan, yüksek kan şekeri düzeyi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Çevresel, genetik ve yaşam biçimi gibi değişik faktörlerin de DM oluşumuna katkısı bildirilmektedir (8). İlerleyici bir hastalık olan DM, kontrol altına alınmadığı takdirde ciddi komplikasyonlarla birlikte morbidite ve mortalite artışına yol açarak toplum ve birey açısından büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir (9).

Çeşitli aşamalarda yara iyileşme sürecini engelleyen birçok faktör, gecikmiş yara iyileşmesi ve buna bağlı mortalite ve morbiditede artışa yol açar (4). DM'un yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri tam olarak açık-

lanamamakla birlikte, yüksek kan şekeri düzeyinin; hücre proliferasyonu ve kollojen yapımını engellemesi, fibroblast oluşumu ve büyüme faktörlerini azaltması, yara dokusu hücrelerindeki apoptozisi arttırması, anjiyojenez, granülasyon dokusu oluşumu, kemotaksi ve fagositozu azaltmasına bağlı olarak enfeksiyon oluşumunu arttırması gibi etkileriyle bu durumun altında yatan temel neden olduğu düşünülmektedir (10). Diyabetik yaraların en sık karşılaşılan formu olan diyabetik ayak ülseri için farkı sınıflandırmalar yapılmıştır. Tablo III'te özetlenen Meggitt-Wagner sınıflaması tedaviye yön veren yaygın sınıflandırma şekli olarak kullanılmaktadır (11).

Tablo III. Meggitt-Wagner sınıflaması

Evre	Ülserin Şekli
0	Herhangi bir lezyon yok (riskli ayak)
1	Yüzeysel ülser
2	Sübkütan dokuya invaze (osteomyelit veya apse yok)
3	Derin ülser (osteomyelit veya apse formu ile)
4	Lokalize gangren (parmak veya ayak ön kısmı)
5	Generalize gangren

Tıbbi Bitkilerin Yara Tedavisindeki Yeri

Tıbbi bitkilerin; sağlıklı bir yaşam, çeşitli hastalıkların tedavisi ve bakımı gibi amaçlarla kullanımı son yıllarda dünya genelinde hızlı bir artış göstermiştir. Dünya nüfusunun %60'ı ve gelişmekte olan ülkelerin %60-90'ı birinci basamak sağlık hizmetlerinde geleneksel tıbbi bitkileri kullanmaktadır (12). Bununla birlikte geleneksel tıpta kullanılan her üç ilahtan biri yara ve cilt hastalıklarında kullanılırken sentetik ilaçların sadece %1-3'ü bu hastalıklarda kullanılmaktadır (13). Tüm bunlar yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkilerin sentetik ilaçların terapötik alternatifi olma potansiyeli taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu derlemede; diyabetik yara tedavisinde kullanılan bitkilerle yapılan çalışmaların

sonuçları değerlendirilmiştir.

Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerine Yapılan Araştırmalar

Kullanılmakta olan geleneksel halk ilaçlarının araştırılması bunların modern tıbbın hizmetine sunulması açısından önem taşır. Diyabetik yara tedavisi için de halk ilaçları üzerine yapılan birçok çalışma mevcuttur. *Acalypha langiana* yapraklarının sulu özütü geleneksel Meksika tıbbında yara temizliğinde ve doğum sonrası kanamalarda vajinayı yıkamak amacıyla kullanılmaktadır (14). Gutierrez ve arkadaşları geleneksel tıpta kullanılan bu bitkinin sulu ekstresinin yara iyileştirici etkisini diyabetik yara modeli üzerinde incelemek amacıyla bu ekstrenin farklı konsantrasyonlarını (sırasıyla % 0.05, %0.1, %0.2, %0.4 ve %0.5) topikal olarak ratlara 7 gün boyunca uygulamış, doza bağımlı olarak yara kontraksiyonunun ve gerilme gücünün arttığını, konjesyon ve ödem oluşumunun azaldığını ve doku rejenerasyonunun hızlandığını rapor etmişlerdir (15).

