

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL OLARAK TİP II DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDAKİ
YARA MODELİNDE KUDRET NARI (*Momordica Charantia*) MEYVESİ
YAĞININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Veteriner Hekim Ebru EKİZCE

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. HÜSAMETTİN EKİCİ

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN

2019-KIRIKKALE

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL OLARAK TİP II DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDAKİ
YARA MODELİNDE KUDRET NARI (*Momordica Charantia*) MEYVESİ
YAĞININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Veteriner Hekim Ebru EKİZCE

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. HÜSAMETTİN EKİCİ

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN

2019-KIRIKKALE

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner, Ortak Program) Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/07/2019

Imza

Prof.Dr. Ender YARSAN
Ankara Üniversitesi, Veteriner Faköltesi
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Füsün TEMAMOĞULLARI
Harran Üniversitesi, Veteriner Faköltesi
Üye

Doç.Dr. Ebru YILDIRIM
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Faköltesi
Üye

Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Faköltesi
Üye

Dr.Ögr.Üyesi Ali KUMANDAŞ
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Faköltesi
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
İçindekiler	III
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VII
Şekiller	VIII
Çizelgeler	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XII
1.GİRİŞ	1
1.1. Kudret Narı Genel Özellikleri	3
1.1.2. Kudret Narının Yetiştirme, Hasat ve Morfolojisi	4
1.1.3. Kudret Narının İzolasyonu ve Tanımlanması	5
1.1.4. Kudret Narı Tohumu Özellikleri	6
1.1.5. Kudret Narının Sağlık Üzerine Etkileri	7
1.1.6. Kudret Narının Farmakolojik Etkileri	8
1.1.6.1. Antidiyabetik Etkileri	8
1.1.6.2. Antikanserojenik Etkisi	9
1.1.6.3. Antiülser Etkisi	10
1.1.6.4. Östrojenik Etkisi	11
1.1.6.5. Antimikrobiyal Etkisi	11
1.1.6.6. Antiviral Etkisi	12
1.1.6.7. Antioksidan Etkisi	12
1.1.6.8. Cilt Yaralarına Etkisi	14
1.1.7. Kudret Narının Yan Etkileri	15
1.2. Yara İyileşme Fizyolojisi	16
1.3. Diabetes Mellitus (DM)	18
1.3.1. Tip I Diyabet	18
1.3.2. Tip II Diyabet	18
1.3.3. Diyabette Yara İyileşmesi	19
1.4. Serbest Radikaller	20
1.4.1. Antioksidanlar	21
1.4.2. Diyabet ve Oksidatif Stres	22
1.5. Streptozotosin (STZ) Hakkında Genel Bilgiler	23
1.6. Çalışmanın Amacı	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Araç ve Gereçler	26
2.1.1. Kullanılan Deney Hayvanları	26
2.1.2. Kudret Narı Meyvesi Yağının Hazırlanması	26
2.1.3. Araç, Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	26
2.2. Yöntem	28
2.2.1. Çalışma Grupları ve Deneysel Uygulama	28
2.2.2. Diyabet Oluşturulması ve STZ Dozlarının Belirlenmesi	29
2.2.3. Yaranın Oluşturulması	30
2.2.4. Kudret narı uygulaması ve yara ölçümleri	31

2.2.5. Kan Analizleri	31
2.2.5.1. Plazma MDA Düzeyinin Belirlenmesi	32
2.2.5.2. Plazma SOD Aktiviteleri Belirlenmesi	32
2.2.5.3. Plazma GRx Aktiviteleri Belirlenmesi	33
2.2.5.4. İstatistiki Analizler	34
2.2.6. Histopatoloji	34
3. BULGULAR	36
3.1. Ratların Canlı Ağırlık ve Kan Glikoz Seviyeleri Bulguları	36
3.2. Ratlarda Oluşturulan Defektlerde İyileşme Bulguları	37
3.3. Histopatolojik Bulguları	41
3.4. Biyokimyasal sonuçlar	45
4.TARTIŞMA VE SONUÇ	47
KAYNAKLAR	56
EKLER	65
ÖZGEÇMİŞ	67



ÖNSÖZ

Diabetes Mellitus hastalığı Dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı yüksek olan ve hızla artan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen komplikasyonları nedeniyle yüksek mortaliteye sahip bir endokrin sistem bozukluğudur. Diyabetli hastalarda bozulan metabolizma sonucu yara iyileşmesi gecikmekte ve kronik yaralar haline dönüşmektedir.

Akut ve kronik olarak gelişen yaralar ve bunların tedavileri yaşam kalitesini düşürmekte, maddi sorunların yanı sıra uzun süren tedaviler hastaları hem fiziksel hem de psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir. Piyasalarda yara tedavisini sağlamak amacıyla birçok ilaç bulunmasına rağmen bu ilaçların bazen bulunması güç ve ek maliyet getirdiğinden dolayı özellikle kronik yaralarda alternatif olarak yara bakım malzemeleri arayışına gidilmektedir.

Geleneksel olarak faydaları görülen ve kullanılan kudret narı (*Momordica charantia*) meyvesinin ve tohumlarının antidiyabetik, antikanserojenik, antioksidan, peptik ülser ve pek çok kanser türünde yararları incelenmek üzere çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada, ekonomik açıdan maliyeti uygun olan kudret narı (*Momordica charantia*) yağının yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Bu amaçla Dünya üzerinde en yaygın metabolik hastalıklardan biri olan Diabetes Mellitus için ratlarda yara modeli oluşturulmuş ve söz konusu bitkinin etkileri çalışılmıştır.

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteğini esirgemeyen başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ'ye ve ikinci danışmanım Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN'e, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ebru YILDIRIM'a,engin bilgilerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Ender YARSAN' a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Prof. Dr. Miyase ÇINAR'a,

Kırıkkale Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuz KUL’a, Kırıkkale Üniversitesi Cerrahi Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ali KUMANDAŞ’ a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca zamanını ayıran Araş. Gör. Merve BİŞKİN TÜRKMEN, Araş. Gör. Yaşar ŞAHİN’ e, Hüseyin Aytemiz Deneysel Hayvan Araştırma Laboratuvarı çalışanı Murat İĞDE’ ye Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek lisans Öğrencisi Büşra MALAS’a teşekkür ederim.

Çalışmalarım ve hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili mesai arkadaşlarım Vet. Hek. Recep YILDIZ’a, Vet. Hek. Tolga TRAK’ a, Vet. Hek. Ayşe ÇIRAK’ a, Vet. Hek. Selver Çağda MERAL’e ve Vet. Hek. Mesut KIRDAĞ’ a, canım annem, babam ve biricik kızım Beren’ ime sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

BHT	Bütlen Hidroksitoluen
BM	Bitter Melon
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
E2	Östradiol
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ESR	Östrojen Reseptörü
GLUT 2	Glikoz Transporter Proteini 2
GRx	Glutasyon Redüktaz
GSH	Redükte Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSSG	Okside Glutasyonu
HAART	Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Terapi
HepG2	Human Liver Cancer Cell
HGF	Human Growth Factor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICAM-1	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IDDM	İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus
IL-10, IL-16, IL-22	İnterlökin-10, İnterlökin-16, İnterlökin-22
KN	Kudret Narı
LOO	Lipit Peroksil
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NIDDM	Non-İnsulin Dependent Diabetes Mellitus
Nk-KB1	Natural Killer
NO	Nitrik Oksit
NO ²	Nitrojen Dioksit
O ²	Süperoksit
OH	Hidroksil
PEG	Poli Etilen Glikol
PI	Proteaz İnhibitörünü
RIP	Ribozom İnaktive Edici Protein
ROO	Peroksil
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standart Değer
SGOT	Serum Glutamik Oxaloasetik Transaminaz
SGPT	Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TGF-B	Transforming Growth Factor-B
TNF	Tümör Nekroz Faktör
USDA	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
β	Beta

ŞEKİLLER

Şekil 1.1	(a) Olgunlaşmamış ve (b) olgunlaşmış kudret narı meyvesi	4
Şekil 1.2	Kudret narı tohumu	6
Şekil 1.3	Kudret narının antioksidan ve antikanserojenik olan fenolik bileşenleri	13
Şekil 1.4	STZ nin etki mekanizması	24
Şekil 2.1	Gruplara ayrılan ratlar	28
Şekil 2.2	Punc biyopsi ile defekt oluşturulma aşamaları	30
Şekil 2.3	Kudret narı uygulaması	31
Şekil 2.4	Yaranın ölçülerek çizilmesi	31
Şekil 2.5	Sakrifiye edilen ratlardan yara oluşturulan bölgenin çıkarılması	34
Şekil 3.1	10. güne göre Gruplarda % iyileşme oranı	40
Şekil 3.2	Grup I(a), Grup II(b), Grup III(c) ve Grup IV(d) rat örneklerinde yaranın 15. gün görüntüleri	40
Şekil 3.3	Grup I (yara) histopatolojik değerlendirmesi	41
Şekil 3.4	Grup II (KN + yara) histopatolojik değerlendirmesi	42
Şekil 3.5	Grup III (diyabet + yara) histopatolojik değerlendirmesi	43
Şekil 3.6	Grup IV (diyabet + KN + yara) histopatolojik değerlendirmesi	44
Şekil 3.7	Plazma MDA ($\mu\text{mol/L}$) Düzeyleri	45
Şekil 3.8	Plazma SOD (U/ml) Aktiviteleri	46
Şekil 3.9	Plazma GRx (nmol/dk/ml) Aktiviteleri	46

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1	Kudret narı meyvesinin kimyasal kompozisyonu	6
Çizelge 1.2	Kudret narı yağı yağ asitleri kompozisyonu	6
Çizelge 1.3	Kudret narı tohumunun kimyasal bileşimi	7
Çizelge 1.4	Kudret narı tohumunun mineral içeriği	7
Çizelge 1.5	Kudret narının ülkelerdeki kullanımı	8
Çizelge 2.1	Çalışma gruplarında streptozotosin ve kudret narının gruplara uygulanması	29
Çizelge 2.2	SOD Standartlarının hazırlanması	33
Çizelge 3.1	Grup I (yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri	36
Çizelge 3.2	Grup II (KN + yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri	36
Çizelge 3.3	Grup III (diyabet + yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri	37
Çizelge 3.4	Grup IV (diyabet + KN + yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri	37
Çizelge 3.5	Grup I (yara) yara ölçümleri	38
Çizelge 3.6	Grup II (KN + yara) yara ölçümleri	38
Çizelge 3.7	Grup III (diyabet + yara) yara ölçümleri	39
Çizelge 3.8	Grup IV (diyabet + KN + yara) yara ölçümleri	39
Çizelge 3.9	Ratlarda plazma MDA düzeyleri, SOD ve GRx enzim aktiviteleri	45

ÖZET

Alternatif tıp tedavilerinde kullanılan bitkilerin yararlarını tespit etmek amacıyla günümüzde birçok bilimsel çalışma yapılmaktadır. Geleneksel olarak faydaları görülen kudret narı (*Momordica charantia*) meyvesinin ve tohumlarının da antidiyabetik, antioksidan, antihelmintik, peptik ülser ve pek çok kanser türündeki etkileri konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, kudret meyvesi yağının yara üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla diyabet modelinde olacak şekilde deride oluşturulan yaralarda etkisi incelenmiştir.

Bu amaçla 28 adet sağlıklı ergin erkek wistar albino rat kullanıldı. Ratlar; Grup I (yara), Grup II (kudret narı + yara), Grup III (diyabet + yara) ve Grup IV (diyabet + kudret narı + yara) olmak üzere, toplam 4 gruba ayrıldı. Deneysel olarak diabetes mellitus (DM) oluşturulacak gruplara 2 hafta süre ile yüksek yağ oranlı diyet uygulandı. Kan glikoz seviyeleri ve ağırlıkları ölçülen ratlara 2. hafta sonunda Streptozotosin (STZ) çözeltisi (50 mg/kg) uygulandı ve 72 saat sonrasında ratların tekrar kan glukoz seviyesi ölçüldü. Kan glikoz seviyesi 200 mg/dL'nin üzerinde olan ratlar DM olarak kabul edildi. Tüm deneklere gerekli antisepsi sağlandıktan sonra 12 mm çaplı punch biopsi aleti ile tam katman (dermis+epidermis) defekt (yara) oluşturuldu. Müdahale sonrasında 14 gün boyunca ayrı kafeslerde tutulan ratlar günlük olarak lokal uygulama şeklinde kontrol gruplarına sadece serum fizyolojik, kudret narı ve kudret narı + diyabet gruplarına, kudret narı yağı uygulanarak bu bitkinin yara üzerine etkisi incelendi. Çalışma süresinin sonunda tüm gruplardan EDTA'lı tüplere alınan kan numuneleri santrifüj edilerek ayrılan plazmadan; malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon redüktaz (GRx) analizleri yapıldı.

Analizler sonucunda çalışma gruplarının (Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV) SOD değeri sırasıyla; $5,76 \pm 0,01$ U/ml, $5,71 \pm 0,02$ U/ml, $3,37 \pm 0,04$ U/ml, $4,53 \pm 0,04$ U/ml, MDA değerleri sırasıyla; $1,14 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/L}$, $1,17 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/L}$, $2,74 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/L}$, $2,19 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/L}$, GRx değeri sırasıyla; $1656,643 \pm 1,36$ nmol/dk/ml, $1458,28 \pm 5,17$ nmol/dk/ml, $1126,38 \pm 6,54$ nmol/dk/ml, $1347,30 \pm 5,32$ nmol/dk/ml olarak tespit edildi. En son aşamada sakrifiye edilen ratların yaralı deri dokusu alınarak histopatolojik

olarak incelendi. Oluşturulan yara dokusunun 1. ve 10. günlerinde yapılan ölçümlerinden yüzde (%) iyileşme oranları belirlendi. Buna göre, Grup I: %89,31±4,02, Grup II: %96,55±1,61, Grup III: %83,37±3,69 ve Grup IV %93,62±2,58 iyileşme gözlendi. Gözlenen yüzde iyileşme miktarlarına göre hazırlanan kudret narı meyvesi yağının yara dokusunda klinik iyileşmeyi hızlandırdığı tespit edildi. Histopatolojik inceleme sonunda özellikle KN + diyabet + yara grubu örneklerinin büyük kısmında enflamasyona hiç rastlanmadı ve tam iyileşme/granülasyon dokusu oluşumu başarılı bir şekilde gerçekteştiği görüldü. Kudret narı uygulanmayan gruba göre belirgin şekilde yara iyileşmesine ait bulgular tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: *Antioksidan, diyabet, kudret narı, rat, yara*

SUMMARY

Many scientific studies are being carried out today in order to determine the benefits of plants used in alternative medicine treatments. There have been studies over the benefits of the bitter melon (*Momordica charantia*) fruit and seeds, which are traditionally seen as antidiabetic, antioxidant and antihelminthic, on peptic ulcer and many types of cancer. The aim of this study is to investigate the effects of bitter melon (BM) oil on the wound. For this purpose, the effect of the wounds created in the skin in a diabetes model has been examined.

For this purpose, 28 healthy adult male wistar albino rats were used. Rats were divided into a total of 4 groups; Group I (wound), Group II (bitter melon + wound), Group III (diabetes + wound) and Group IV (diabetes + bitter melon + wound). A high-fat diet was applied for 2 weeks long to the groups with diabetes mellitus (DM), that are experimentally created. Streptozotosin (STZ) solution (50 mg/kg) was applied to the rats, whose fasting blood glucose levels and weights were measured, and the blood glucose level of these rats were measured again after 72 hours. Rats with blood glucose levels above 200 mg/dl were considered as DM. After the necessary antisepsis was provided, a full layer (dermis + epidermis) defect (wound) was created by all subjects with a 12 mm punch biopsy tool. Following this intervention the rats were kept in separate cages for 14 days long, while applying (locally) only saline, bitter melon to the control groups and bitter melon + diabetes groups bitter melon oil on a daily basis to examine the effect of this plant on the wound. At the end of the study period, blood samples, which were taken from all groups into EDTA tubes, were centrifuged to analyse malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione reductase (GRx).

