

Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler

Ebru GÖKALP ÖZKORKMAZ Yusuf ÖZAY
Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, KIRŞEHİR

* Sorumlu Yazar
e-posta: ekorkma@ahievran.edu.tr

Özet

Eski çağlardan beri bitkiler yiyecek kaynağı, sağlığın iyileştirilmesi ve düşmanların uzaklaştırılması bakımından insan hayatında önemli yer tutmuştur. Yapılan araştırmalar hasta bakımı ve yara iyileşmesinde büyük ölçüde bitkilerden faydalandığını doğrulamaktadır. Yara doku devamlılığının bozulması, dokuların kesintiye uğraması veya tahribatı olarak tanımlanabilir.

Abstract

Since old times plants had taken an important place in human life for source of food, healing of health and disposing one's opponents. Researches made confirms that in caring of patients and healing of wounds plants are mainly benefitted. Wound is described as discontinuity of tissues, deduction or destruction of them.

Anahtar Kelimeler: Yara, Yara iyileşmesi, Bitki Ekstraktları

Giriş

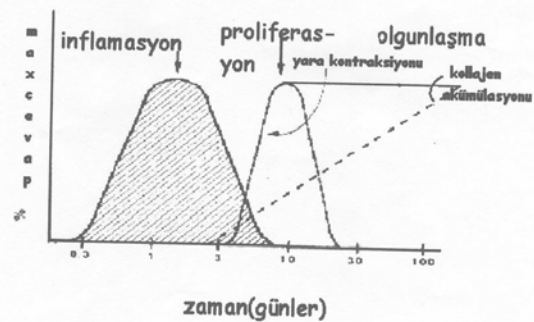
Yaralar özellikle kronik olanları çok sayıda hastayı etkilemekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Şu anda dünyada yaklaşık 6 milyon kişinin kronik yaralardan şikayetçi olduğu tahmin edilmektedir [1].

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır [2]. Yara iyileşmesi travma ile başlatılan sistematik, hücre ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır. Yara iyileşmesinin temel prensibi doku hasarını en aza indirmek, yeterli doku perfüzyon ve oksijenleşmesini, bunun yanı sıra dokunun düzgün beslenmesini ve nemlenmesini sağlamaktır. Yara kısmi ve tam kalınlıkta yaralar olarak sınıflandırıldığı gibi akut ve kronik yara, açık ve kapalı yara olarak da ayrılmaktadır. Yara açık ise deri altı dokular da açıkta kalır ve atmosferle temas halindedir. Bu durumdan doku ve hücreler olumsuz etkilenirler. Kısa sürede deri ile kapatılmazsa enfeksiyon, doku kuruluğu, eritrosit, lökosit, protein, immun madde v.s. kaybı gibi bazı olumsuz faktörler yara iyileşmesini etkiler [3].

En çok rastlanan yara semptomları yara bölgesinde fiziksel hasarlar, kanama, duyu ve fonksiyon kaybı, yara çevresinde kızarıklık, acı, zonklama hissi, bölgedeki dokularda büzüşme ve akıntıdır [4]. Yara çeşitli nedenlerle meydana gelebilir. Bunlar, fiziksel ve kimyasal yanma, basınç, hayvan ısırığı yada sokması, diyabet hastalığı gibi metabolik bozukluklar, travma, ilaç etkileşimleri, ya da beslenme yetersizlikleri gibi sebepler olabilir [5].

Yara iyileşmesinin aşamaları

Yara iyileşmesi sürekli olarak hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerinin olduğu inflamasyon (0-3 günler), hücresel proliferasyon (3-12. günler) ve remodelizasyon (3-6 ay) aşamalarını kapsamaktadır [1]. Yara iyileşmesi aşamaları şekil 1' de gösterilmiştir [6].



Şekil 1. Yara iyileşmesinin aşamaları [6]

Yara tamir mekanizması 4 ana süreç şeklinde gözlenir. Bunlar inflamasyon, yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve granülasyon dokusunun oluşumudur. İnflamasyon, doku bütünlüğünün hemen ardından başlar, trombositler pıhtılaşma faktörleriyle çekici hale gelirler ve kanamayı durdurmak için homeostatik plak oluştururlar.