Liliaceae familyasına ait *Aloe vera* (sarı sabır) bitkisinin yara iyileştirici özelliği bilinmekte ve bu amaçla binlerce yıldır kullanılmaktadır (16,17). Atiba ve arkadaşları tip II diyabetik rat modelleri üzerinde yaptıkları çalışmada oral *Aloe vera* uygulamasının diyabetik yara üzerindeki etkilerini incelemiş, bu uygulamanın inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjiyojeniz, ekstraselüler matriks depozisyonu ve epitelizasyonu arttırdığını ve yara kontraksiyonunu hızlandırdığını, ayrıca TGFβ-1 ile VEGF protein-pozitif hücrelerini arttırdığını rapor etmişlerdir (18). Başka bir çalışmada oral ve topikal *Aloe vera* uygulamasının da yara üzerindeki pozitif etkileri diyabetik rat modelleri üzerinde gösterilmiştir (19).

Ürdün halk tababetinde yara tedavisi için kullanılan *Rosmarinus officinalis* (biberiye) bitkisinin toprak üstü kısımlarının sulu ekstresi ve esansiyel yağları kullanılarak diyabetik BALB/c farelerde bitkinin yara iyileştirici etkisi incelenmiştir. 15 gün süren çalışmada hem sulu ekstreye, hem de esansiyel yağlarla tedavi olan gruplarda inflamasyonun azaldığı, yara kontraksiyonu, reepitelizasyon, granülasyon doku oluşumu, anjiyojeniz ve kollejen depozisyonunun arttığı kaydedilmiş, esansiyel yağların tedavi edici etkisinin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bitkinin güçlü antimikrobiyal, antienflamatuvar ve antioksidan özelliğinin tedavi edici etkisinin altındaki başlıca etmenler olabileceği düşünülmüştür (20).

Halk ilacı olarak yara tedavisinde kullanılan *Martynia annua* bitkisinin etkilerini diyabetik ratlar üzerinde incelemek amacıyla bitkinin yaprakları kolon kromatografisiyle iki farklı konsantrasyonda luteolin (%0.2 ve %0.5 w/w) ve flavonoid fraksiyonlarına ayrılarak merhem formülasyonuna dönüştürülmüş ve 18 gün boyunca yaraya topikal olarak uygulanmıştır. Referans ürün olarak povidon iyot merheminin (USP) kullanıldığı çalışmada yara kontraksiyonunun flavonoid ve luteolin (%0.5) gruplarında anlamlı düzeyde yükseldiği gözlenmiş, histopatolojik bulgular yine aynı gruplarda anjiyojeniz sürecinin daha iyi ilerlediğini ortaya koymuş ve bitkinin serbest radikal yakalayıcı özelliğinin bu etkilerin altındaki temel neden olabileceği ileri sürülmüştür (21).

Cucurbitaceae familyasından *Momordica charantia* (kudret narı), sebze olarak tüketilmesinin yanı sıra; mide ağrısı, soğuk algınlığı, ateş, romatizma, gut hastalığı gibi durumların tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bir bitkidir (22). Teoh ve arkadaşları bu bitkinin yara iyileştirici etkisini diyabetik ve diyabetik olmayan rat modellerinde (36 diyabetik ve 36 diyabetik olmayan Spraque-Dawley cinsi rat üzerinde) incelemiştir. 18'er hayvandan oluşan gruplar tedavi alan ve almayan gruplar olarak ayrılmış, bitki ekstresi topikal olarak tedavi gruplarına uygulanıp 1, 5 ve 10. günlerdeki yara kapanma oranı, yara dokusundaki total protein içeriği ve histolojik bulgular değerlendirilmiştir. Tedavi alan gruplarda yara kapanma hızının daha yüksek, yara dokusundaki protein içeriğinin daha zengin ve histolojik bulgular açısından daha iyi olduğu gözlenmiş, ayrıca tedavi alan diyabetik grubun bulgularının tedavi almayan gruptan daha iyi olduğu da gösterilmiştir. Bitki ekstresinin yara dokusunda protein içeriğini zenginleştirilmesi hücre migrasyonu ve proliferasyonunu arttırdığını düşündürmüştü, ancak bunun hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği anlaşılamamıştır (23).