As a result of the analysis, SOD values of Group I, Group II, Group III, and Group IV respectively; $5,76 \pm 0,01$ U/ml; $5,71 \pm 0,02$ U/ml; $3,37 \pm 0,04$ U/ml; $4,53 \pm 0,04$ U/ml; MDA values respectively; $1,14 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/L}$; $1,17 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/L}$; $2,74 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/L}$; $2,19 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/L}$; GRx values respectively; $1656,643 \pm 1,36$ nmol/dk/ml; $1458,28 \pm 5,17$ nmol/dk/ml; $1126,38 \pm 6,54$ nmol/dk/ml; $1347,30 \pm 5,32$ nmol/dk/ml were determined. As the last stage of the study, the injured skin tissues of the sacrificed

rats were taken and examined histopathologically. The percentage (%) recovery rates were determined from the measurements of the scar tissue on 1st and 10th days. Consequently, Group I $89,31 \pm 4,02$ %; Group II $96,55 \pm 1,61$ %; Group III $83,37 \pm 3,69$ % and Group IV $93,62 \pm 2,58$ % improvement were observed. According to these observed percentage recovery rates, the oil of the bitter melon fruit was found to accelerate clinical healing in wound tissue. At the end of the histopathological examination, inflammation was never observed especially in the majority of BM + diabetes + wound group samples, and full healing/granulation tissue was formed successfully. Compared to the group bitter melon was not applied, the findings of obvious wound healing were determined.

Key words: Antioxidant, bitter melon, diabetes, rat, wound.

1. GİRİŞ

Yara; hücre, doku veya organların yapısal ve işlevsel özelliklerinin çeşitli nedenlere bağlı olarak bozulması olarak tanımlanır. Dünya nüfusunun %1-1,5'i yara problemlerinden etkilenmektedir. Akut ve kronik olarak gelişen yaralar ve bunların tedavileri yaşam kalitesini, maddi sorunların yanı sıra uzun süren tedaviler hastaları hem fiziksel hem de psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir. Piyasalarda yara tedavisini sağlamak amacıyla birçok preparat bulunmasına rağmen bu preparatların bazen bulunması güç ve ek maliyet getirdiğinden, özellikle kronik yaralarda alternatif olarak yara bakım malzemeleri arayışına gidilmektedir. Bu nedenlerden dolayı yara iyileşmesinin aşamalarına değişik mekanizmalardan fayda sağlayan, yaraların hızlı iyileşmesi ve tedavinin daha düşük maliyetli olmasını sağlamak amacıyla birçok tedavi yöntemi araştırılmaktadır (Dorai 2012 ve Gürlek Kısacık ve Güneş 2017).

Bitkilerle tedavide (fitoterapi) bu yöntemler arasında büyük önem taşımaktadır. Bitkilerden elde edilen ekstraktlar ve çeşitli yöntemlerle hazırlanan doğal bileşenler geçmişte kullanıldığı gibi günümüzde de sıklıkla tedavilerde yerini almaktadır. Dünya popülasyonunun %80'ini oluşturan gelişmekte olan ülkelerde, geleneksel ilaçlar birincil medikal problemlerin çözümünde kullanılır. ABD'de bitkilerle tedavi kullanımı %86, Almanya'da %52 oranındadır. Ülkemizde kullanım sıklığı istatistiki olarak bilinmemekle birlikte Anadolu'da bir çok semptomun tedavisinde geleneksel yöntemlerle dahili ve harici olarak uygulamada yerini almıştır (Durusoy ve Ulusal 2007, Lans ve Brown 1998).

Ayrıca son yıllarda ilaçlara karşı direnç oluşması, yan etkilerinin fazla olması ve hastalık tedavilerinde yetersiz kalması sonucunda alternatif tedavi yöntemlerinden fitoterapinin daha fazla araştırılmasına ve kullanılmasına sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra sentetik preparatlar bir bölgeye etki ederken bitkisel uygulamalar içeriğindeki zengin bileşenler sayesinde daha fazla sisteme etki etmektedir (Dorai 2012).

Cerrahi operasyonlar ya da travmalar sonucunda gelişen yaranın iyileşme süreci kompleks ve iyi organize olmuş bir dizi faktörün etkili olduğu süreçtir. Temel olarak hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma fazlarından oluşur. İyileşme sürecinin olumsuz yönde etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan bazıları;

enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, immün sistemin baskılandığı durumlar, yaşlılık, dokunun oksijensiz kalması, kronik hastalıklar ve diabetes mellitus gibi endokrin sistem bozukluklarıdır (Berk ve ark. 2015, Young ve Mcnaught 2011).

Diabetes mellitus (DM), pankreasın langerhans adacıklarında β hücreleri tarafından salınan insülinin absolut ya da rölatif eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluk ile seyreden, hiperglisemi ile karakterize sıkça karşılaşılan bir endokrin sistem hastalığıdır. Yapılan çalışmalara göre diyabetli hastalarda meydana gelen hiperglisemi; yara iyileşmesinde rol oynayan faktörlerden fibroblast oluşumunu azaltması, hücre proliferasyonunu ve kollagen yapımını engellenmesi, granülasyon dokusu oluşumunu, anjiyogenez, kemotaksi ve fagositozu azaltması ve enfeksiyon riskini artırması ile iyileşme üzerine olumsuz etki göstermektedir (Blakytyn ve Jude 2006, Aytuğ 1998). Diyabetli yara tedavisinde uygulanan mevcut yöntemler ile birlikte yeni çalışmalar ve başka tedavi yöntemleri günümüzde büyük önem taşımaktadır.

Ayrıca DM vakalarında serbest radikaller ile antioksidan dengesinin bozulmasına bağlı olarak doku ve hücrelerde oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir (Robertson ve ark 2004).

Kudret narı, alternatif tedavi ve besin maddesi olarak kullanılan, Dünyada ve ülkemizde yaygın olarak yetiştirilen bir bitkidir. Kudret narının farmakolojik niteliklerine yönelik yapılan araştırmaların 16. yüzyıla dayandığı bilinmektedir. Özellikle Hindistan, Asya, Güney Amerika ve Afrika'nın tropikal bölgelerinde, Türkiye'de başlıca Ege ve Marmara bölgelerinde yetişmekte ve yerli halkı tarafından tedavi edici özellikleri amacıyla uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Bitkinin; diyabet, deri hastalıkları, mide ve bağırsak hastalıkları, ateşli hastalıklar, romatizma, kanser ve enfeksiyon hastalıklar gibi birçok hastalığa karşı faydalı olduğu bildirilmiştir (Kumar ve Bhowmik 2010, Grover ve Yadav 2004).

Kudret narı bitkisinin yara üzerine topikal olarak uygulanarak iyileşme üzerine etkileri incelendiğinde bitkinin antibakteriyal, antiseptik, antioksidan, analjezik ve biyostimülatör özellikleri ile dokuların yenilenme sürecinde yararlı olduğu ve yara iyileşmesine; kapanma süresi, epitelizeasyon süresi ve gerilme kuvveti bakımından

katkı sağladığı saptanmıştır (Prasad ve ark. 2009, Teoh ve ark. 2009). İçerisindeki antioksidan etkiye sahip fenolik ve flavanoid bileşenler sayesinde serbest radikallerin zararlarını azaltmaya yardımcı olarak yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Hamissou ve ark. 2013).

1.1. Kudret Narı Genel Özellikleri

Latince İsim: *Momordica charantia*, *M. balsamino blanco*, *M. elegans salisb*.

İngilizce İsim: Bitter melon, Bitter gourd, Balsam apple, Bitter cucumber.

Diğer isimler: Türkiye’de Balsam armudu, Mucize elması, Papara, Arabistan’da Quisaul-barri, Hindistan’da Kakiral, Kakral, Karela, Kerula, Africa’da Cucumber, Amargoso, Ampalaya, Art pumpkin gibi birçok yöresel ismi bulunmaktadır.

Familiya: Kabakgiller (Cucurbitaceae)

Tanım: Sarı çiçekli, tırmanıcı, yıllık, otsu bitkidir.

Momordica charantia, Cucurbitaceae familyasına dahil olan tırmanıcı bir bitki olup ingilizcede “*Bitter Melon*” olarak adlandırılır. *Momordica* bitki yaprağının kenarlarının dişli olması nedeniyle Latince “ısırmak” anlamından türetilmiştir (Yeşilada 1999).

Bitki yaprakları, 4-12 cm boyunda olup kenarları dişlidir. Meyvenin şekli oval ve yüzeyi pürüzlü bir yapıya sahiptir, olgunlaşmadan önce genç meyvelerin rengi yeşildir. Olgunlaştıkça rengi turuncu sarıya döner, etli ve 3 parçalı olan meyvesi geriye kıvrılarak açılır ve içerisinde kırmızı renkli çekirdekleri vardır (Şekil 1.1). Meyvesi ve bitkinin bütün parçaları acıdır (Grover ve Yadav 2004).



Şekil 1.1. (a) Olgunlaşmamış ve (b) olgunlaşmış kudret narı meyvesi (Anon 2017a, Anon 2017b)

Kudret narı (*Momordica charantia*) pek çok ülkede diabetes mellitus için, peptik ülserlerde, karminatif (gaz giderici) olarak, koliklerin tedavisinde, iç parazitlerin temizlenmesinde, kızamık ve hepatit gibi birçok viral hastalık için kullanılır. Buna ilavaten Türkiye’de halk arasında topikal olarak olgun meyveleri yaraların hızlı bir şekilde tedavisi için kullanılmaktadır (Yeşilada 1999, Satyawati 1987).

1.1.2. Kudret Narının Yetiştirme, Hasat ve Morfolojisi

Momordica charantia Çin, Asya, Amazonlar, Güney Afrika, Hindistan ve Kaliforniya ile Florida’nın küçük çiftliklerinde yetiştirilmektedir. Türkiye’de Bursa, Yalova ve Manisa bölgelerinde yetişmesinin yanı sıra günümüzde ılıman iklimli bölgelerde yetiştirmeye başlanmıştır. Bitki tropik ve yarı tropik iklimlerde yetiştirilir. Genellikle bahar, yaz ve yılın yağmurlu sezonlarında yıllık bitki olarak bulunmaktadır. Serin iklimlerde bitki gelişimi iyidir, buna rağmen don olayında bitki zarar görmektedir. İyi drenaj yapılan kumlu ve alüvyonlu topraklarda bitki direk tohumdan yetişebilir, ama tarımsal faaliyetler sonrası herhangi bir toprakta da büyüyebilir. Bitki hızlı bir şekilde büyür fakat tırmanabileceği bir yer gerekmektedir (Akay ve Karaaslan 2012, Leung ve ark. 2009, Yaldız ve ark. 2015).

Bir bitkide hem dişi hem erkek çiçek bulunmaktadır. Erkek çiçekler ilk önce görülmektedir ve pek çok dişi çiçekle çevrelenmektedir. Çiçekler güneşte açarak gün

boyunca açık kalmaktadır. Döllenme için böceklere ihtiyaç duymaktadır. Her bitkide 10-12 tane meyve ve her meyvede 5-7 adet tohum bulunmaktadır. Olgun meyveler, olgun olmayan meyvelerden daha fazla acıdır ve bu ekonomik değerini düşürür. (Kumar ve Bhowmik 2010, Leung ve ark. 2009)

Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA)'na göre olgunlaşmış meyvenin 12-14 derecede %85-90 bağıl nemde depolanması önerilir. Yaklaşık depo ömrü 2-3 haftadır ve hasat sonrası olgunlaşmadan korumak için etilenle izole edilmelidir (Behera ve ark. 2010, Johnson 1998). Sofralık amaçla kullanıldığında acı tadını almak için kaynatılır, kavrulur ya da tuzlu suda bekletilir. Acı tadın nedeni kukurbitasin (momordisin ve triterpan glikozitlerinin alkoloidleri) maddesidir. Meyveler pişirilir, tütülenir, kızartılır veya küçük parçalar halinde çorbalara veya köri soslarına katılarak acı aroma elde etmek için kullanılır. Genç sürgünler, yapraklar ve meyve ekstraktları çay hazırlamak için kullanılabilir ve bu nedenle meyveler kurutularak salamura ya da konserve edilebilir (Behera ve ark. 2010, Leung ve ark. 2009, Donya ve ark. 2007).

1.1.3. Kudret Narının İzolasyonu ve Tanımlanması

Bitki; çinko, kalsiyum, fosfor, demir, karoten, tiyamin, nikotinik asit, riboflavin, askorbik asit, bakır ve potasyum içermektedir (Patel ve ark. 2010).

Kudret narı C, B ve A vitaminleri bakımından zengindir. Olgun meyvenin tohum zarlari ise iyi birer likopen kaynağıdır. Kudret narı tokoferol, kateşin ve epikateşin içeriği ile antioksidan özellik göstermektedir (Elibal 2009, Hamissou ve ark. 2013). Bitkinin kimyasal kompozisyonu Çizelge 1.1 de, KN yağının, yağ asitleri kompozisyonu Çizelge 1.2 de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Kudret narı meyvesinin kimyasal kompozisyonu (Yuwai ve ark. 1991).

Bileşeni	Miktar (%)
Nem	93,2
Ham protein	18
Yağ	0,76
Kül	8,1
Mineraller mg/100g	
Cu	3,5
Fe	5,9
Mg	119,9
Zn	3,5
Ca	137,6

Çizelge 1.2. Kudret narı yağı yağ asitleri kompozisyonu (Gölükçü ve ark. 2014).

Yağ asidi	%
Palmitik asit (C16:0)	3.69±0.10
Stearik asit (C18:0)	28.00±0.21
Oleik asit (C18:1)	12.45±0.13
Linoleik asit (C18:2)	8.90±0.07
α -eleostearikasit (C18:3)	45.60±0.16
Arachidikasit(C20:0)	0.71±0.04
Gadoleikasit (C20:1)	0.65±0.08
Toplam doymuş yağ	32.40±0.27
Doymamış yağ	67.60±0.27
Doymuş / Doymamış	0.48±0.01

1.1.4. Kudret Narı Tohumu Özellikler

Kudret narı tohumu, meyvenin içerisinde nar tanesine benzer yapıdadır. Tohum kırmızı bir tabaka içerisinde bulunur. Tohumlar alacalı, yassı ve kenarları kертikdir, hamken beyazdır ve olgunlaştıkça renkleri koyulaşır (Şekil 1.2). Tohumlar, yağ açısından oldukça zengindir. Kudret narı tohumu ortalama %20-25 oranında yağ içermektedir (Süzen, 2009). Tohumun kimyasal ve mineral içeriği Çizelge 1.3 ve 1.4 de verilmiştir.



Şekil 1.2. Kudret narı tohumu (Süzen 2009).

Çizelge 1.3. Kudret narı tohumunun kimyasal bileşimi (Ali ve ark. 2008).

Bileşen	Miktar (%)
Nem	7,6-8,2
Yağ	20,0-36,2
Mineral	2,2-2,7
Protein	18,2-21,3
Lif	1,0-1,2
Karbonhidrat	32,5-35,5
Nişasta	3,1-4,0

Çizelge 1.4. Kudret narı tohumunun mineral içeriği (Ali ve ark. 2008).

Bileşen	Bileşen Miktar (mikrogram/g)
Kalsiyum	383–440
Bakır	2,8–3,5
Demir	41,1–45,0
Çinko	12,4–13,4
Fosfor	134,6–142,4

1.1.5. Kudret Narının Sağlık Üzerine Etkileri

Geçmiş yıllardan günümüze kadar hastalıkların tedavisinde çeşitli bitkilerden ve besin maddelerinden faydalanılmaktadır. Son zamanlarda doğal kaynakların tedavi edici özelliklerinin kullanımı artmaktadır. Bu durumun nedenleri, sentetik ilaçların bazı durumlarda yetersiz kalması ve çeşitli yan etkilerinin saptanmasıdır. Ayrıca sentetik ilaçlar tek bir bölgeye etki ederken, bitkisel ürünler zengin içerikleri ile daha etkili olabilmektedir. Ucuz ve kolay erişilebilir olmaları nedeniyle de geniş kitleler tarafından kullanılabilir (Jayasooriya ve ark. 2000, Vermani ve Garg 2002).

Kudret narının ülkelerde geleneksel olarak kullanımları Çizelge 1.5 de verilmiştir.

Çizelge 1.5. Kudret narının farklı ülkelerdeki kullanımı (Kumar ve Bhowmik 2010).