Prostaglandinler (PGE ve PGE2) inflamasyon alanında salınır. Bu faktörler akut inflamasyonu son medyatörleri olup beyaz kan hücreleri ve fibroblastlar için hemeostatik rol oynarlar. Aktif hareketli beyaz kan hücreleri yaraya göç eder ve hücrel debris oluşturmaya başlarlar. Son aşamada yara kontraksiyonu yavaş yavaş başlar ancak 3-4 gün sonra hız kazanır yaranın kenar sınırlarında mevcut bulunan miyofibroblastlar yara kontraksiyonu için bir makine vazifesi görürler. Yaranın epitel ile örtülmesi yara sınırları yakınında bazal hücrelerin proliferasyonu ve göçü ile meydana gelmektedir. Yara içindeki hematoma yeni kapiller ve fibroblastlar içeren granülasyon dokusu ile yer değiştirir. Fibroblastlar bağ doku mukopolisakaritlerinin üretiminden sorumlu hücrelerdir. Son olarak yeni sinir lifleri ve yara izi oluşur [1].

Yara iyileşmesi bir çok hücre tipini, çeşitli sitokinleri, büyüme faktörlerini ve bunlar arasındaki etkileşimi içeren komplike bir biyolojik süreçtir. Yara iyileşmesinin ilk aşamasında fibrin hızla polimerize olur ve birikim oluşturur. Plazma fibronektini fibrine bağlanır ve onunla fibrinimsi kılıf oluşturmak üzere çapraz bağ yapar, bu durum lökosit ve fibroblastların göç etme ve tutunmalarını teşvik eder. Fibroblastlar yara bölgesine göç eder ve ilave fibronektin üretirler [7].

Normal yara iyileşmesi, birçok hücrel aktivitenin düzenli bir şekilde bir arada gerçekleşmesi ile olmaktadır. Bu aktiviteler:

1.Fagositoz; Polimorf lökositler ve makrofajlar, primer fagositik hücreler fagositoz yapar.

2.Kemotaksis; Hücrelerin bir engele karşı göçü olayıdır. Hücreleri etkileyen kemotaktik ajanlar, inflamatuvar hücreler, fibroblastlara etki ederek anjiogeneze ve iyileşme olayına katkıda bulunur.

3.Mitogenez; Mitogenezi uyaran ajanlar yara iyileşmesi için gerekli hücre bölünmesini sağlar.

4.Kollajen sentezi; Esas olarak fibroblastlarca sentezlenen protein ve glikoproteinler, kollajen ve ara maddeyi oluşturarak yara iyileşmesinde kritik bir noktanın tamamlanmasını sağlar.

5.Diğer matriks komponentlerinin sentezi; Yara kontraksiyonu ve skar remodeling yara iyileşmesinin son basamaklarını oluşturur.

Yaralanmayı hemen takiben trombositler, hasarlanan dokuya yapışıp pıhtılaşma faktörleri ve granülleri içindeki büyüme faktörlerini salgırlar. Ortaya çıkan vazodilatasyonu vazokonstriksiyon takip eder. Fibrin olgunlaştıkça yaralanan bölge kurumuş pıhtı ile hem daha fazla sıvı ve elektrolit kaybını, hem de çevreden gelebilecek kontaminasyonu önler. Trombositlerce salgılanan büyüme faktörleri iyileşme olayını başlatır [5].

Kısa bir süre içinde lökositler çevredeki kan damarlarının endoteline yapışmaya (marjinasyon) ve damar duvarı içinden geçmeye (diapedez) başlarlar. Lökositleri yara bölgesine çeken; hasarlanan doku, bakteri ve inflamatuvar ürünlerin oluşturdukları kemotaktik sinyallerdir.