Çin halk tababetinde, bağırsak rahatsızlıkları, kanamalar ve çeşitli parazitlere karşı *Punicaceae* familyasına ait *Punica granatum* (nar) kabuğu yıllardır kullanılmaktadır (24). Yara iyileştirici ve dokulardaki hidroksiprolin düzeyini artırıcı etkisi olduğu bilinen nar kabuğunun bu etkisinin zengin polifenol içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (25). Huan ve arkadaşları etanol ekstraksiyonu ile nar kabuğundan elde ettikleri polifenolik içerikten jel hazırlayarak kütanoz yara tedavisi için allokstanla indüklenen diyabetik ratlarda bu jeli topikal olarak test etmişlerdir. Bu çalışmada dokudaki nitrik oksit (NO), hidroksiprolin nitrik oksit sentaz (NOS), TGF-β1, VEGF ve EGF parametreleri incelenmiştir ve bu parametrelerin ekspresyonunun artması topikal jel uygulamasının diyabetik yara tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Yara kapanma hızının tedavi alan grupta arttığı görülmüş, ayrıca histolojik bulgular topikal tedavinin fibroblast infiltrasyonu, kollojen rejenerasyonu, vaskülarizasyon ve yara bölgesindeki epitelizasyonu hızlandırdığını ortaya koymuştur (26).

Her ne kadar halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin bilimsel temelinin olduğu çoğu zaman ispatlansa da bunun tersini gösteren örnekler de mevcuttur. Şöyle ki; Barbados'da halk ilacı olarak yara iyileştirmede kullanılan *Justicia secunda* bitkisinin diyabetik yara tedavisini antimikrobiyal aktivitesi ile katkı sağlayabileceğini düşünen Carrington ve arkadaşları bitkinin metanol ve aseton ekstresini değişik konsantrasyonlarda (200, 100, 10 ve 1mg/ml) hazırlayarak Kirby-Bauer yöntemiyle in vitro antimikrobiyal aktivite testi yapmışlardır. Pozitif kontrol olarak siprofloksasin, negatif kontrol olarak dimetil sülfoksit, bakteri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Enterococcus faecalis*'in klinik suşunun kullanıldığı çalışmada bitki ekstresinin her üç bakteriye karşı antimikrobiyal aktivite göstermediği belirlenmiş ve elde edilen veriler bitkinin geleneksel kullanımını desteklememiştir (27).

Annona squamosa L. meyvesinden dolayı gıda olarak tüketilen bir bitki olmasının yanı sıra çeşitli tıbbi etkile-

re sahiptir, ancak bitkinin yara iyileştirici özelliği hakkında veri bulunmamaktadır. Ponrasu ve arkadaşları bitkinin yara iyileştirici etkisini araştırmak amacıyla bitki yapraklarının etanolü ekstresini streptozotosin-nikotinamid ile indüklenen diyabetik ratlara topikal olarak uygulamış, kontrol grubuyla yapılan karşılaştırma; topikal tedavinin epitelizasyon ve yara kontraksiyonunu arttırarak iyileşme sürecini hızlandırdığı; yara dokusundaki DNA, protein ve kollojen miktarındaki artışın hücre proliferasyonu ve kollojen sentezininin artışına işaret ettiğini belirlemiş ve histolojik inceleme ile bu bulgular desteklenmiştir. Sonuçlar bitkinin diyabetik yara tedavisinde umut vaat ettiğini göstermiştir (28).

Brezilya'da yapılan bir çalışmada *Caesalpinaceae* familyasına ait *Cenostigma macrophyllum* Tul. adlı bitkinin yara iyileştirici etkisi araştırılmış; diyabetik ratlar kontrol (C), tedavi almayan diyabetik (D) ve tedavi alan diyabetik (DPL) olmak üzere üç gruba ayrılmış ve her grup 7, 14 ve 28. günlerdeki parametreleri incelemek amacıyla üçerli alt gruplara bölünmüştür. Bitki tohumları heksan ile ekstre edilerek elde edilen yağla sulu emülsiyon hazırlanmış ve günde bir kez 0,5mL topikal olarak uygulanmıştır. 7. günde tedavi alan grupta diğer gruplara kıyasla inflamatuvar hücre yüzdesinin azaldığı, fibroblastların arttığı, aynı grubun 14. günde NO düzeyinin diğer iki gruptan yüksek olduğu, yara alanındaki azalma açısından 7. ve 14. günlerde C-D ve D-DPL grupları arasında anlamlı fark olduğu (ilkinde C ikincisinde DLP lehine) rapor edilmiş ve bitkinin diyabetik yara tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür (29).