Brezilya	Kolit, yanıklar, kabızlık, dermatoz, diyabet, ishal, egzama, ateş, grip, basur, hepatit, kurdeşen, kaşıntı, cinsel iktidarsızlık, lepra, lösemi, karaciğer enfeksiyonları, malarya, menstrual sorunlar, ağrı, romatizma, vajinit
Çin	Göğüs kanseri, diyabet, ateş, cinsel iktidarsızlık, böbrek problemleri, ağız kokusu, renal yetmezlik
Küba	Anemi, kolit, diyabet, karaciğer problemleri, menstrual problemler, hiperglisemi, barsak parazitleri, böbrek taşı,
Haiti	Anemi, kabızlık, dermatoz, göz enfeksiyonları, ateş, karaciğer hastalıkları, deri problemleri, burun iltihabı, iştah arttırıcı
Hindistan	Kürtaj, doğum kontrol, kabızlık, diyabet, egzama, ateş, gut hastalığı, basur, hiperglisemi, barsak parazitleri, kıskançlık, böbrek taşı, lepra, pnömoni, sedef hastalığı, romatizma, vajinal akıntı
Meksika	Barsak fonksiyonu, yanıklar, diyabet, dizanteri, cinsel iktidarsızlık, yaralar, solucanlar ve uyuz
Malaya	Abdominal ağrı, dermatoz, ishal, baş ağrısı, parazitler, solucanlar, astım, yanıklar, çölyak hastalığı.
Nikaragua	Ağrı, anemi, enfeksiyonlar, akciğer hastalıkları, malarya, deri problemleri, doğum kontrolü, soğuk algınlığı, hipertansiyon,
Panama	Soğuk algınlığı, diyabet, ateş, grip, safra kesesi hastalıkları, kurdeşen, hipertansiyon, kaşıntı, malarya, menstrual problemler
Peru	Kabızlık, diş çürükleri, diyabet, ishal, ateş, hepatit, inflamasyon, barsak parazitleri, akciğer problemleri, malarya, cüzzam

1.1.6. Farmakolojik Etkileri

1.1.6.1. Antidiyabetik Etkisi

Yapılan bazı klinik araştırmalar, kudret narının glikoz toleransını geliştirerek kandaki glikoz seviyesini azalttığını ve bazı tip II diyabet hastalarında hemoglobin Alc düzeylerini azalttığını göstermiştir (Dans ve ark. 2007, Tsai ve ark. 2012). Önceki klinik çalışmalara göre bu yararları kısa süreli ve kontrolsüzdür. Bu çalışmalara göre kudret narının glikoz seviyesini düşürücü etkisi tam anlamıyla bilinmemektedir. Araştırmaların çoğunda, kudret narının periferik iskelet kaslarındaki glikoz

yararlanımını uyararak hipoglisemiye neden olduğu ifade edilmektedir. Kudret narı insüline benzer bir kimyasal içeririr ayrıca karentin adı verilen steroidal saponinler ve içeriğindeki bazı alkoloidler ile kandaki şeker seviyesini etkin bir şekilde kontrol ettiği yapılan çalışmlarda tespit edilmiştir. Bağırsaklardaki glikoz emilimini inhibe ederek pankreasın β hücrelerini korumakta ve glukogenetik enzimi baskılayarak insülin salınımını artırmaktadır (Grover ve Yadav 2004, Joseph ve Jini 2013, Leung ve ark. 2009, Yin ve ark. 2008).

Singh ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada; KN meyvesinin oral yolla alımının pankreas bezinden insülin salınımına yol açtığını göstermişlerdir. Tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırıldığında β hücrelerinin sayısının yükseldiği belirtilmiştir. Fizyolojik deneyler ile kudret narı ekstresinin pankreas bezinde insülin salınımını artırdığı ve karaciğerde glukozun alınmasını sağladığı ayrıca gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, KN sulu ve alkollü meyve ekstrelerinin fruktoz-1,6 bifosfataz ve glukoz-6 fosfataz enzimlerinin aktivitelerini inhibe edebildiğini ve aynı zamanda glukoz-6 fosfataz dehidrogenaz aktivitesini de tetiklediği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada diyabet hastalarında ortaya çıkan ve nöropati hastalığı içinde kudret narı ile tedavi edilen gruplardaki miyelinize sinirli alanlarının, tedavi edilmeyen gruba göre önemli derecede daha büyük olduğu gözlenmiştir (Leung ve ark. 2009).

1.1.6.2. Antikanserojenik Etkisi

Kudret narı meyvesinin dikkate değer bir şekilde kötü huylu tümörlere karşı antikanserojenik etkinlik gösterdiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Kaur ve ark. 2013, Hsiao ve ark. 2013). Pek çok klinik öncesi çalışma, kudret narı ekstraktlarının ya da izole edilen bileşimlerinin lenfoid lösemi, lenfoma, göğüs, deri, prostat, kolon, idrar kesesi, pankreas kanserleri ve hodgkin lenfoma gibi hastalıklara karşı antikanserojenik etki gösterdiğini ifade etmektedir (Fang 2011).

Ayrıca kudret narı tohumundan izole edilen RIP (ribozom inaktive edici protein) ve PEG (poli etilen glikol) ile kimyasal olarak modifiye edilen RIP-PEG konjugatının, apoptotik yolak aracılığı ile güçlü bir antitümöral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Li ve ark. 2009).

Kanser hastalığının gelişiminin önlenmesi için kimyasal bileşenler, gıdalarda veya sentetik olarak bulunmaktadır (Morse ve Stones 1993). Bu bileşikler son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat sentetik olanların olumsuz etkileri yüzünden kullanımında sınırlama getirilmiştir. Bu yüzden günümüzde daha güvenilir ve daha ekonomik doğal gıdaların antioksidan ve antigenotoksik etkilerinin önem kazanması ile araştırmalar yapılmaktadır (Özgül 2014).

Hücre içi ve hücre dışı yapılan çalışmada KN bitkisinin ekstresinin ve bitkide bulunan MAP 3, momordin I ve alfa Momordin gibi çeşitli bileşenlerinin kanser hücrelerinin aktivitesini etkilediği görülmüştür (Özgül 2014). Ayrıca Özgül (2014) tarafından yapılan çalışmada oluşturulan DNA hasarı üzerinde etkisi incelenmiş ve KN uygulanan ratlarda yapılan analizlerde olumlu sonuçlar tespit edilmiştir. Ancak DNA hasarına karşı KN'nın hücreleri koruma etkinliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir.

ABD de kadınlar üzerine yapılan bir çalışmada KN özütünün meme kanser hücreleri (MCF-7, MDA -MB- 231) üzerinde % 80 oranında yok edici etkisi tespit edilmiştir ve meme epitelyum hücreleri hücre dışı ortamda KN ekstresi ile muamele edildiğinde kanserli hücreleri önemli oranda azalttığı tespit edilerek anti-proliferatif etki gösterdiğini rapor edilmiştir (Ray ve ark. 2010).

1.1.6.3. Antiülser Etkisi

Türkiye’de taze meyvenin direk tüketimi, zeytinyağı ile hazırlanmış ekstraktı veya bal ile karıştırılmış kuru meyveleri, peptik ülser tedavisi için kullanılmaktadır. Mide peristaltik hareketlerini artırmaya, ayrıca karaciğerde yağlarının metabolize olmasını sağlayan safra salgınının uyarılmasına yardımcı olarak sindirimi kolaylaştırır. İçerisinde bulunan momordinin sayesinde gastrik mukozal lezyonları azalmaktadır. Meyvelerin aynı zamanda mide ve duodenum ülseri gelişimi için sorumlu olan *Helicobacter pylori*’nin, organizmada büyümesini önlediği rapor edilmiştir (Kumar ve Bhowmik 2010, Alam ve ark. 2009, Grover ve Yadav 2004).

Pilor ligasyonu, asetik asit, etanol, stres ve indometazin ile gastrik ülser modeli geliştirilen sıçanlara uygulanan kudret narı meyve ekstresinin ülser belirtisi olarak

kabul edilen total asiditeyi, serbest asitleri ve pepsin içeriğini azaltırken gastrik mukozal içeriği arttırdığı tespit edilmiştir (Alam ve ark. 2009).

1.1.6.4. Östrojenik Etkisi

Menapoz döneminde kandaki Östradiol (E2) hormon düzeyinin azalması ve yerini östrojen hormonuna bırakması ile bu dönemde kadınların yaşam kalitesinin düşmesinin neden olmaktadır. Bu amaçla yapılan deneysel çalışmalarda overektomi yapılan sıçanlara uygulanan kudret narı meyvesinin serum E2, östrojen reseptörlerinden ESR-1, ESR-2'nin ifadesini arttırdığı, histolojik olarak nötrofil infiltrasyonunu azalttığı, hücre ve kollajen dağılımını normale döndürdüğü, düzgün yapıda epitel hücrelerini arttırdığı saptanmıştır (Akpınar 2013).

1.1.6.5. Antimikrobiyal Etkisi

Kudret narı ve özellikle de yapraklarının, etanol ve metanol ile elde edilen ekstraktları *Escherichia coli* L., *Salmonella paratyphi* L. ve *Shigella dysenterae* L. gibi birçok mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Kudret narı meyvesinde bulunan fenolik bileşiklerin mikroorganizmalarda bulunan enzimleri inhibe ettikleri ve mikroorganizmaların zararlı etkilerini ortadan kaldırdıkları saptanmıştır (Şahin 2007). Yapılan bir çalışmada *Mycobacterium tuberculosis* gelişimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Frame ve ark. 1998).

Braca ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada ise KN tohumlarından elde edilen uçucu yağların *E. coli*, *C. albicans* ve *S. aureus* türleri üzerinde antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilen yağların *S. aureus* üzerine antimikrobiyal etkisinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada kudret narı ekstraktlarının balık etindeki bozulma etmeni (*Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas oryzae*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella* spp., *Morganella psychrotolerans*, *Photobacterium phosphoreum*) ve patojen bakterilerin (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella Paratyphi* A) gelişimi ve balık infüzyon (hamsi ve uskumru) sıvısında biyojen amin üretimindeki etkileri incelenmiştir. Kudret narının en çok *Enterobacter*

cloacae, *Shigella* spp.ve *Enterococcus faecalis* üremesi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Kudret narı ekstraktı varlığında *Photobacterium phosphoreum* tarafından histamin üretimi önemli düzeyde azalttığı belirtilerek antibakteriyel etkisi incelenmiştir (Yavuzer 2016).

Yapılan bir başka çalışmada KN dış tabakasından oluşturulmuş bileşikte özellikle 100 mg/ml de hazırlanan yüksek konsantrasyonda kullanımında *S. aureus*, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* türlerine etkili olduğu ve KN iç kısımları ile hazırlanan karışımda ise orta ve yüksek konsantrasyonda *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* türlerine karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Top 2018).

1.1.6.6. Antiviral Etkisi

Momordica charantia proteinleri HIV 1 virüsünün, T hücrelerinin, monositler ve virüsle infekte hücrelerde üremesini engellemekte ve bu etkisini HIV 1 indüktazı engelleyerek yapmaktadır (Kaya 2013, Budrat ve Shotipruk. 2008).

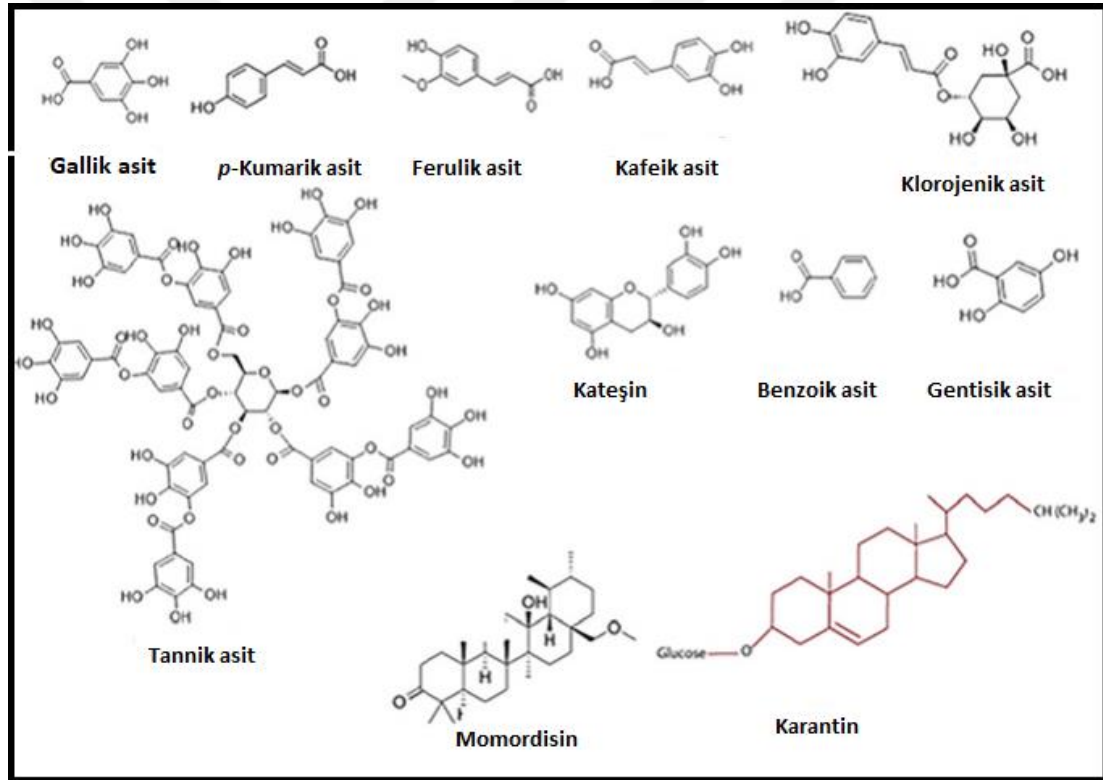
Meyve ve tohumdan elde edilen MRK29 proteininin, HIV ters transkriptazı %50 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir. MRK29 viral çekirdek proteinini HIV-1 enfekte hücreleri %82 oranında azaltmakta ve tümör nekroz faktör (TNF) aktivitesini üç kat artırmaktadır (Baser 2012).

Nerurkar ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada; HIV enfeksiyonlu karaciğer hücrelerinde (HepG2), yüksek aktiviteli antiretroviral terapi (HAART) çeşitlerinden olan Proteaz inhibitörünü (PI) içeren tedavi sonucu hücrede oluşan yan etkileri indirmek için kudret narı meyve ekstresini kullanmışlardır. PI ile tedavi sırasında hücrede artan total kolesterol, trigliserid ve apolipoprotein B'nin kudret narı uygulamasından sonra azaldığını gözlemlemişlerdir.

1.1.6.7. Antioksidan Etkisi

Serbest radikallerin yokluğu sebebiyle ortaya çıkan oksidatif stresin hücrelerde yarattığı hasarın kanser ve benzer hastalık durumlarının oluşmasında nedensel bir rol oynadığı bilinmektedir (Wondrak 2009).

Araştırmalar gösteriyor ki kudret narı bitkisi zengin bir antioksidan kaynağı olup serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı potansiyel olarak faydalı olabilmektedir (Raina ve ark. 2016). Özellikle meyvenin kabuğu ve tohumları güçlü anti-oksidan aktivite gösteren fenolik bileşikler bakımından zengindir. Bu bileşiklerin miktarı meyvenin türüne, hasat zamanına (ham veya olgun), yetiştirme türlerine (sera, tarla gibi) ve çevresel etkilere (ısı, ışık, toprak gibi) bağlı olarak değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Horax ve ark. 2010, Tan ve ark. 2016, Budrat ve Shotipruk 2008). Çalışmalarda, KN meyvesinde; gallik asit, tannik asit, klorojenik asit, benzoik asit, epikateşin, kateşin, kafeik asit ve gentisik asit gibi Şekil 1.3 de belirtilen fenolik bileşikler bakımından zengin olduğu belirtilmiştir (Tan ve ark. 2016, Kumari ve ark 2017).



Şekil 1.3. Kudret narının antioksidan ve antikanserojenik olan fenolik bileşenleri (Tokuşoğlu 2016).

Ayrıca antioksidan olarak bilinen enzim olmayan karotenoidler (karoten, ksantofiller ve zeaksantin), lipofilik özellikte olan E vitamini ve C vitaminlerinden zengin olan KN meyvesi organizmada oksijen radikallerinin süpürülmesini sağlamaktadır (Kumari ve ark. 2017, Diplock ve ark. 1998). Meyvenin C vitamini

tespiti için yapılan çalışmada 5-20 gün arasında 5'er gün ara ile toplanarak yapılan deneyde; C vitamininin olgunlaşma ile arttığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Goo ve ark. 2016).

Nerurkar ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada; yağlı beslenme ile ilgili olarak ortaya çıkan; kan beyin bariyerindeki hasarın kudret narı meyve ekstresi ile tedavi sonucu iyileştiğini göstermişlerdir. Beyinde artan oksidatif stres, glial hücre aktivasyonu ve Nk-KB1, IL-16, IL-22 gibi nöroinflamatuvar belirteçlerin kudret narı ile tedavi sonrası normale döndüğü ve ayrıca plazmada bulunan antioksidan enzimlerin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin kudret narı ile tedavi sonrası normal seviyelerine geri döndüğü tespit edilmiştir.

Kudret narı, pepino ve altın çilek bitkilerinin özütlerinin, toplam polifenol miktarı ve DPPH serbest radikal temizleme etkisi üzerine yapılan bir araştırmada: Toplam polifenol içeriğinin en fazla kudret narının iç kısımlarından elde edilen karışımında olduğu ve en az ise pepino bitki özütlerinde olduğu tespit edilmiştir. Her üç bitki özütünün etanolde hazırlanan özütleri doza bağlı olarak yaklaşık %2-15 seviyelerinde DPPH serbest radikal giderme etkisi ile antioksidan potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir (Top 2018).