Lökositlerin ana görevi; yaralanan bölgeden bakteri ve yabancı cisimleri uzaklaştırıp enfeksiyon gelişimini engellemektir. Bu süreçte epitelial hücreler pıhtının altına doğru hareket eder ve çoğalarak epitel yüzeyini yeniden oluşturmaya başlarlar. Doku iyileşmesinin bir sonraki aşaması, makrofajlar ile karakterizedir. Makrofajlar sadece debris, bakteri ve konağın dejenere hücrelerinin ortamdaki uzaklaştırılmasından sorumlu değil ayrıca zengin bir büyüme faktörü kaynağıdır. Makrofajlar yara iyileşmesi olayında hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve matriks komponentlerinin düzenli bir şekilde davranmalarını sağlayan orkestra yönetmenleridir (Tablo 1).

Tablo 1. Yara iyileşmesinde görev alan hücreler [5]

Yara iyileşmesinde evreler	Yaralanmanın sonraki günler	Görev alan hücreler
Homeostaz	hemen	Trombositler
İnflamasyon	1-4.gün	Nötrofiller-makrofajlar
Proliferasyon Granülasyon Kasılma	4-21.gün	Makrofaj, lenfosit, fibroblastlar, nörositler, keratinositler
Remodelizasyon	21.gün -2 yıl	Fibrositler

İyileşmenin bir sonraki basamağında, epitelial köprüler tamamlanınca, epitel hücrelerden enzimler salınıp, oluşmuş kabuğun hareketlenmesini sağlar. Epitel hücreler çoğalmaya devam edip epitel katlarını oluştururlar. Doku tamirinin son fazı örneklemidir (remodeling); yaralanma öncesi doku bütünlüğü sağlanıncaya dek, hatta yıllar boyunca sürebilir (Şekil 2).

Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

1. Büyüme Faktörleri

Büyüme Faktörleri Tablo 2’de gösterilmiştir [8].

Tablo 2. Yara iyileşmesinde görev yapan büyüme faktörleri

Büyüme faktörü	Kaynağı	Görevleri
Trombositlerce salınan Büyüme Faktörü (PDGF)	Trombositler, makrofajlar, endotel h., fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu, nötrofil ve makrofaj kemotaksisi
Transforme edici Büyüme Faktörü beta (TGF- α)	Trombosit, nötrofil, lenfosit, makrofajlar	Fibroblast proliferasyonu, anjiogenez
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	Trombositler, tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, granülasyonun uyanılması
Interlökinler (IL-1, IL-2)	Makrofajlar, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, nötrofil kemotaksisi
Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF α)	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
Transforme edici Büyüme Faktörü beta (TGF- β)	Aktive makrofajlar, trombosit, keratinosit	EGF'ye benzer

2. Beslenme Faktörleri

Yara iyileşmesi için vücudun bazı besin maddelerine ihtiyacı vardır. Protein, karbohidratlar, lipidlerin yanı sıra çinko özellikle A, E, C, D ve K vitaminlerine gerek duyulmaktadır. Örneğin çinko, yara geriliminin sağlanmasında ve kollajen sentezi sırasında lizin oksidaz aktivitesinde görev alırken, vitamin K kanın pıhtılaşmasında işlev yapmaktadır [1].

3. Yaranın lokalizasyonu ve kanlanması

Doku geriliminin az olduğu yaralar çabuk iyileşmektedir. İskemik doku ise geç iyileşme göstermektedir. Kollajen sentezinde görev yapan lizin ve prolinin hidroksilasyonu için oksijen gereklidir. Bilindiği gibi reaktif oksijen türleri hücre ve dokular üzerindeki etkilerinden dolayı yaralara da zarar verirler. Reaktif oksijen türlerini deaktif hale getiren ve uzaklaştıran serbest radikal süpürücü enzimler yara iyileşmesi sürecinin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Akut cevabın bir parçası olan inflamasyonda nötrofiller yara bölgesine akın etmektedir. Ancak bu hücrelerde solunum patlaması olayı gerçekleştiğinde serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Yara oluşumuna bağlı fagositik olmayan hücreler de NADPH⁺ oksidaz mekanizması ile serbest radikalleri meydana getirirler. Böylece yara bölgesi hem oksijen hem de nitrojen içeren reaktif türler ve onların türevleri ile zengin hale gelmiş olur. Bu radikallerin varlığı oksidatif strese ve dolayısıyla peroksidasyonuna DNA'da kırılmalara, serbest radikal süpüren enzimlerde dahil bazı enzimlerin inaktivasyonuna neden olur [1].