Antioksidan Bitkilerin Diyabetik Yara Üzerine Etkileri

Diyabet, immün sistem bozukluğu ve yaşlanma gibi durumların antioksidan seviyesinde azalmaya ve oksidatif stresin artmasına yol açarak ekzisyon kutanoz yaraların iyileşmesini geciktirdiği hayvan modellerinde gösterilmiştir (30). C vitamini ROS süpürücü, lipid, DNA ve protein oksidasyonunu önleyen önemli bir antioksidandır (31). Kritik diyabetli hastalarda C vitamininin plazma düzeyinin diyabetik olmayan hastalara oranla düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32). Lee ve arkadaşları C vitaminini Pluronic F127 ile karıştırarak oluşturdukları antioksidan jelin yara iyileştirici etkisini normal ve diyabetik ratlar üzerinde denemiş; bu jelin yara iyileşmesini antiapoptotik ve antioksidan mekanizma ile hızlandırdığını kaydetmişlerdir. Pluronic F127'nin yara örtüsü olarak kullanıldığı bilinmektedir, ayrıca pluronic miselleri ilaç moleküllerini çevresel etmenlerden koruyarak metabolik stabilite sağladığı için iyi bir ilaç taşıyıcı sistemidir (33). C vitamini ve karotenoid içeren limon, greylif ve portakal kabuğu ekstresinin oral uygulamasının diyabetik yara iyileşmesinde etkili olabileceğini düşünen Ahmad ve arkadaşları streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratları farklı gruplara ayırarak her üç bitki kabuğu ekstresinden günlük 400mg/kg olarak 12 gün boyunca uygulamışlardır. Kan şekeri, vücut ağırlığı ve yara kapanma oranı 3 günlük peridolarla ölçülüp deney sonunda yara dokusu alınarak hidrokspolin ve total protein düzeyi ölçülmüştür. Oral uygulanan her üç bitki

ekstresinde de olumlu sonuçlar alınmış, bitki ekstresindeki vitamin, antioksidan ve flavonoid içeriğinin muhtemel etkiden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (34). *Eleusine coracana* (parmak darısı) bitkisinden elde edilen darımın antioksidan etkisinden dolayı diyabetik yara tedavisinde etkili olabileceğini düşünen Rajasekaran ve arkadaşları ratları kontrol, diyabetik ve tedavi alan diyabetik olmak üzere üç gruba ayırmış, tedavi alan diyabetik ratların diyetine 50g/100g oranında parmak darısı katmışlardır. Yaptıkları çalışmada kontrol ve tedavi alan gruplarda diyabetik gruba oranla yara iyileşme süresinin kısaldığı, kontraksiyonun arttığı gözlenmiş, parmak darısıyla beslenmenin bozulmuş NGF düzeyini normale çevirdiği, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon gibi antioksidan parametrelerin düzeyini arttırdığı rapor edilmiştir. Histolojik bulgular epitelizasyon, kollojen sentezi, fibroblast ve mast hücreleri aktivasyonunun arttığını ortaya koymuştur. Ayrıca uygulanan diyetin plazma glukoz düzeyinde azalma sağladığı belirtilmiştir (35).

Bitkisel Karışımlar ve Sinerjistik Etki

Son yıllarda bitkilerde bulunan aktif bileşiklerin sinerjistik etki gösterip göstermediği tartışılmakta olup, bu tartışmayı aydınlatabilecek doğrultuda farklı bitki karışımlarının meydana getireceği etkinlik araştırılmaktadır. *Astragali radix* (AR) ve *Rehmanniae radix* (RR) geleneksel Çin tıbbında diyabet ve komplikasyonlarına karşı yaygın biçimde kullanılan bitkilerdir. Lau ve arkadaşları tip II diyabetik ayak ülseri modelinde ratlar üzerinde AR - RR (2:1) karışımı (NF3) ile AR ve RR'nin yalnız başlarına etkilerini karşılaştırmış; AR ve RR tek başına yara iyileşmesinde etkili bulunmazken, bunların karışımının etkili olduğunu göstermiş ve bitkisel formülasyondaki sinerjistik etkiyi ortaya koymuşlardır (36). Daha sonra NF3 ile yapılan kontrollü, randomize, çift kör çalışmada 16 diyabetli hasta iki gruba ayrılmış, gruplardan biri plasebo, diğeri NF3 tedavisi almış, 6 hafta süren tedavide diyabetik ülser iyileşmesi ve nöropati açısından sensörel değişiklikler değerlendirilmiş, ayrıca moleküler mekanizmanın aydınlatılabilmesi için (TNF)- α ve RNA microarray ölçümleri yapılmıştır. Hem yara iyileşmesi hem de nöropatik durum açısından tedavi alan grup daha iyi bulunmuş, aynı grupta microarray ölçümleri fibroblast rejenerasyonu, antienflamatuvar aktivite ve anjiyojenez ile ilişkili gen ekspresyonunun arttığını göstermiştir (37).