1.1.6.8. Cilt Yaralarına Etkisi

Kudret narı bitkisinin, yara dokusu üzerinde onarıcı etkisi bulunmakta ve bu özelliğinden ötürü bitkinin olgun meyvelerinden yaraların tedavisinde faydalanılmaktadır. Bitkinin yaralı doku üzerindeki etki mekanizması; kılcıl damarlarda kan akımını arttırarak yaralı bölgedeki oksijen derişimini yükseltmekte, fibroblast ve büyüme faktörlerinin proliferasyonunu hızlandırmaktadır. Yapısındaki glikozid, flavanoid gibi moleküller mikrobiyel gelişimi engellemesi, antioksidan özelliği taşıması, yara kontraksiyonu ve gerilimini sağlaması, epitel hücre rejenerasyonu gibi fonksiyonları üzerinden gerçekleşir (Gürlek Kısacık ve Güneş 2017).

Kudret narı meyvesinden elde edilen ürünleri ciltte meydana gelen yaraların, doku bozukluklarının ayrıca halk arasında sedef, apse ve egzama gibi deri

problemlerinde ayrıca cüzzamın önlenmesinde haricen uygulamalarında faydalı olduğu belirtilmiştir (Kumar ve Bhowmik 2010, Elibal 2009).

Ayrıca yapılan çalışmalarda akut yanıklarda uygulanan bölgesel *M. charantia* bitkisinin lokosit infiltrasyonunu, kollojen diskolarizasyonunu, damar, kıl kökü ve glandula sebacea hasarını azalttığı, damar sayısının ve epidermis kalınlığının korunmasında da etkili olduğu görülmüştür (Tepe 2016).

M. charantia meyvesinin pomadı ile hiperglisemik sıçanlarda uygulanan tedavi yaranın onarım sürecinde olumlu sonuçlar doğurarak, hücrelerin büyümesi ve diferensiyasyonunda önemli bir unsur olan TGF- β sentezini arttırmıştır. Klinik yönden sağlıklı görünen laboratuvar hayvanlarında metanol içeren türevleri de aynı şekilde olumlu etki göstererek yaralı bölgede küçülme sağlamış ve epitel rejenerasyonun zamanını büyük oranda kısalttığı belirlenmiştir (Hussan ve ark. 2014).

1.1.7. Kudret Narının Yan Etkileri

Uzun süre kullanımında oral alınmasının güvenli olduğu tespit edilmiştir. Kudret narı ekstresininin deri altı enjeksiyonu da güvenli olmasına karşın, intavenöz uygulanmasının zehirli olduğu bu yüzden de bu yolla kullanımının tavsiye edilmediği ifade edilmektedir (Anon e 2019). Kudret narına karşı döküntü, kaşıntı veya nefes darlığı belirtileri olan alerji gelişebilir. Hipoglisemiye neden olabileceğinden dolayı ilaç kullanan şeker hastaları kontrollü kullanılmalıdır. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olamaması ve kan glikoz seviyesini düşürebileceği için kullanımı önerilmemektedir (Basch ve ark. 2013, Kumar ve Bhowmik 2010).

Bitkinin meyvelerinde bulunan bazı bileşiklerin kadın ve erkeklerde infertiliteyi arttırdığı görülmüştür. Ayrıca içeriğindeki bileşikler anne sütü ile bebeğe geçebildiği için emzirenler tarafından kullanılması sakıncalı olarak bilinmektedir. Bitki, uterus kasılmalarını arttırdığından düşüğe sebep olabilir ve bu yüzden hamileler tarafından kullanılması sakıncalıdır (Basch ve ark. 2013, Aslan ve Orhon 2010).

Uche-Nwachi ve McEven (2010) tarafından yapılan bir çalışmada KN meyvesinin hamile sıçanlar üzerindeki etkisi araştırılmış ve kudret narı ile tedavi sonucu doğan yavrularda çeşitli organlarda anomalilerin ortaya çıktığını ve beyin,

karaciğer, böbrek, akciğer, dalak gibi organların ağırlıkları kütlece azalırken, kalp ağırlığının arttırdığı tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada hipoglisemik koma ve çocuklarda kasılma, hayvanlarda *gama glutamil transferaz* ve *alkalen fosfataz* seviyelerinde yükselmeye neden olduğu görülmüştür (Singh ve ark. 2011).

1.2. Yara İyileşme Fizyolojisi

Vücut doku ve organlarındaki bütünlüğün fiziksel, kimyasal veya biyolojik hasar sonucu bozulması ile ortaya çıkan yara dokusunun iyileşmesi genellikle hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon aşamalarını içeren bir tamir sürecidir (Shaw ve Martin 2009, Berk ve ark. 2015, Özler ve ark. 2010).

Hemostaz (Koagülasyon): Vücudun yaralı bölgede meydana gelen kanamayı durdurmak amacıyla ilk verdiği tepkidir. Arteriyel kan akışı, damar düz kaslarında kalsiyum seviyesinde artışla birlikte meydana gelen vazokontraksiyon sayesinde azalır. Kan akımının azalması ile hipoksi ve salınan nitrik oksit ve vazoaaktif maddeler arteriyel damarlarda vasodilatasyona neden olur. Bununla birlikte mast hücrelerinden salınan histamine vasodilatasyona yardımcı olur. Bu süreçte trombositlerin trombus oluşumunda etkilidir (Shaw ve Martin 2009, Berk ve ark 2015, Ekmekçi ve Bostancı 2002).

İnflamasyon ve immün yanıt: Bu aşama erken faz ve geç faz olmak üzere 2 fazdan oluşur. Yara dokusuna trombositlerden salınan kemotaktik faktörler ve kan akımının artmasıyla birlikte bölgeye hucüm eden nötrofillerin yabancı partikülleri ve bakterileri salgıladığı toksik maddelerle fagosite etmesidir. İnflamatuvar fazın geç döneminde ortamdaki nötrofil sayısı azalırken yaralanmadan 48-72 saat sonra monosit sayısında artış olur ve makrofajlar büyüyerek maksimum fagosite kapasitesine sahip olur (Berk ve ark 2015, Ekmekçi ve Bostancı 2002).

Proliferasyon: Yaralanma sonrasında 3. günde başlar ve 3 hafta kadar devam etmektedir. Epitel hücrelerinin proliferasyonu ve yara dokusuna göç etmeleri ile karakterizedir (Shaw ve Martin 2009, Yazar ve Karaca 2016). Bu aşamada birbirini takip eden birtakım mekanizmalar meydana gelir

-Anjiogenez; Endotelial hücreler bir takım proteolitik enzimler salgılayarak damar bazal membranını parçalar ve perivasküler alana çıkarlar. Bu bölgede yeni kan damarlarını oluştururlar (Shaw ve Martin 2009, Ekmekçi ve Bostancı 2002).

-Granulasyon dokusu oluşumu; İnflamatuvar dönemde ortaya çıkan büyüme faktörleri, kemotaktik faktörler ve proteolitik enzimlerin artması ile başlar. Granülasyon dokusunda fibronektin, hiyalüorik asit ve kollajenden oluşan bir yapı içerisindeki yoğun makrofaj ve fibroblast ile yeni kan damarlarından oluşur (Ekmekçi ve Bostancı 2002).

-Reepitelizasyon; Yaralanmanın başından itibaren yara bölgesinin kenarındaki keratinositlerde farklılaşmalar meydana gelir. Epitel hücreleri hasarlı yüzey kapanıncaya kadar yara kenarından alt kısımdaki matrikse göç eder (Shaw ve Martin 2009, Berk ve ark 2015, Ekmekçi ve Bostancı 2002).

-Fibroplazi; Bu dönemde fibroblastların yara bölgesine göç edip proliferasyon olur. Bununla birlikte fenotipik değişikliklere uğrayarak miyofibroblastlar haline dönüşür ve yara kontraksiyonunu sağlar (Ekmekçi ve Bostancı 2002).

Matürasyon-Olgunlaşma: Rejenerasyonun son fazıdır ve 2 yıla kadar sürebilir. Bu aşamada olgunlaşma ve epitel dokunun oluşumu gerçekleşir. Ancak iyileşme dokusu tamamen eski halini alamaz, üç haftada %50' sine ulaşırken süre uzadıkça %80 oranına ulaşır (Berk ve ark. 2015). Normal şartlarda apoptozis fazında miyofibroblastlar, granülasyon dokusunun rezolüsyonda ortadan uzaklaştırılır. Bölgede uzun süre kalması sonucunda anormal skar kontraksiyonuna neden olur (Ekmekçi ve Bostancı 2002).

Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; enfeksiyonlar, immün sistemin baskılanması, yaşlanma, protein eksikliği, A, C, K vitamini, çinko (Zn) ve demir (Fe) eksikliği, kronik hastalıklar, beslenme, hipoksi, fiziksel etmenler, ilaçlar, obezite, dolaşım bozuklukları ve diyabet bu faktörler içerisinde en önemli olanlarıdır (Fan ve ark. 2011, Ekmekçi ve Bostancı 2002, Özler ve ark. 2010, Teoh ve ark. 2009, Yazar ve Karaca 2016).

1.3. Diabetes Mellitus (DM)

Son yıllarda Dünyada ve ülkemizde yüksek oranda görülme sıklığı olan ve hızla artan yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen komplikasyonları nedeniyle yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. DM, pankreasta langerhans adacıklarında β hücreleri tarafından salınan insülinin absolut ya da rölatif eksikliğine bağlı olarak insülin salınımının, aktivitesinin veya her ikisinin birden bozulmasıyla ortaya çıkan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluk ile seyreden kilo kaybı, poliüri, polifaji, hiperglisemi, polidipsi ve güçsüzlük gibi klinik semptomlarla karakterize sıkça karşılaşılan endokrin bir hastalıktır (Aytuğ 1998, Kılınç 2015).

DM'nin farklı tipleri olmakla birlikte diyabet vakalarının çok büyük bir kısmını insüline bağımlı (IDDM) olan Tip I ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) tip II diyabet oluşturmaktadır (Aytuğ 1998).

1.3.1. Tip I Diyabet

Genellikle çocukluk döneminde ortaya çıktığı için “Jüvenil diyabet”, “Genç tipi şeker hastalığı” olarak adlandırılan bu DM türü çocukların kronik hastalıkları arasında en yaygın olanıdır. Pankreas β hücrelerinin otoimmün kaynaklı yıkımı sonucu gelişir ve insülin tedavisine gereksinim gösterir (Aytuğ 1998, Kılınç 2015).

1.3.2. Tip II Diyabet

İnsüline bağımlı olmayan ve genellikle yetişkinlikte başlayan Tip II diyabet, tüm Dünyada görülme sıklığı en yüksek olan DM'nin bir formudur. Diyabet vakalarının yaklaşık %90'ından sorumludur. Dünya çapında 100 milyondan fazla insanı etkileyen ve en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Tip II diyabet, insülin duyarlılığında veya direncinde azalma, pankreas β hücrelerinde fonksiyon bozukluğu, karaciğerde glukoz üretimindeki artış ile karakterizedir (De Fronzo ve Ferrannini 1991, Kılınç 2015, Yıldız 2018).

1.3.3. Diyabette Yara İyileşmesi

DM hastalarında yara iyileşmesi normal yara iyileşmesinde rol alan birçok faktörün negatif etkilenmesi sonucunda daha uzun sürede şekillenmektedir (Süntar ve ark. 2010).

Akut yaralanma vakalarında saniyeler içinde trombositler ve nötrofiller damardan salınır ve oluşan fibrin tıkaçı inflamatuvar hücrelerinin geçişini sağladığı bilinmektedir. Gecikmiş yara iyileşmesinde ise hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) yokluğuna bağlı olarak makrofajların ve diğer lökositlerin taşınımı azalmakta buna bağlı olarak da yara iyileşme sürecinde uzama görülmektedir (Nagaoka ve ark. 2000).

Normal yara onarımının inflamasyon aşamasında yara bölgesine göç eden monositler, makrofajlara dönüşmekte ve tüm inflamasyon evresi boyunca görev almaktadır. Makrofajlar yara dokusunda ortaya çıkan yabancı hücreleri ortadan kaldırmakla görevli olan hücreler olmakla beraber, öldürücü hücreler, inflamatuvarlar ve onarıcı makrofajlar olarak adlandırılan üç tipi vardır. Normal yaralarda M1 proinflamatuvar makrofaj safhası oldukça kısa olmasına rağmen, diyabetiklerde M1 polarizasyon safhasının daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir (Süntar ve ark. 2010).

Normal yara iyileşmesinde uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen TNF- α yara oluşumundan 12 ile 24 saat sonra seviyesi maksimuma ulaşmaktadır. Proliferatif evre tamamlandıktan sonra ise bu maksimum seviye bazal seviyeye düşmektedir. Yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın diyabetik fare yarasında, normal fareye göre üç kat kadar daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Siqueira ve ark. 2010). Diyabetik yara iyileşme sürecinde TNF- α seviyesinin artmasına bağlı olarak fibroblast proliferasyonu bozulmakta ve ayrıca anjiogenezin, hücre çoğalmasının ve göçünün inhibisyonuna neden olurken apoptoz da artışa neden olmaktadır (Xu ve ark. 2013). Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-6'nın artması ile birlikte anti-inflamatuvar olarak görev yapan interlökin-10 (IL-10) miktarı azalmakta ve bu durumun sonucunda lökosit infiltrasyon süresi uzamaktadır. Buna bağlı olarak diyabetik sıçanlarda yara iyileşmesinde bozulma meydana gelmektedir (Wetzler ve ark. 2000).

Dinh ve ark. (2012)'na göre diyabetli yaralarda enfeksiyon tetiklenmesinin sebebi vaskülopati ve endotelial anormallikler görülmesidir. Buna bağlı olarak bazal membranda oluşan kalınlaşma sonucunda lökositlerin göçü değişime uğradığı tespit edilmiştir.

Ayrıca azalan anjiyogenezin sebep olduğu hipoksik koşullar anaerobik enfeksiyon gelişimine neden olmakta ve enfeksiyonun hipoksiyi daha da artırmasıyla diyabetik yaraların iyileşmesini belirgin bir şekilde etkilemektedir (Süntar ve ark. 2010).

1.4. Serbest Radikaller

Hücrelerin metabolizasyonu sırasında meydana gelen biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda açığa çıkan ve kararlı olmayan reaktif moleküllerdir. Son yörüngesinde eşlenmemiş pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Bu eşlenmemiş elektronlardan dolayı diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Reaktif oksijen türleri peroksil ($\text{ROO}\cdot$), lipid peroksil ($\text{LOO}\cdot$), süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidroksil ($\text{OH}\cdot$), ve alkoksil ($\text{RO}\cdot$) radikalleri sayılabilir. Reaktif nitrojen türlerini ise nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$) ve nitrojen dioksit ($\text{NO}_2\cdot$) oluşturur (Diplock 1993, Karabulut ve Gülay 2016, Akkuş 1995).

Serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilir. Endojen olarak en önemli kaynakları enzimler ve proteinler, mitokondrial elektron transportudur. Eksojen kaynaklar ise radyasyon, aktive olmuş fagositler, alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu gibi), çevresel ajanlar (hava kirliliği, pestisitler, sigara dumanı gibi), stres (ketakolamin düzeyi artması) ve çeşitli kimyasal maddelerdir. Serbest radikallerin düşük düzeyde olduğunda faydalı olabileceği gibi fazla miktarlarda olduğunda protein, DNA, lipid, karbonhidrat ve enzim gibi tüm bileşenlerine etkiler. Kapillar permabilitiyi bozar, hücrenin potasyum kaybını artırır ve mitokondrideki aerob solunumu bozarak yapısal bozukluklara neden olmaktadır (Köse 1997, Karabulut ve Gülay 2016, Akkuş 1995).

Reaktif oksijenlerin ve reaktif nitrojenlerin yararları ve zararları arasında hassas bir denge mevcuttur. Serbest radikallerin üretiminin artması, antioksidanların yetersiz ya da deaktif olduğu durumlarda ‘oksidatif stres’ oluşumu meydana gelir (Tabakoğlu ve Turgut 2013).

- Malondialdehit (MDA),

Lipid peroksidasyonun en önemli göstergelerinden biridir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerin bölünmesiyle meydana gelen MDA, dokulardaki oksidatif hasarın bir göstergesidir. İyon taşınması, enzim aktivitesi, deformasyon ve hücre zar özelliklerinin değişmesine yol açar (Tabakoğlu ve Turgut 2013).