4. Diyabet

Yara gerilimi ve hidroksiprolin düzeyini azaltıcı etkisi vardır. Diyabetik bireylerde yaralar güç iyileşmektedir.

5. Radyoterapi ve kemoterapi

Protein sentezinin inhibisyonu, fibroblast proliferasyonunda azalmaya neden olan ajanlardır.

6. Genetik ve İmmunolojik bozukluklar

Ehler-Danlos sendromunda tip üç kollajenin eksikliği görülmektedir. Morfan sendromunda sendromunda ise kollajenlerin yapısında bozukluk vardır.

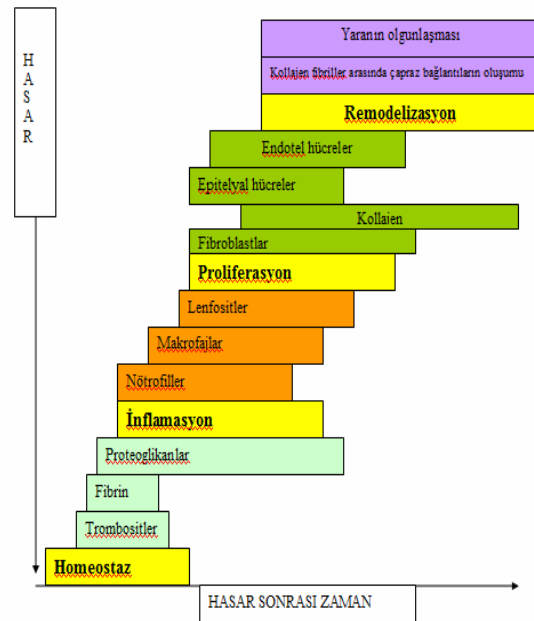
7. Steroid kullanımı

Steroid kullanımı ile protein sentez hızını azaltmakta, inflamatuvar cevabı yavaşlatmakta, anjiogenezin inhibe etmekte, fibroblast gelişimi ve epitelizasyon hızı azalmaktadır [1].

Yara İyileşmesinde Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ekstraktlar

Yara iyileşmesi ve dokuların oksidatif hasardan korunması için antioksidan içeren bileşiklerin topikal uygulanmasının faydalı olacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [1].

Dünya sağlık örgütü (WHO) hasta olan insan popülasyonunun yaklaşık %80'nin bitkilere dayalı ilaçları kullandığını tahmin etmektedir. Bazı bitkiler taze yaraların tedavisinde kullanılırken diğerleri kronikleşmiş yaraların tedavisinde kullanılmaktadır [9].



Şekil 2. Yara iyileşmesinde evreler [6]

Yara iyileşmesinin koagülasyon, inflamasyon, kollagen yapımı, epitel oluşumu gibi çeşitli aşamalarına etki eden tıbbi bitkiler bilimsel literatürde yerini almıştır. İsrail’de bulunan *Ajuga* türünün hipoglisemik, anti-bakteriyel etki gösterdiği yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. *Inula* türü ise Filistin, İsrail ve İtalya’da enfeksiyon ve deri hastalıklarıyla yara iyileşmesinde antifungal ve anti inflamatuvar olarak kullanılmaktadır [10].

Sıcak ve nemli iklimlerde kolaylıkla yetişen ve tropik bitki olan *Aloe vera* uzun yıllardan beri yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli formlarında kullanılan *A. vera*’nın 1. ve 2. yanıkların tedavi süresini kısalttığı, iyileşme ve epitel oluşum hızını artırdığı belirlenmiştir. *A. vera* jel ekstraktının yanık dokularda vaskularizasyonu sağladığı bildirilmiştir. *A. vera* içerdiği Acemanan (mannoz 6-fosfat) ile fibroblastları uyarak kollagen sentezini ve epitelizasyonu artırmakta, anti-inflamatuvar, anti mikrobiyal ve nemlendirici etki yapmaktadır. *A. vera* ürünlerinin (krem, vazelin) topikal kullanımının güvenli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup herhangi bir ciddi yan etkiye rastlanılmamıştır [11].