Curcuma longa'nın ve septilinin hayvan modellerinde yara iyileşmesini hızlandırdığı ayrıca kollojen liflerin erken sentezlenmesini sağladığı gözlenmiştir (38,39). Viswanathan ve arkadaşları diyabetik ayak ülseri ile ilgili yaptıkları bir faz III çalışmasında 40 hastayı iki gruba ayırmış ve 1. gruba gümüş sülfadiazin içeren krem tedavisi uygularken diğer gruba bitkisel karışımla hazırlanan kremi uygulamıştır. Her iki grup yara iyileşme süresi ve alanı açısından karşılaştırılmıştır. Bitkisel karışımın içeriğinde yer alan *Glycyrrhiza glabra* (meyan), *Musa paradisiaca* (muz), *Curcuma longa* (zerdeçal), *Pandanus odoratissimus*, *Aloe vera* (sarı sabır), ve *Cocos nucifera* (hindistan cevizi) bitkilerinin yağ içeriğinin antienflamatuvar ve antimikrobial etki gösterdiği, *Glycyrrhiza glabra*'nın insizyon yara model-

lerinde yaranın gerilme gücünü arttırdığı ancak granülasyon faz iyileşmesini modifiye etmediği gözlenmiştir. Bitkisel kremin sahip olduğu içerik sayesinde diyabetik ayak ülseri tedavisinde günlük kullanımının fayda sağlayabileceği düşünülmüş ve her iki gruba 5 ay süreyle uygulanan tedavi sonunda, yara iyileşme süresi ve alanı açısından grupların benzer sonuçlar gösterdiği (iki grupta da ortalama iyileşme süresi 43 gün) kaydedilmiş ve bitkisel formülasyonun diyabetik ayak ülseri tedavisinde gümüş sülfadiazin kreminde alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca tedavi boyunca bitkisel formülasyonla ilgili herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir, bununla birlikte bu çalışmayı sınırlayan faktörler ise çalışmanın çift kör olması, küçük bir grupta yapılmış olması ve bitkisel kremin uzun dönem kullanımında meydana gelebilecek yan etkiler veya yararlı etkilerin araştırılmaması şeklinde sayılabilir. Yara ve yanık tedavisinde yıllardır kullanılan *Aloe vera*'nın içerdiği C vitamini, çinko, esansiyel yağ asitleri ve amino asitler sayesinde yara iyileşme fazlarına çeşitli aşamalarda katkı sağladığı bilinmektedir (40,41,42).

Tıbbi Bitkilerden Ticari Preparat Hazırlamak İçin Yapılan Bazı Çalışmalar

Bazı tıbbi bitkilerin ticari preparat haline dönüştürülebilmesi amacıyla birçok çalışma yürütülmektedir. Diyabetik yara tedavisi için de bunun örnekleri mevcuttur. Diyabetik yara üzerine *Centella asiatica* (gotu kola) ekstresinin etkisini incelemek amacıyla yapılan kontrollü bir çalışmada, ilk gruba 50 mg asiatiokozid içeren kapsül, diğer gruba plasebo uygulanmış; 7, 14 ve 21. günlerdeki genel semptomlar, yara dokusu, yaranın genişlik ve derinliği incelenmiştir. Tedavi alan grubun plaseboya kıyasla daha iyi yara kontraksiyonu sergilediği, granülasyon doku oluşumunun plasebodan daha iyi olduğu gözlemlenmiş ve her iki grupta da ciddi advers etki belirlenmemiştir (43).