1.4.1 Antioksidanlar

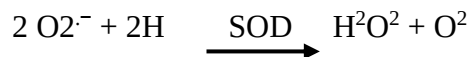
Antioksidanlar düşük konsantrasyonlarda oksidan maddelerle karşılaşır hücre içinde oluşan serbest radikallerin protein, DNA, lipid ve karbonhidrat gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini engellemekte veya sınırlandırmaktadır. Oluşan oksidasyonu engelleyerek, geciktirerek, serbest radikali zayıf bir moleküle çevirerek veya radikale bir hidrojen iyonu aktararak serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmaya yarayan mekanizmalardır (Tabakoğlu ve Turgut 2013, Diplock ve ark. 1998).

Antioksidanların sınıflandırılması yapılarına, kaynaklarına, çözünürlüklerine ve organizmada yerleşimine göre farklı şekillerde yapılabilmektedir (Tabakoğlu ve Turgut 2013);

İntrasellüler savunma sisteminin enzimatik antioksidanları;

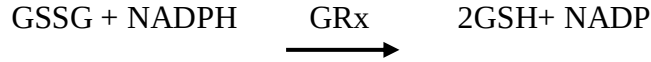
- Süperoksit Dismutaz (SOD),

Oksijeni kullanan tüm hücrelerde bulunmaktadır. Serbest radikallere karşı oluşturulan antioksidan savunma sisteminde önemli bir belirteç olup en etkili antioksidandır. Süperoksit anyon radikalının (O_2^-) dismutasyonu daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü sağlamaktadır (Young ve Woodside 2001)



- Glutasyon Redüktaz (GR):

GSH-Px enziminin hidroperoksitler ile girdiği reaksiyon sonucu ortaya çıkan okside glutasyonunun (GSSG), NADPH varlığında redükte glutatyona (GSH) katalize ederek indirgeyen antioksidan savunma sisteminde görev alan bir enzimdir. Etkinliğinin azalmasıyla, hücrelerin oksidatif hasardan korunması azalmaktadır (Mehtap 2017).



- Katalaz (CAT),
- Glutasyon Peroksidaz (GPx),
- Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz
- Glutasyon-S-Transferaz (GST),
- Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD),
- Hidroperoksidaz

Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; Glutasyon (GSH), bilirubin, seruloplazmin, askorbat, transferin, β - karoten, α -tokoferol, melanin, ürik asit, albümindir (Tabakoğlu ve Turgut 2013).

Yapılan araştırmalar diyabet, yaşlanma ve bağışıklık sisteminde bozukluk gibi organizmada oksidatif stres artışı ve antioksidan düzeyinin azalmasına sebep olan durumların yara onarımını azalttığını göstermektedir (Berk ve ark 2015).

1.4.2 Diyabet ve Oksidatif Stres

Sağlıklı bireylerde, antioksidanlar ve serbest radikaller arasında hassas bir denge mevcuttur. Kan glikoz düzeyinin yüksek seyreden bireylerde glikoz otoksikasyonu, protein glikozilasyonu, enerji metabolizmasında ortaya çıkan farklılıklar sebebiyle organizmada metabolik stres, polioli (sorbitol) yolağının kullanımına bağlı olarak iskemik ve hipoksik bozukluklar ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak serbest radikallerin artış göstermesi bu dengeyi bozmaktadır. Bozulan bu dengeye bağlı olarak, DNA, lipidler, proteinler ve karbonhidratlar gibi tüm temel bileşenlerde oksidatif stres meydana gelmektedir (Baynes ve Thorpe 1999, Mehtap 2017).

DM’de, oksidatif strese duyarlı olan pankreasın β hücrelerinde meydana gelen durum hipergliseminin toksik etkisidir (Robertson ve ark. 2004).

Hiperglisemi durumunda; mitokondride ATP sentezi sırasında açığa çıkan süperoksit düzeyinde artma meydana gelerek glikozun otoksidasyonu ve süperoksit üretimine neden olur. Protein glikolizasyonu sonucu oluşan son ürünler (AGE) vazokonstriksiyonu artırarak endotel hasarına ayrıca serbest radikal üretimini artırmaktadır. Enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, Poliol yol aktivitesi ile hipoksi meydana gelir. Diyabetik bireylerde protein glikozilasyonu, glikoz otoksidasyonu ve takip eden süreçte lipid peroksidasyonunu tetikleyen serbest radikaller sentezlenir. Kan glikoz seviyesinin fizyolojik sınırların üzerinde seyrettiği DM’ta glikoz otoksikasyonu, protein glikozilasyonu, metabolik stres ve enerji metabolizmasında bozulmalar şekillenir. Poliol (sorbitol) yolağının etkinliği artar. Hipoksik ve iskemik hasar ortaya çıkar. Serbest radikallerin artışına bağlı olarak metabolik denge bozulur (Baynes ve Thorpe 1999, Mahtap 2017). Diyabetik bireylerde meydana gelen serbest radikal artışı bu molekülleri nötralize eden sistemlerin kapasitesini aşmakta ve bu durum diyabetle ilişkili serbest radikal teşekkülünün organizmada meydana getirdiği hasarlara yol açmaktadır (Ganong 1995).

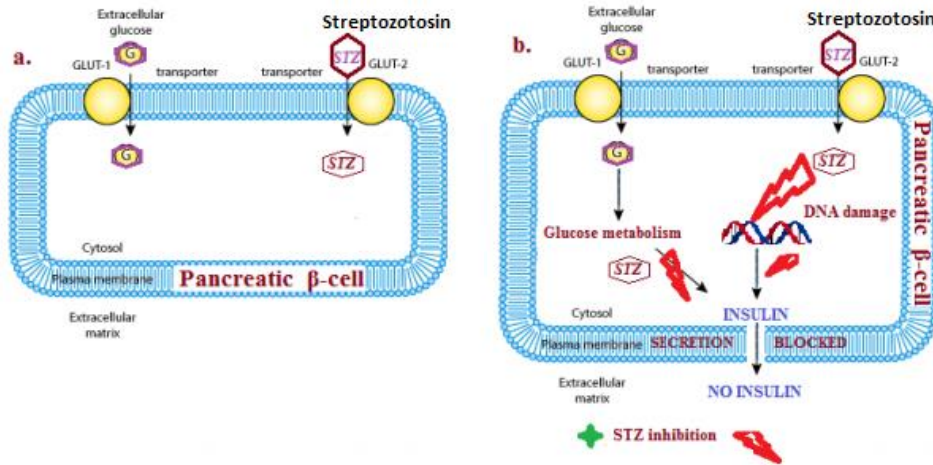
Diyabette, kan glikoz derişiminin yüksek seyriyle ilişkili oluşan oksidatif stres haricinde; plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve bazı dokularda enzimatik araşidonik asit yolu (lipooksijenaz ve siklooksijenaz) ile ya da nonenzimatik olarak lipid peroksidasyonunun arttığı; plazma lipid peroksiditlerindeki yükselmenin, diyabetten daha çok vasküler hastalık ve kan trigliserit düzeyinin yüksek seyretmesi sebebiyle ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Dillard ve ark. 1984).

1.5. Streptozotosin (STZ) Hakkında Genel Bilgiler

Streptozotosin (Metilnitrozokarbonil-O-D-glikopiranoz) karsinogenik, antitümoral ve geniş spektrumlu antibakteriyel etki sahip deneysel olarak kalıcı DM oluşturmak için

kullanılan farmakolojik preparatlardan biridir (Goud ve ark. 2015, Yılmaz ve Üstündağ 2002, Mehtap 2017).

Streptozotosin DNA zincirine bir alkil grubu ekleyerek etki gösteren alkilleyici kemoterapotiklerin nitrozürelere alt gurubundadır (Anon c 2018). 1959 yılında *Streptomyces achromogenes* mantarından üretilmiştir. Kemirgenler ve bazı memeliler STZ kaynaklı diyabete eğilimlidir. STZ'nin toksik etkisi (Şekil 1.4) plazma membranındaki glukoz taşıyıcı GLUT 2 aracılığıyla hücre içine alınır. Memeli ve bakteriyel hücrelerde DNA sentezini inhibe eder. İnsülin üreten pankreastaki β hücreleri etkisiz hale getirerek hem insüline bağımlı Tip I hem de insüline bağılı olmayan Tip II diyabet oluşturur (Goud ve ark. 2015, Szkudelski 2001, Mehtap 2017).



Şekil 1.4. STZ'nin etki mekanizması (Goud ve ark. 2015).

Bu ürün antineoplastik bir antibiyotiktir ve özellikle pankreas tümörlerinin ve malign insülinoma tedavisinde kullanılır (Goud ve ark. 2015).

STZ'in deriyaltı, periton içi veya damar içi yollarla parenteral uygulanarak etki gösterir (Erbaş 2015). Periton içi veya damar içi yöntemler sıklıkla kullanılır ve genellikle tek doz olarak 40-60 mg/kg olarak uygulanır (Kanter ve ark 2012). Periton içi enjeksiyon hızlı ve kolay bir yöntem olmasının yanında dozun fazla olduğu durumlarda bağırsak ya da deri altı boşluğa kazara verilmesi diyabetojenik etkisinde

artma veya azalmaya neden olabilir. STZ'nin IV uygulaması, IP uygulamasına göre daha düzenli bir diyabet modeli oluşturmaktadır (Goud ve ark. 2015).

Kemirgenlerde STZ uygulaması cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkek rat ve fareler STZ'nin neden olduğu hiperglisemiye dişi rat ve farelerden daha yüksek kan glukoz seviyesine hızlı ve daha uzun süreli etki gösterdiği çalışmalarla bildirilmiştir. Dişi kemirgenlerdeki bu duyarlılık östradiolün pankretik β hücrelerini oksidatif stresle oluşan apopitozdan engelleme yeteneği ile ilgilidir (Goud ve ark. 2015).

1.6. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı; ekonomik açıdan maliyeti uygun olan kudret narı (*Momordica charantia*) meyvesinden elde edilen yağın yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemektir. Bu amaçla Dünya üzerinde en yaygın metabolik hastalıklardan biri olan Diabetes Mellitus için ratlarda yara modeli oluşturulmuş ve söz konusu bitkinin etkileri çalışılmıştır.

1.6. Çalışmanın Amacı

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araç ve Gereçler

2.1.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 01.12.2017 tarih ve 17/52 numaralı kararı ile onaylanan çalışmada 8-10 haftalık, ağırlıkları 272-412 g arasında değişen 28 adet sağlıklı ergin erkek wistar albino rat kullanıldı.

2.1.2. Kudret Narı Meyvesi Yağının Hazırlanması

KN meyvesi yağının hangi teknikle hazırlanması gerektiği konusunda standart doz çalışmaları yetersizdir. Bu yüzden geleneksel olarak tıbbi yağ oluşturma prensiplerine uygun olarak kullanılan yöntemlerle hazırlanmıştır (Özbakış Dengiz ve Gürsan 2005).

Muğla ili Milas ilçesi Güllük Mahallesi'nde Enlem (N): 37°14.833', Boylam (E): 27°36.461' koordinatlarından, 2017 yılı Eylül ayında toplanan 3 adet büyük olgunlaşmış kudret narı meyvesi temizlenip çekirdekleri çıkarıldıktan sonra doğranıp ezilen meyveler yarım litre zeytinyağı ile karıştırıldı. Açık alanda üzeri tülle kapatılarak 15 gün boyunca her gün karıştırıldı ve 2 ay boyunca karanlık bir ortamda zeytinyağında bekletildikten sonra homojenize edilmek üzere karıştırıldı 15 gün bekletildikten sonra dibe çöken tortu süzülerek uzaklaştırılarak yağ elde edildi (İnce ve ark. 2019).

2.1.3. Araç, Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Patoloji AD, Biyokimya AD ve Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan cihaz ve malzemelerden yararlanıldı.

- Streptozotosin (Sigma, S0130, St Louis, Missouri)
- Sitrik asit (Sigma-Aldrich, 251275, St Louis, Missouri)
- Kan şekeri ölçüm cihazı ve striptleri (Accu-Chek®Performa Roche, Mannheim)
- Hassas Terazı (Precisa XB 220 A-İsviçre)
- Fizyolojik Tuzlu Su
- Distile Su Cihazı (Tetra – Zeneer RO 180)
- Cerrahi Malzemeler (makas, penset, bistüri)
- Kan alma tüpü (10 ml),
- Balon joje (250-1000 ml),
- Ependorf tüp (1,5 ml),
- İnsülin enjektörü,
- Asetatlı kâğıt ve mm'lik ölçüm kağıdı
- Formaldehit %10 (Merk, Almanya)
- Plastik numune kabı (100ml)
- Doku gömme cihazı (Leica EG1150 H, Almanya)
- Rotary mikrotom (Shandom AS315, Kanada)
- Hemotoksilen eozin boyası (Merck, Almanya)
- Kamera ataçmanlı dijital ışık mikroskop (Olympus Bx51 ve DP25 kamera ataçmanı)
- Ksilazin hidroklorid (Xylazinbio %2, Bioveta, İntermed)
- Ketamin hidroklorür (Ketasol %10, Richterpharma, Wels, Austria)
- Flunixin meglumine (Teknovet, İstanbul, Türkiye)
- Povidone iodine (Betadine®, İstanbul, Türkiye)
- Punch biyopsi (Difa Cooper, Milano, İtalya)
- Santrifüj Cihazı (Hettich Üniversal 32 R, Almanya)
- Otomatik Pipetler (Eppendorf Research plus 1-10, 10-100, 100-1000 µl)
- ELİSA Cihazı (Thermo Scientific Multiskan GO, ABD) ve Plate Yıkama Banyosu
- SOD Elisa Kiti (706002, Cayman, USA)
- GR Elisa Kiti (703202, Cayman, USA)

2.2. Yöntem

2.2.1. Çalışma Grupları ve Deneysel Uygulama

Ratlara adaptasyon süresince standart rat diyeti uygulandı. Yem ve su ad libitum olarak verildi. Hayvanlar adaptasyon için 2 hafta dinlendirildikten sonra çalışmaya başlandı. Ratlar demir kafeslerde tek tek tutularak araştırma merkezinin sahip olduğu deney hayvanı barındırma şartlarında (21 ± 2 °C, 50 ± 5 nem) 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüye sahip ortamda barındırıldı (Şekil 2.1).

Ratlar; Yara (Grup I), Kudret narı + Yara (Grup II), Diyabet + Yara (Grup III) ve Diyabet + Kudret narı + Yara (Grup IV) olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı ve her bir grup 7 (yedi) hayvandan oluşturuldu (Çizelge 2.1).

I. ve II. grup standart rat diyeti ile beslenirken, III. ve IV. gruplarda bulunan hayvanlar 15. gün boyunca Tip 2 diyabet oluşumunu desteklemek amacıyla yüksek karbonhidrat - yüksek yağ ile indüklenen metabolik sendrom (kafeterya diyeti) modeli uygulanarak beslendi (Gelmez ve ark. 2013).



Şekil 2.1. Gruplara ayrılan ratlar.

2.2.2. Diyabet oluşturulması ve STZ dozlarının belirlenmesi

Sağlık kontrolleri ve tartımları yapılan denekler çalışma öncesinde kontrol kanı olarak 12 saat a bırakılarak açlık kan şekeri ölçümü için antisepsi sağlandıktan sonra kuyruk veninden alınan kan glukometre ile ölçüldü. Kan glikoz seviyesi llen III. ve IV. grupta bulunan deneklere deneysel olarak diyabet oluşturulmasında en sık yöntem olan tek doz olarak 50 mg/kg olarak streptozotosin (STZ) uygulandı (Kanter ve ark 2012).

Çizelge 2.1. Çalışma gruplarında streptozotosin ve kudret narının gruplara uygulanması.

Gruplar	Uygulama
Grup I (Yara) (Kontrol)	alışmanın 3. günü oluşturulan sırt bölgesindeki defekte 14 gün boyunca serum fizyolojik uygulaması yapıldı.
Grup II (KN + Yara)	alışmanın 3. günü oluşturulan sırt bölgesindeki defekte 14 gün boyunca kudret narı yağı uygulaması yapıldı.
Grup III (Diyabet + Yara) (Kontrol)	alışmanın 1. gününde 50 mg/kg streptozotosin (STZ) sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) zlerek zltiden (0,5 ml) tek doz periton içi enjeksiyonla verildi (Kanter ve ark 2012). Çalışmanın 3. gününde açlık kan şeker seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan ratların sırt bölgesinde oluşturulan defekte 14 gün boyunca serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Yüksek yağlı diyet ile beslendi.
Grup IV (Diyabet + KN + Yara)	alışmanın 1. gününde 50 mg/kg streptozotosin (STZ) sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) zlerek zltiden (0,5 ml) tek doz periton içi enjeksiyonla verildi (Kanter ve ark 2012). Çalışmanın 3. gününde açlık kan şeker seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan ratların sırt bölgesinde oluşturulan defekte 14 gün boyunca kudret narı yağı uygulaması yapıldı. Yüksek yağlı diyet ile beslendi.