Bazı *A. vera* ekstraktlarının anti-inflamatuvar, anti-kanser, antioksidant, anti-diyabetik ve makrofaj aktivitesini artırıcı özellik gösterdiği bilinmektedir. Oral ülserlere sahip hayvanlarla yapılan çalışmalar *A. vera* bitkisine ait polisakkaritlerin doğal bağışıklığa katkıda bulunduğunu ve oksidatif hasarı baskıladığını ortaya koymuştur. Yu ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada *A. vera* polisakkaritlerinin belirgin bir şekilde plazmadaki süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesini artırdığı ve Malondialdehit (MDA) düzeylerini azaltıldığı gösterilmiştir [12].

Crockett ve arkadaşları ise *Hypericum empetrifolium* bitkisinin fitokimyasal içeriklerini araştırmışlar ve Türkiye’de endemik olan bu türün açıl floroglucinol türevleriyle in vitro anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir. *Hypericum* cinsine ait bazı türlerin de sitotoksik, antibakteriyel ve antioksidan biyoaktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir. *Hypericum* türleri antihelmintik ve diüretik olarak ayrıca yara iyileşmesini hızlandırmak için dışarıdan yıkamak suretiyle kullanılmaktadır [13].

Devi ve arkadaşları (2007) gastrik ülser oluşturulmuş ratlara uygulanan *Terminalia arjuna* ekstraktının ülser yarasının iyileşmesinde etkili olduğunu gözlemişlerdir. *T. arjuna* gastrik sistemi koruyucu ajan olarak görev yapmaktadır, ekstrakt bu işlevini serbest radikalleri süpürmek suretiyle hücreleri koruyarak gerçekleştirmektedir [14].

Sumitra ve arkadaşları (2005) *Butea monosperma*’nın atlarda deri yaraları üzerinde iyileştirici etkisini incelemişlerdir. Bitkiden elde edilen ekstrakt yara bölgesinde sadece hücresel proliferasyon ve kollagen sentezini değil, bunun yanı sıra DNA, total protein ve total kollagen içeriğini de artırmıştır. *B. monosperma* ekstraktının topikal uygulaması epitel oluşumu ve yara kontraksiyonunu hızlandırdığı histopatolojik incelemelerle tespit edilmiştir. Uygulama yapılan yaralarda DNA içeriğindeki artış hücresel hiperplazi olduğunu işaret etmektedir. Bununla paralel olarak total protein içeriğindeki artış granülasyon dokusunda matris proteinlerinin aktif sentezi ve birikimi olduğunu göstermektedir. *B. monosperma* bitkisi kollagen sentezi ve birikimini artırmaktadır. *B. monosperma* uygulanan yaralarda hekoamin ve üronikasinin de artış gösterdiği belirlenmiştir. Bir çok tıbbi bitkide olduğu gibi *B. monosperma*’nın da belirgin antioksidan kapasiteye sahip olduğu ve oksidatif hasarı engelleyerek yara iyileşmesini de teşvik ettiği belirlenmiştir [15].

Onosma (emzik otu) cinsine ait bazı türlerin (Örn: *Onosma orgenatum*) Türkiye’de yara iyileşmesi ve yanıklar için kullanılmaktadır. Bu bitkilerin köklerinden n-hekzan diklorometan ile elde edilen ekstraktın insan embriyosundaki amniyon kılıfı fibroblastların büyümesini uyarıp uyarmadığını araştırmışlardır. Bitki köklerinde mevcut olan shikanin derivatının yara iyileşmesinde etkili olabileceği bulunmuştur [7].

Hindistan’da *Embelia* cinsinin bazı türlerinde bitkinin tamamı romatizma ve ateş gibi rahatsızlıkların giderilmesinde anti-inflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Meyvesi tümör tedavisinde, tohumları antibiyotik antihelmintik olarak kullanılır, yaprakları ise deri yaralanmalarında kullanılmaktadır. *Embelia* türlerinin yapraklarından ekstrakte edilen embelin etkisini kollagen liflerin arasında meydana gelen çapraz bağların oluşumunu artırarak göstermektedirler. Kollagen içeriğindeki artışa bağlı olarak yeni oluşan doku sağlamlığı da artmaktadır. Kumara Swamy ve arkadaşları (2007) ratlarla yaptığı çalışmada Embelin uygulanan yaralarda epitelizasyon periyodunun azaldığı ve yara kontraksiyonunun arttığı gözlemlenmiştir [16].