Melilotus officinalis (kokulu yonca) bitki ekstresini içeren ANGIPARS™ adlı ticari preparat ile 6 hafta süren randomize çift körlü klinik çalışmada, diyabetik ayak ülseri olan hastalar konvansiyonel tedaviye ilave olarak oral ve oral+topikal ANGIPARS™ tedavisi (oral; günde iki kez 100mg, topikal; %3'lük jel) almıştır. Granülasyon doku oluşumu, epitelizasyon ve yara yüzeyi alanı gibi parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmada her iki grupta da sadece konvansiyonel tedavi alan gruba oranla anlamlı düzeyde yara iyileşmesi gözlenirken; oral tedaviye topikal tedavinin eklenmesinin iyileşme oranında anlamlı düzeyde değişme sağlamadığı kaydedilmiştir (44). İran'da yapılan bir faz IV çalışmasında 50 yaş üstü 75 diyabetik ayak ülserli hastaya 45 gün boyunca oral ve topikal ANGIPARS™ (oral; günde iki kez 100mg, topikal; %3'lük jel) tedavi uygulanıp ilacın etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Tedavi süresince toksik etki rapor edilmezken, ülserli bölgenin tedavi başlangıcındaki alana oranla küçüldüğü kaydedilmiş, ancak bu çalışmada kontrol grubu kullanılmamıştır (45).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yara iyileşmesi kompleks bir süreç olup hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon süreçlerini

içeren dört temel fazdan oluşur (1). Bu süreç diyabette çeşitli aşamalarda bozulduğundan kronik yaralar meydana gelir (11). Tek başına hiçbir tedavi yöntemi tamamen etkili olmadığından diyabetik yara tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Diyabetik yaraların sıradan yara olmadığı bilinmeli, hekim tarafından muayene edilerek kişiye özgü en uygun tedavi yöntemi belirlenip düzenli olarak takibi yapılmalıdır. Bu bakımdan hipergliseminin kontrol altına alınması, enfeksiyonların önlenmesi, yara bölgesinin nemli ve temiz kalması, yara üzerindeki basıncın azaltılması ve yeterli oksijen almasının sağlanması, yara debrimanı ve bakımı, yara örtüsü kullanımı, dengeli beslenme ve yara iyileştirici ürünlerin kullanımı süreçte olumlu katkı sağlayacaktır. Yara iyileşme sürecinin farklı aşamalarına etki eden maddelerin birlikte kullanımı daha etkili bir tedavi sağlayabilir, nitekim NF3 buna güzel bir örnektir. Etkili kombine tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için diyabetik yara fizyolojisinin ve tedavide kullanılan moleküllerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasının son derece önemli olduğunu düşünüyoruz.

Tıbbi bitkilerin yara iyileştirici etkisinden dolayı yaygın olarak kullanıldığı bilinmekte ve geleneksel tedavide kullanılan bitkilerin çok az yan etki ile tedavi edici etkinlik göstermeleri onları bu alanda kullanılmaya aday yapmaktadır. Geleneksel tıpta kullanılan bitkisel tedavi yöntemlerinin bilimsel temeli olup olmadığının araştırılması, şayet varsa kullanılan ürünlerin eczacılık teknolojisiyle buluşturulup daha etkili formülasyonların geliştirilmesinin bilim dünyasına ve insanlığa önemli kazanımlar sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 125-134.
2. Khalil RA, Van Breemen C. Mechanisms of calcium mobilization and homeostasis in vascular smooth muscle and their relevance to hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (ed). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York 1995; pp 523-540.
3. Harper D, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* 2014; 32: 445-450.
4. Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* 2011; 29: 475-479.
5. Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular* 2012; 20: 210-216.
6. Mayrand D, Laforce-Lavoie A, Larochelle S, et al. Angiogenic properties of myofibroblasts isolated from normal human skin wounds. *Angiogenesis* 2012; 15: 199-212.
7. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818-829.
8. Şahin E, Öncel M. Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. *Eur J Basic Med Sci* 2014; 4: 66-73.
9. Huang H, Cui W, Qiu W, et al. Impaired wound healing results from the dysfunction of the Akt/mTOR pathway in diabetic rats. *Journal of*