Streptozotosin (STZ) sitrat tamponunda (0.1 M, pH 4.5) zlerek zltiden (0,5 ml) tek doz periton içi enjeksiyonla verildi. Bu aşamada metabolizmada meydana gelebilecek ani değişikler nedeniyle oluşabilecek hipoglisemik kaynaklı ölümlerin önüne geçmek amaçlı ratların içme sularına 3 gün boyunca %5'lik dekstrozu eklendi. STZ uygulamasından 72 saat sonra 6 saatlik a bırakılan ratların açlık kan şekeri ölçümü için kuyruk veninden alınan kan glukometre ile ölçüldü ve kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabet olarak kabul edildi (Movahedian ve ark. 2010).

Ratların diyabetik durumunu gözlemlemek için 3, 10 ve 15. günlerde kan seviyeleri izlendi.

2.2.3. Yaranın Oluşturulması

Yara oluşturmak üzere tüm deneklere cerrahi işlem uygulamadan önce anestezi amacıyla ksilazin hidroklorid 2-5 mg/kg sonra ketamin hidroklorür 40-50 mg/kg oranında verildi, anestezinin oluşmasını takiben ratlar karınları üzerine sırt üstü pozisyonda yatırılarak dorsal tüyleri tıraş makinesi ile deriye hasar vermeden 4X4 cm boyutlarında tıraşlandı. Serum fizyolojik ile tıraşlanan sırt bölgesi yıkanarak kıllar uzaklaştırıldı. Yara oluşturulacak bölge %70'lik alkolle silindikten sonra povidone iodine ile temizlenerek gerekli antisepsi sağlandıktan sonra. Punch Biyopsi aleti ile her sıçandan 12 mm çapında epidermis ve dermisi de içine alacak şekilde tam kat eksizyonel yara (defekt) oluşturuldu (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Punc biyopsi ile defekt oluşturulma aşamaları.

Postoperatif analjezi amacı ile 2,5 mg/kg dozunda flunixin meglumine derialtı yol ile uygulanarak deneklere 24 saat analjezi sağlandı.

2.2.4. Kudret Narı Uygulaması ve Yara Ölçümleri

Müdahale sonrasında günlük lokal uygulama şeklinde yara (kontrol) gruplarına (Grup I ve Grup III) serum fizyolojik, kudret narı gruplarına (Grup II ve Grup IV) 14 gün boyunca hazırladığımız kudret narı yağı Şekil 2.3'de gösterildiği gibi her gün haricen uygulandı. Uygulama sırasında 1, 3 ve 10. günlerde şeffaf milimetrik asetatlı kağıda S ölçülü marker kalemle çizim yapılarak (Şekil 2.4) yaranın milimetrik ölçümleri ve iyileşme oranları gelişimi takip edildi.



Şekil 2.3. Kudret narı uygulaması.



Şekil 2.4. Yaranın ölçülerek çizilmesi.

2.2.5. Kan Analizleri

15. günde EDTA lı tüpe alınarak elde edilen kan numuneleri santrifüj edildikten sonra plazma kısmı otomatik pipet ile ependorf tüplerine koyularak -80°C de muhafaza edildi. Plazma örnekleri Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalında lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve Enzimatik antioksidan deneyleri Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI, USA) firması tarafından üretilen SOD ve GRx, kolorimetrik test kitleri kullanılarak, analiz kit kullanım talimatına uygun olarak ELİSA cihazında analizleri tekrarlı okuma ile değerlendirildi.

2.2.5.1. Plazma MDA Düzeyinin Belirlenmesi

Kan MDA düzeyinin belirlenmesinde, MDA ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembemsi rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilen Buege ve Aust (1978)' un hesaplama yöntemi kullanıldı.

Reaktifler:

- Trikloroasetik asit (Merck 1.00810), 20 ml TCA (%100 g TCA) ile 5 ml HCl (%37 g'lık d=1.19 g/dl lik HCl karıştırılır ve distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.
- Absolute etanol (Merck 1.00983),
- Bütilen hidroksitoluen (BHT) (Merck 817074),
- Tiyobarbitürik asit (TBA) (0,047 M): 500 mg TBA ile 1 M'lık NaOH ile karıştırılır. Üzerine 69 ml distile su ilave edilir.

Metod, MDA ve tiyobarbitürik asit reaksiyonları (TBAR) asidik koşullar altında pembe bir rengin oluşmasına dayanır. Tiyobarbitürik asit (0.375 m / v, TBA), hidroklorik asit (0.25 N, HCl), trikloroasetik asit çözeltisi (%15, w / v, TCA) 1: 1: 1 (A çözeltisi) ile birleştirildi ve karıştırıldı. 1000 µL'lik A solüsyonu (1000 µl) ve BHT (10 µL), her birinde 0.5 ml numune bulunan tüplere eklendi ve inkubasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, tüm test tüpleri buz içerisinde soğutuldu. Tüpler 14000 rpm'de 5 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Daha sonra, süpernatant kısım başka test tüplerine aktarıldı. Numuneler mikroyok okuyucu (Thermo Scientific Multiscan GO, ABD) kullanılarak 536 nm'de ölçüldü. MDA konsantrasyonu, TBA-MDA kompleksinin absorbans katsayısına göre hesaplandı ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) ve µmol / L olarak ifade edildi.

2.2.5.2. Plazmada SOD Aktivitelerinin Belirlenmesi

SOD aktiviteleri Elisa cihazında (Thermo Scientific Multiscan, GO, ABD) ticari kit (Cayman, 706002, USA) kullanılarak belirlendi.

Örnekler 1000g'de 10 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Analizleri yapılana kadar -80°C saklandı. SOD aktivitelerinin belirlenmesinden önce tüm plazmalar sample buffer ile 1:5 oranında seyreltilti. Örneklerden lökositler ayrıldıktan sonra eritrositler

HPLC-grade su ile 4 katına tamamlandı ve 10000 g'de 15 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alındı ve sample buffer ile 1:100 oranında seyreltilti.

Standartlarda aynı şekilde sample buffer ile 1:5 oranında seyreltilti ve Çizelge 2.2 de belirtildiği gibi standart solüsyonları hazırlandı.

Çizelge 2.2. SOD Standartlarının hazırlanması.

SOD Stok (µl)	Sample Buffer (µl)	Final SOD Aktivitesi (U/ml)
0	1,000	0
20	980	0.005
40	960	0.010
80	920	0.020
120	880	0.030
160	840	0.040
200	800	0.050

Test kitinde bulunan standart kuyucuklarına 200 µl sulandırılmış Radikal dedektör ve 10 µl hazırlanan standart solüsyonundan eklendi. Numune kuyucuklarından her birine 200µl hazırlanmış sulandırılmış radikal dedektör ve 10 µl örneklerden eklendi. Reaksiyonu başlatmak için kuyucuklardan hepsine 20 µl ksantin oksidaz eklendi ve 2 dk boyunca pipetaj yapıldı. Pleytin kapağını kapatıp 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılarak inkube edildi. 440-460 nm dalga boyunda mikropate okuyucuda ölçüldü. Test kitinin prensibine göre hesaplaması yapıldı.

2.2.5.3 Plazmada GRx Aktivitesinin Belirlenmesi

GRx aktiviteleri Elisa cihazında (Thermo Scientific Multiscan, GO, ABD) ticari kit (Cayman, 703202, USA) kullanılarak belirlendi.

Örnekler 1000 g'de 10 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Analizleri yapılana kadar - 80°C saklandı. GRx aktivitelerinin belirlenmesinden önce tüm plazmalar sample buffer ile 1:2 oranında seyreltilti. Örneklerden lökositler ayrıldıktan sonra eritrositler HPLC-grade su ile 4 katına tamamlandı ve 10000g'de 15 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alındı ve sample buffer ile 1:10 oranında seyreltilti.

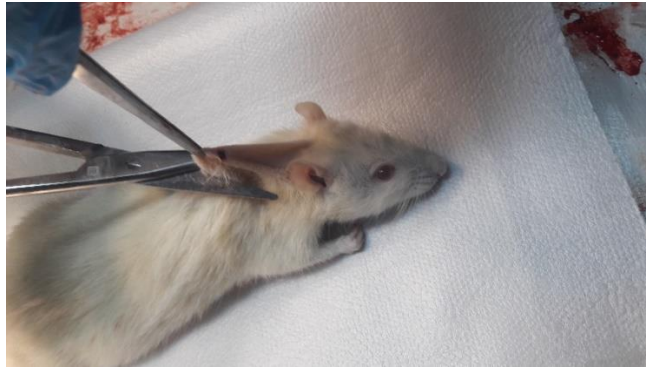
Test kiti prensibine göre kontrol kuyucuklarına 120 µl assay buffer ve 20 µl GSSH pozitif kuyucuklarına 100 µl assay buffer, 20 µl GSSH ve 20 µl GRx (kontrol) solüsyonları eklendi. Numune kuyucuklarının her birine 100 µl assay buffer, 20 µl GSSH ve 20 µl numuneden eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl NADPH eklendi ve 2 dk boyunca dikkatlice çalkalandı. 340 nm dalga boyunda mikropate okuyucuda her dakikada bir 5 kez ölçüldü. Test kitinin prensibine göre hesaplaması yapıldı.

2.2.5.4. İstatistiki Analizler

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiki değerlendirmesi SPSS (15.0) istatistik paket programı ile yapıldı. Bu kapsamda, aritmetik ortalama, standart sapma, en alt ve en üst değerler belirlendi. Plazma MDA düzeyleri, SOD ve GRx aktivitelerini istatistiki değerlendirilmesi One way ANOVA analizi kullanıldı. Önemlilik düzeyi genel olarak $p < 0,05$ olarak belirlendi.

2.2.6. Histopatoloji

Ratlar fotoğraflandıktan ve kan alma işleminden sonra sakrifiye edildi ve yara oluşturulan deri dokusu alınarak (Şekil 2.5) %10'luk tamponlu formalinde sabitlenerek Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim dalında incelenmek üzere muhafaza edildi.



Şekil 2.5. Sakrifiye edilen ratlardan yara oluşturulan bölgenin çıkarılması.

Ratların sistemik nekropsileri sonrasında toplanan deri dokuları, %10'luk tamponlu formolinde 24-48 saat tespit edildikten sonra, akan çeşme suyu altında yıkandı ve formalin uzaklaştırıldı. Sonrasında rutin doku takip işlemi (sırasıyla %50, %70, %80, %96 % 100 dereceli alkol serileri sonrasında ksilen ve parafin serileri) yapıldı. Sonrasında dokular parafine gömüldü ve 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak rutin hemotoksilen eozin boya prosedürüne göre;

- Lamlara deparafinizasyon işlemi yapıldı
 - Ksilen 3 er dk (3 tekrar)
 - Alkol %100 2 dk, %96 2 dk, %80 2 dk, %70 2 dk, %50 2 dk
- Distile su ile 2 dk muamele edildi
- Harris hemotoksilen ile 10 dk boyandı
- Akan çeşme suyu altında 5 dk yıkandı
- Eozin-phloxine solüsyonunda 2 dk boyandı
- Şeffaflaştırma işlemi yapıldı
 - Alkol %50 2 dk, %70 2 dk, %80 2 dk, %96 2 dk, %100 2 dk
 - Ksilen 3 dk (3 tekrar)
- Boyanan lamalar entellan ile kapatıldı

Boyama işlemi sonrasında dijital kamera ataçmanlı trinoküler araştırma mikroskopunda (Olympus DP 25 kamera ve BX51 Mikroskop) değerlendirildi ve fotomikrografları çekildi.

3. BULGULAR

3.1. Ratların Canlı Ağırlık ve Kan Glikoz Seviyeleri Bulguları

Tüm gruplarda deneyin 1. günü ve 15. gününde ratların ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri yapılarak gruplarına göre Çizelge 3.1, 3.2, 3.3.ve 3.4 de belirtilmiştir.

Grup III (diyabet + yara) ve Grup IV (KN + diyabet + yara) gruplarında STZ uygulamasından sonraki 3. Günde açlık kan glikoz seviyeleri, deneyin 10. gününde ve 15. gününde kan glikoz seviyeleri ölçümleri Çizelge 3.3 ve 3.4 de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1 Grup I (yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri.

Grup I (Yara)				
Hayvanlar	Ağırlık 0. gün (g)	Ağırlık 15.gün (g)	Kan glikoz seviyesi 0. gün (mg/dl)	Kan glikoz seviyesi 15. gün (mg/dl)
1.Hayvan	337	419	83	101
2.Hayvan	364	456	104	116
3.Hayvan	340	400	93	116
4.Hayvan	323	408	101	95
5.Hayvan	313	357	83	106
6.Hayvan	294	413	79	103
7.Hayvan	412	459	101	111

Çizelge 3.2. Grup II (KN + yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri.

Grup II (KN + Yara)				
Hayvanlar	Ağırlık 0. gün (g)	Ağırlık 15. gün (g)	Kan glikoz seviyesi 0. gün (mg/dl)	Kan glikoz seviyesi 15. gün (mg/dl)
1.Hayvan	363	436	79	98
2.Hayvan	319	380	103	128
3.Hayvan	295	320	91	99
4.Hayvan	326	400	95	122
5.Hayvan	333	403	86	108
6.Hayvan	350	406	87	124
7.Hayvan	321	439	107	107

Çizelge 3.3. Grup III (diyabet + yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri.

Grup III (Diyabet + Yara)						
Hayvanlar	Ağırlık 0. gün (g)	Ağırlık 15. gün (g)	Kan glikoz seviyesi 0. gün (mg/dl)	STZ uygulama sonrası		
				Kan glikoz seviyesi 3. Gün (mg/dl)	Kan glikoz seviyesi 10. Gün (mg/dl)	Kan glikoz seviyesi 15. Gün (mg/dl)
1.Hayvan	361	334	87	389	338	309
2.Hayvan	363	297	101	262	346	384
3.Hayvan	306	369	94	349	291	348
4.Hayvan	330	328	102	352	344	348
5.Hayvan	291	270	75	324	310	304
6.Hayvan	272	341	98	353	305	352
7.Hayvan	272	341	98	353	305	352
Hayvanlar	388	345	104	216	248	252

Çizelge 3. 4. Grup IV (diyabet + KN + yara) ağırlık ve açlık kan glikoz seviyeleri ölçümleri.

Grup IV (Diyabet + KN + Yara)						
Hayvanlar	Ağırlık 0. gün (g)	Ağırlık 15. gün (g)	Kan glikoz seviyesi 0. gün (mg/dl)	STZ uygulama sonrası		
				Kan glikoz seviyesi 3. gün (mg/dl)	Kan glikoz seviyesi 10. gün (mg/dl)	Kan glikoz seviyesi 15. gün (mg/dl)
1.Hayvan	355	332	82	320	349	386
2.Hayvan	317	370	100	314	301	309
3.Hayvan	323	275	98	203	349	339
4.Hayvan	362	344	98	247	259	258
5.Hayvan	310	313	102	380	379	352
6.Hayvan	298	284	89	325	335	338
7.Hayvan	298	284	89	325	335	338
Hayvanlar	320	276	105	368	379	360

Grupların ağırlık (g) ölçümlerine göre Grup I ve Grup II de normal seviyelerde ağırlık artışı gözlenirken STZ ile indüklenerek diyabet oluşturulan Grup III ve Grup IV de bazı ratlarda DM' ye bağlı olarak ağırlığında azalma gözlemlendi.

STZ öncesinde ve sonrasında kan glikoz seviyeleri (mg/dl) ölçümlerine göre beklenildiği gibi kan glikoz seviyesi 200mg/ dl üzerinde olan ratlar ile çalışılmış ve çalışma boyunca kan glikoz seviyeleri beklenen düzeyde kaldığı tespit edildi.

3.2. Ratlarda Oluşturulan Defektlerde İyileşme Bulguları

Punch biyopsi ile defekt oluşturulan yaraların ölçümleri 1, 3 ve 10. günlerde asetatlı kağıt üzerine yapılan çizimlerin ölçümü milimetrik kağıt yardımı ile yapılarak sayısal veriler haline getirildi ve yara yüzey alanları hesaplanarak ilk güne göre gruplarda

iyileşme oranı belirlendi (Çizelge 3.5, Çizelge 3.6, Çizelge 3.7, Çizelge 3.8). Yaranın % iyileşme oranları formül ile hesaplandı (Teoh ve ark. 2009).

$$\% \text{ iyileşme oranı} = \frac{[\text{Yara Gün (0)} - \text{Yara Gün (10)}]}{\text{Yara Gün (0)}} \times 100 \pm \text{Standart Değer}$$

Çizelge 3.5. Grup I (yara) yara ölçümleri.