SONUÇ

Yara iyileşmesi biyokimyasal ve fizyolojik fenomenleri içeren, doku restorasyonunu garanti altına alabilmek için birbiriyle uyumlu bir şekilde çalışan dinamik bir süreçtir. Yara iyileşmesi sürecini tetikleyen ana hücreler makrofaj hücreleri olup bu hücreler yabancı cisimcikleri uzaklaştırır ve granüler doku gelişimine engel olurlar. Ardından fibroblastlar ve endotelial hücreler yara bölgesine göç eder ve doku geçirgenliği ile kollagen liflerinin üretimini artırır. Bu aşamada fibroblast proliferasyonu ve dolayısıyla kollagen sentezi olur. Yara izi oluşum süreci yeni damarların meydana gelmesi ve yara kontraksiyonu ile devam eder. Neovasküler doku ve makrofaj hücreleri enzimler, oksijen ve vitaminler gibi kimyasal medyatörleri kaliteli fibroblast ve kollagen sentezi oluşturmak üzere dokulara taşırlar. Bitkisel ekstraktlar yüzyıllardır yara iyileşmesinde kullanılmakta olup, günümüzde de bu durum geçerliliğini korumaktadır. Dolayısıyla, yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkileri ve biyolojik aktivitelerini bilmek faydalı olacaktır görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Kumar B., et al. 2007. Ethnopharmacological approaches to wound healing: Exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114: 103–113.
- [2] Gerald M.C., Diane R.K., David J.M., David E.P., Roger R., Martin C. 1994. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair and Regeneration* 2 pp. 165–170.
- [3] Muzaffer Altındaş. 2001. Yara - Açık Yara. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu s. 81-88.
- [4] Rashed, AN, Afifi FU and Disi AM. 2003. Simple evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *Portulaca Olerace L.* (Growing in Jordan) In *Mus musculus JVI-1*. *J Ethnopharmacol*, 88:131-136.
- [5] Keast D. Ve Orsted H. 2000. The basic principles of wound healing. *Ostomy Wound Management*, 46(11):16.

- [6] Decherd ME, Calhoun KH. 2002. Scar Revision&Camouflage. <http://www.utmb.edu/otoref/Grnds/Scar-Revision-2002-04/Scar-Revision-2002-04-slides.pps#2> Erişim tarihi: 06.08.2009.
- [7] Ozgen, U. et al. 2006. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots Journal of Ethnopharmacology, 104 (6): 100–103.
- [8] Erdem C. ve Çelebi R. 1996. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, 19-26.s Ankara.
- [9] Khalil EA., et al. 2007. Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). Journal of Ethnopharmacology 109:104–112.
- [10] Abu-Al-Basal M.2001. The influence of some local medicinal plants extracts on skin wound healing activity: Evaluated by histological and ultrastructural studies. PhD. Thesis, University of Jordan, Amman, Jordan.
- [11] Maenthaisong R., et al. 2007. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: A systematic review. Burns 33:713–718.
- [12] Yu ZH., et al. 2009. Effect of Aloe vera polysaccharides on immunity and antioxidant activities in oral ulcer animal models. Carbohydrate Polymers 75: 307–311.
- [13] Crockett SL., et al. 2008. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. Phytochemistry Letters, 1: 37–43.
- [14] Devi RS, Narayan S, Vani G, Devi CSS. 2007. Gastroprotective effect of *Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. Chemico-Biological Interactions 167:71–83.
- [15] Sumitra M., et al. 2005. Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 37:566–573.
- [16] Kumara Swamy HM., et al. 2007. Wound healing activity of embelin isolated from the ethanol extract of leaves of *Embelia ribes* Burm. Journal of Ethnopharmacology, 109: 529–534.