- Dermatological Science 2015; 79: 241-251.
10. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 594-608.
 11. Wagner FW. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2: 64-122.
 12. Kunwar PM, Bussmann RW. Ethnobotany in the Nepal Himalaya. *J Ethnobiol Ethnomed* 2008; 4: 24-29.
 13. Mantle D, Gok MA, Lennard TW. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin orders. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001; 20: 89-103.
 14. Argueta AV, Cano LMA, Rodarte ME. Atlas de las plantas de la medicina tradicional Mexicana. Instituto Nacional Indigenista 1994; 2: 750.
 15. Perez Gutierrez RM, Vargas SR. Evaluation of the wound healing properties of *Acalypha langiana* in diabetic rats. *Fitoterapia* 2006; 77: 286-289.
 16. Choi SW, Son BW, Son YS, et al. The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from *Aloe vera*. *Br. J. Dermatol* 2001; 145: 535-545.
 17. Vogler BK. *Aloe vera*: a systemic review of its clinical effectiveness. *Br. J. Gen. Pract* 1999; 49: 823-828.
 18. Atiba A, Ueno H, Uzuka Y. The effect of *aloe vera* oral administration on cutaneous wound healing in type 2 diabetic rats. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 583-9.
 19. Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influence of *aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 59: 195-201.
 20. Abu-Al-Basal MA. Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 131: 443-450.
 21. Lodhi S, Singhai AK. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 253-259.
 22. Gurbuz I, Akyuz C, Yesilada E, et al. Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruit on various ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 77-82.
 23. Teoh SL, Latiff AA, Das S. The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 815-822.
 24. Tang PC, Rao SR, Tang YM. Advance of the extraction of pomegranate peel polyphenol and its activity. *J Xihua Univ (Nat Sci Edi) (Chin)* 2011; 30: 98-102.
 25. Murthy KN, Reddy VK, Veigas JM, et al. Study on wound healing activity of *Punica granatum* peel. *J Med Food* 2004; 7: 256-259.
 26. Huan Y, Ke-jun P, Qiu-lin W, et al. Effect of pomegranate peel polyphenol gel on cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic rats. *Chin Med J* 2013; 126: 1700-1706.
 27. Carrington S, Cohall DH, Gossell-Williams M, et al. The antimicrobial screening of a Barbadian medicinal plant with indications for use in the treatment of diabetic wound infections. *West Indian Med J.* 2012; 61: 861-864.
 28. Ponrasu T, Suguna L. Efficacy of *Annona squamosa* on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Wound J* 2012; 9: 613-623.
 29. Coelho NP, Nogueira VC, Cardoso MA, et al. *Cenostigma macrophyllum* Tul. on the healing of skin wounds in rats with Diabetes mellitus. *Acta Cir Bras* 2013; 28: 595-600.
 30. Rasik AM, Shukla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 257-263.
 31. Riccioni G, Buccioni T, Mancini B, et al. The role of the antioxidant vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 25-32.
 32. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 760-765.
 33. Lee YH, Chang JJ, Chien CT, et al. Antioxidant Sol-Gel Improves Cutaneous Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Exp Diabetes Res* 2012; 7: 504-693.
 34. Ahmad M, Ansari MN, Alam A, et al. Oral dose of citrus peel extracts promotes wound repair in diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 2013; 16: 1086-1094.
 35. Rajasekaran NS, Nithya M, Rose C, et al. The effect of finger millet feeding on the early responses during the process of wound healing in diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689: 190-201.
 36. Lau KM, Lai KK, Liu CL, et al. Synergistic interaction between *Astragali Radix* and *Rehmanniae Radix* in a Chinese herbal formula to promote diabetic wound healing. *J Ethnopharmacol* 2012; 141: 250-256.
 37. Ko CH, Yi S, Ozaki R, et al. Healing effect of a two-herb recipe (NF3) on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes* 2014; 6: 323-334.
 38. Udupa SL, Rao SG, Kulkarni DR. Wound healing profile of septicin. *Indian J Physiol Pharmacol* 1989; 33: 1-5.
 39. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 167-177.
 40. Kumar AS, Singh HP, Prakash P, et al. Efficacy of some indigenous drugs in tissue repairs in buffaloes. *Indian Vet J* 1993; 70: 42-44.
 41. Jia Y, Zhao G, Jia J. Preliminary evaluation: The effects of *Aloe ferox* Miller and *Aloe arborescens* Miller on wound healing. *J Ethnopharmacol* 2008; 120: 181-189.
 42. Viswanathan V, Kesavan R, Kavitha KV et al. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. *Indian J Med Res* 2011; 134: 168-173.

43. Paocharoen V. The efficacy and side effects of oral Centella asiatica extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. J Med Assoc Thai 2010; 93(7): 166-170.
44. Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, et al. Clinical application of oral form of ANGIPARS™ and in combination with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Daru 2008; 16 : 41-48.
45. Ebrahimi M, Bakhshayeshi S, Heshmat R, et al. Post marketing surveillance on safety and effectiveness of ANGIPARS in treatment of diabetic foot ulcers. Daru 2009; 17: 46-50.