Grup I (Yara)				
Hayvanlar	1. gün (mm)	3. gün (mm)	10. gün (mm)	% iyileşme oranı*
1.Hayvan	108	89	17,5	83,80
2.Hayvan	98,5	75,5	7	92,89
3.Hayvan	94	73,5	16	82,98
4.Hayvan	90,5	68,5	9,5	89,50
5.Hayvan	115	68,5	7	93,91
6.Hayvan	103	71	8	92,23
7.Hayvan	113,5	83,5	11,5	89,87
	Ortalama±SD			89,31±4,02

*% iyileşme oranı; 1. gün ile 10. gün arasındaki iyileşme yüzdesi

Çizelge 3.6. Grup II (K.N + Yara) yara ölçümleri.

Grup II (K.N + Yara)				
Hayvanlar	1. gün (mm)	3. gün (mm)	10. gün (mm)	% iyileşme oranı
1.Hayvan	107	98	4,0	96,26
2.Hayvan	102,5	100	5,5	94,63
3.Hayvan	114	93	4	96,49
4.Hayvan	100,5	93	6	94,03
5.Hayvan	127,5	118	3	97,65
6.Hayvan	125	73	2	98,40
7.Hayvan	93,5	90,5	1,5	98,40
	Ortalama±SD			96,55±1,61

*% iyileşme oranı; 1. gün ile 10. gün arasındaki iyileşme yüzdesi

Çizelge 3.7. Grup III (diyabet + yara) yara ölçümleri.

Grup III (Diyabet + Yara)				
Hayvanlar	1. gün (mm)	3. gün (mm)	10. gün (mm)	% iyileşme oranı
1.Hayvan	118,05	85	13,5	88,56
2.Hayvan	103,5	80,5	16	84,54
3.Hayvan	103	102	21	79,61
4.Hayvan	104,5	72	24,5	76,56
5.Hayvan	127	78	19	85,04
6.Hayvan	102	87	15	85,29
7.Hayvan	125	114	20	84,00
	Ortalama±SD			83,37±3,69

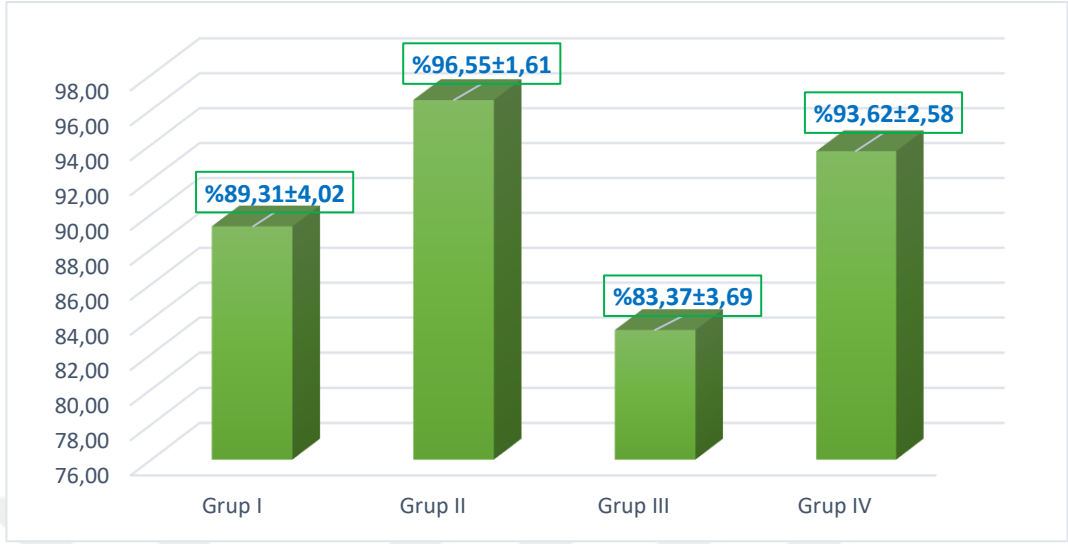
*% iyileşme oranı; 1. gün ile 10. gün arasındaki iyileşme yüzdesi

Çizelge 3.8. Grup IV (diyabet + KN + yara) yara ölçümleri.

Grup IV (Diyabet + KN + Yara)				
Hayvanlar	1. gün (mm)	3. gün (mm)	10. gün (mm)	% iyileşme oranı
1.Hayvan	118	105	5,0	95,76
2.Hayvan	124	117	7	94,35
3.Hayvan	98	85	12	87,76
4.Hayvan	127,5	105,5	5,5	95,69
5.Hayvan	128	82	8,5	93,36
6.Hayvan	117	115,5	5,5	95,30
7.Hayvan	109	116,5	7,5	93,12
	Ortalama±SD			93,62±2,58

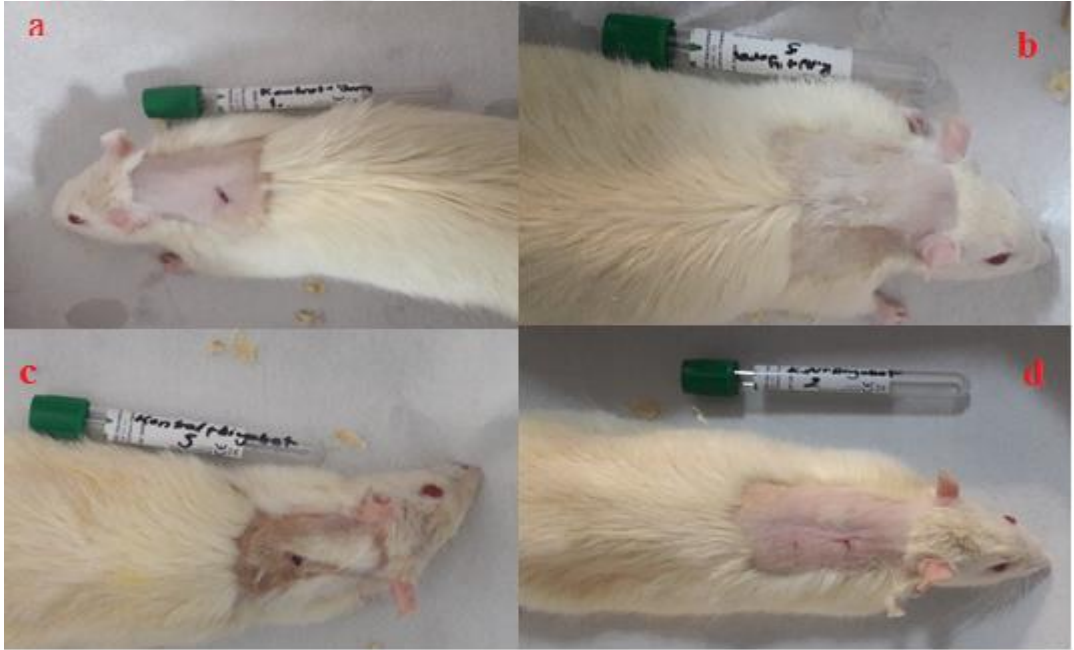
*% iyileşme oranı; 1. gün ile 10. gün arasındaki iyileşme yüzdesi

Ölçüm sonuçlarına göre yaranın ilk güne göre 10. gündeki iyileşme oranları ortalama $\pm$ Standart Değer (SD) I. Grup (yara): %89,31 $\pm$ 4,02, II. Grup (yara + KN): %96,55 $\pm$ 1,61, III. Grup (diyabet + yara): %83,37 $\pm$ 3,69 ve IV. Grup (yara + diyabet + KN): %93,62 $\pm$ 2,58 oranında iyileştiği tespit edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 10. güne göre Gruplarda % iyileşme oranı.

Her gruba ait bir ratın anestezi altında 15. gün yara görüntüleri Şekil 3.2'de verilmiştir.

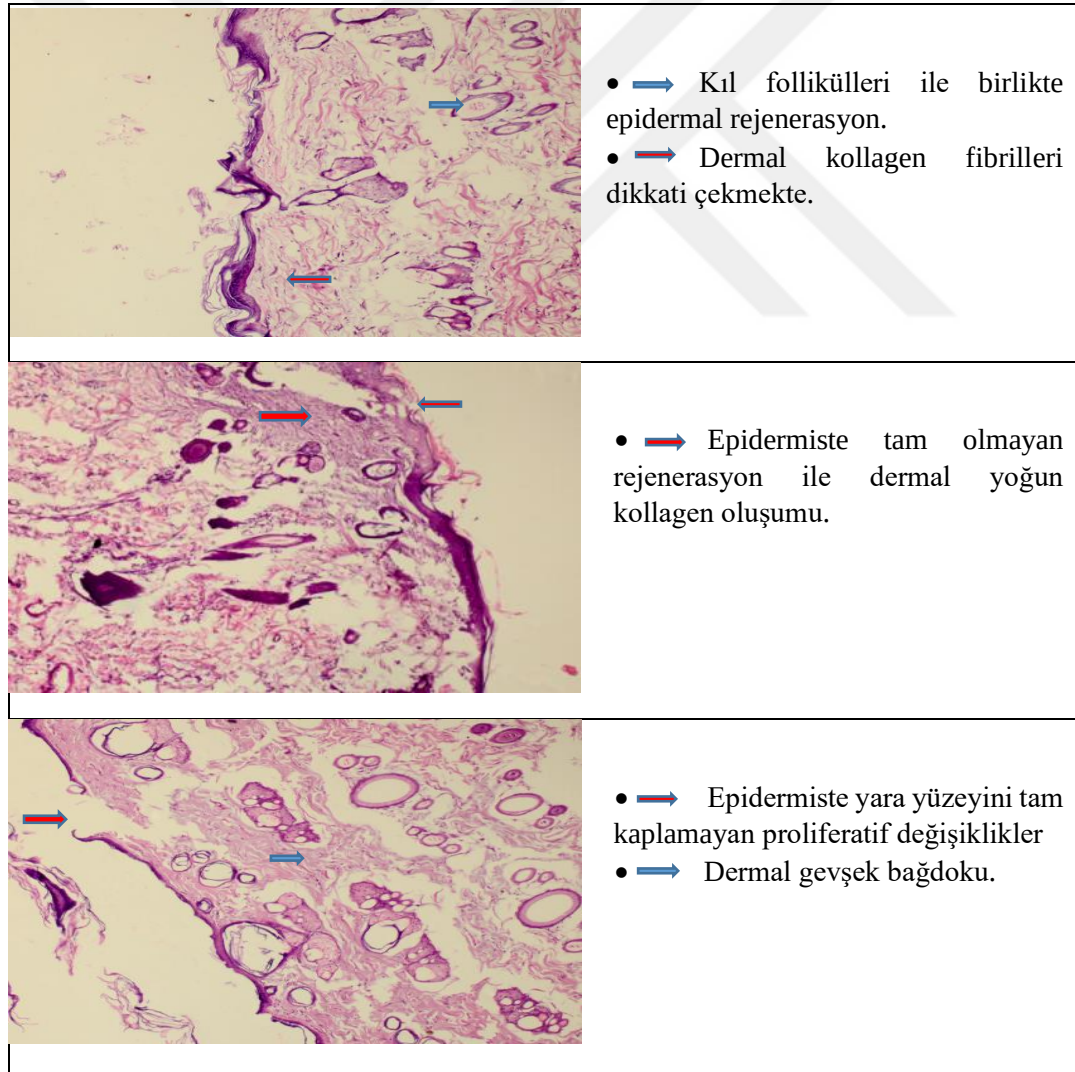


Şekil 3.2. Grup I(a), Grup II(b), Grup III(c) ve Grup IV(d) rat örneklerinde yaranın 15. gün görüntüleri.

3.3. Histopatolojik Bulgular

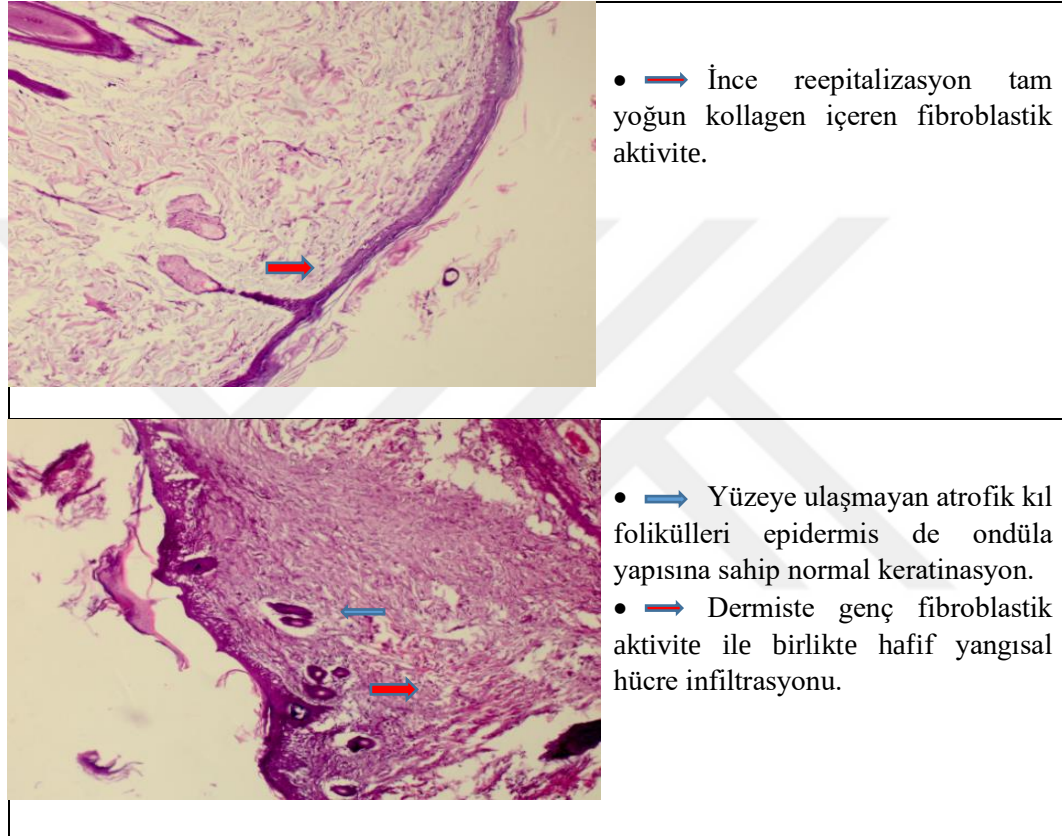
Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda rutin doku takip işlemleri yapılarak parafin kesitleri alınan ve hematozilen eozin boya ile boyanan deri preparatlarının histopatolojik incelemelerinde;

- I. Grup (Yara): Bu grupta, 2 olguda dermisin derinlerine doğru uzanan yeni damar oluşumlarının desteklediği yoğun fibroblastik aktivite ile epidermiste tam olmayan epidermal proliferasyon aktivitesi dikkat çekti. Diğer olgularda oldukça hafif düzeyde granülasyon dokusu tespit edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Grup I (yara) histopatolojik değerlendirmesi HE boyama X 20.

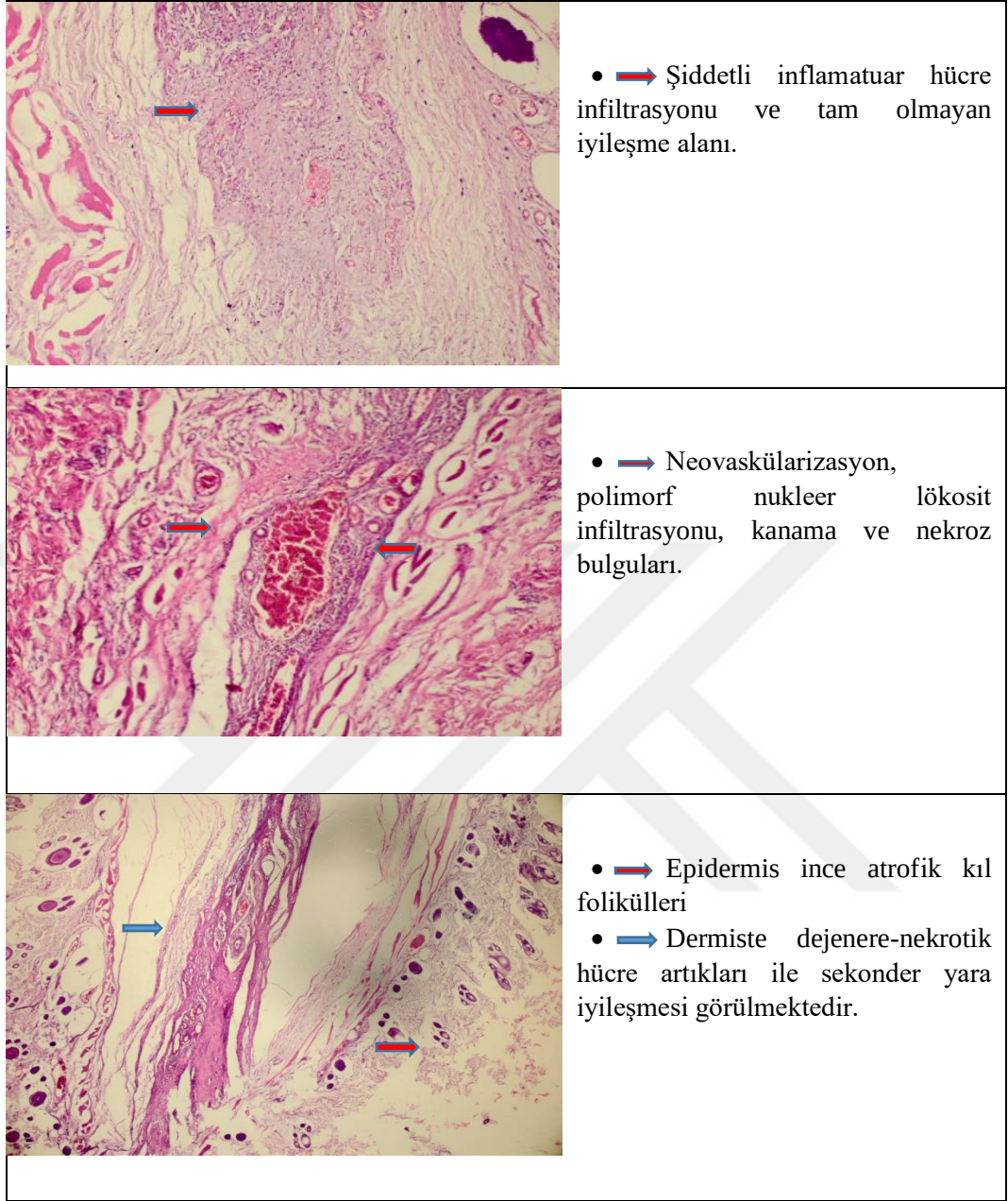
• II. Grup (KN + yara): Grupta reepitelizasyonu tamamlanmış epidermis bölgesinin kesintisiz yara dudakları arayı kapattığı ve 2-3 sıralı ince bir katmandan oluştuğu görüldü. Üzeri hafif keratinize dermiste yoğun kollagen dokusu az sayıda fibroblastik aktiviteye ait hücresel görünüm ve yüzeye ulaşmayan atrofik kıl folikülleri dikkati çekti. Bazı olgularda epidermisin ondüla yapısına sahip ve normal keratinizasyon gösterdiği görüldü (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Grup II (KN + yara) histopatolojik değerlendirmesi HE boyama X 20.

• III. Grup (yara+diyabet): Grup genelinde tam olmayan primer yara iyileşmesi, yaygın neovaskularizasyon, polimorf nukleiker lookosit kanama ve nekroz bulguları görüldü. İki olguda inflamasyon fokal odaklar halindeyken bir olguda yaygın hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Epidermis genelde ince ve kesintili görünümdeydi kıl folikülleri ise atrofik görünümde olduğu gözlemlendi.

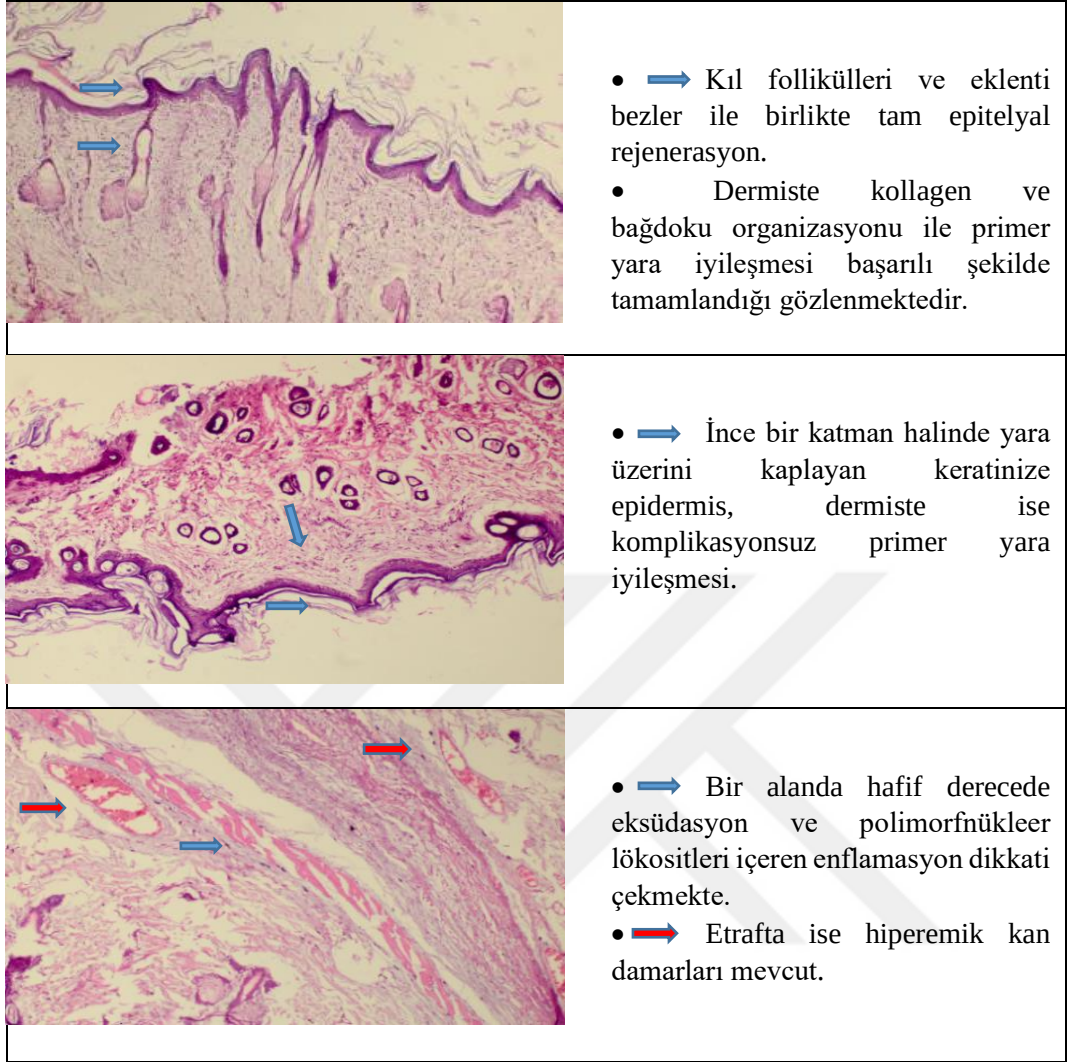
En şiddetli inflamasyon bulguları ve gecikmiş iyileşmeye ait fibroblastik aktivite, neovaskülerizasyon ile karakterize değişiklikler bu grupta gözlemlendi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Grup III (diyabet + yara) histopatolojik değerlendirmesi HE boyama X 20.

• Grup IV (diyabet + KN + yara): Genel olarak grupta dermiste orta derecede hiperemi, ödem ve epidermis altında sınırlı olmak üzere granülasyon dokusu dikkat çekmekte. Bağ doku oluşumu kollagen ipliklerinden zengin yer yer fibroblastik aktivite özelliği ile birlikte az sayıda neovaskülarizasyon tespit edildi. Yalnız bir olguda fokal histiosit ve nötrofil lokositlerden oluşan yangısal alan dikkat çekti.

Epitelizasyon tam olup yine bir olguda epidermis üzerinde dejenere ve nekrotik hücre artıkları ile eksudattan oluşan yara kabuğu gözlendi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Grup IV (diyabet + KN + yara) histopatolojik değerlendirmesi HE boyama X 20.

Yara iyileşmesi başarısı açısından sırasıyla;

1. Grup I (yara) ve Grup II (KN + yara)
2. Grup IV (diyabet + KN + yara)
3. Grup III (diyabet + yara) olarak belirlendi.

En şiddetli enflamasyon bulguları ve gecikmiş iyileşmeye ait fibroblastik aktivite, neovaskülarizasyon ile karakterize değişiklikler kontrol diyabet yara grubunda gözlemlendi. Bununla birlikte kudret narı uygulanan diyabetli yara grubu örneklerinde bir olgu haricinde enflamasyon hiç rastlanmadı ve tam iyileşme/granülasyon dokusu oluşumu başarılı bir şekilde gerçekleştiği görüldü kudret narı uygulanmayan gruba göre belirgin şekilde yara iyileşmesine ait bulgular tanımlandı.

3.4. Biyokimyasal Sonuçlar

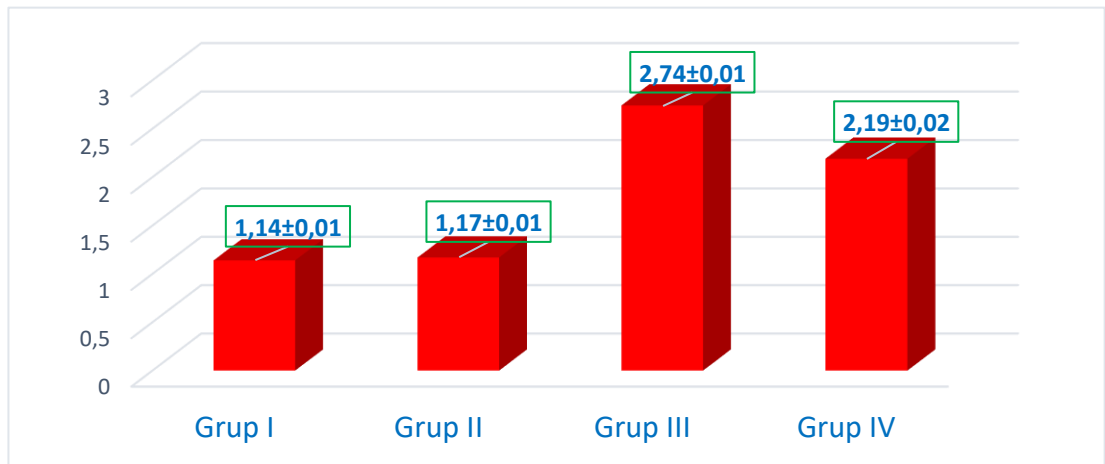
Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalında yapılan çalışmada MDA düzeyleri, SOD ve GR enzim aktiviteleri sonuçları Çizelge 3.9’da verilmiştir.

Çizelge 3.9. Ratlarda plazma MDA düzeyleri, SOD ve GR enzim aktiviteleri (ortalama±standart hata)

Parametreler	Grup I (yara) (n.7)	Grup II (KN + yara) (n.7)	Grup III (diyabet + yara) (n.7)	Grup IV (diyabet + KN + yara) (n.7)
SOD (U/ml)	5,76±0,01 ^a	5,71±0,02 ^a	3,37±0,04 ^c	4,53±0,04 ^b
MDA (µmol/L)	1,14±0,01 ^a	1,17±0,01 ^a	2,74±0,01 ^c	2,19±0,02 ^b
GRx (nmol/dk/ml)	1656,643±1,36 ^a	1458,28±5,17 ^b	1126,38±6,54 ^d	1347,30±5,32 ^c

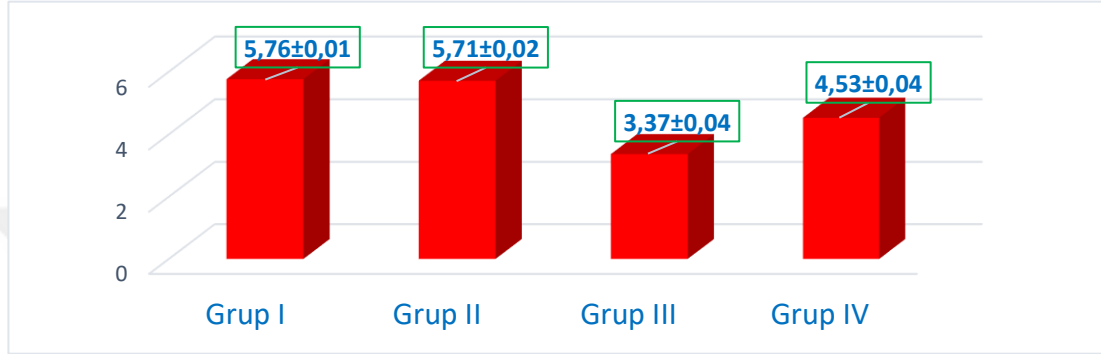
a,b,c,d: Aynı satırda farklı harfle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir (p<0,05)

Buna göre dokularında oksidatif stresi belirlemek için kanda lipid peroksidasyon ürünü olarak ölçülen MDA düzeyleri bakımından grup I ve grup II arasından önemli bir fark görülmezken, STZ ile indüklenerek diyabet oluşturulan grup III de anlamlı bir artış (p<0,05) olduğu tespit edildi. Diyabet oluşturularak KN ile tedavi edilen grup IV de Grup III e göre artan MDA değerinin tedavi sonunda anlamlı olarak azaldığı (p<0,05), fakat diyabet olmayan gruplara göre MDA değerinin yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 3.7).



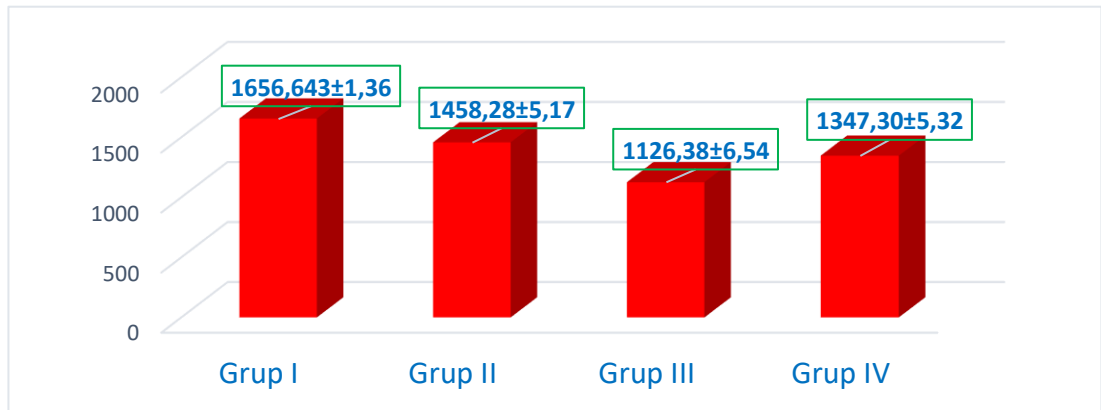
Şekil 3.7. Plazma MDA (µmol/L) düzeyleri.

Serbest radikallere karşı oluşturulan antioksidan savunmanın belirlenmesinde önemli bir belirteç olan SOD aktiveleri bakımından grup I ve grup II arasında önemli bir fark görülmedi. Diyabet oluşturulan grup III'de SOD aktivitesi anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığı ve kudret narı uygulanan grup IV'de grup III'e göre anlamlı ($p<0,05$) bir artış gösterdiği görüldü fakat diyabet olmayan grup I ve Grup II ye göre SOD değerinin daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Plazma SOD(U/ml) aktiviteleri.

Diğer bir antioksidan enzimi olan GRx değeri bakımından grup I değerine göre, grup II, grup III ve grup IV'de anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığı görüldü. Diyabet oluşturulan Grup III'de tespit edilen azalmanın KN ile tedavi edilen Grup IV ile kıyaslandığında KN uygulanan grupta GRx değerinin anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde arttığı tespit edildi (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Plazma GRx (nmol/dk/ml) aktiviteleri.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada son yıllarda kudret narı meyvesi, tohumu ve yaprakları ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar incelendiğinde kudret narının içeriğindeki bileşenler ve protein yapısı sayesinde birçok sistemi etkilediği, antioksidan özelliği ile meme, pankreas, kolon gibi birçok organda şekillenen tümoral oluşumlarda azalma sağladığı, çok sık karşılaşılan sindirim sistemi, diabetes mellitus ve deri problemlerinde tedavi edici olduğu ayrıca antibakteriyel, antiviral etkilerinin olduğu belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalar ve araştırmalar Dünya ülkelerinde yaygın olarak kullanılan kudret narı bitkisinin ülkemizde de tedavilerde kimyasal yöntemlere karşı alternatif olarak halk sağlığı için etkili bir şekilde kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle, kudret narı meyvesi içerisinde bulunan biyoaktif maddeler üzerine yapılacak yeni araştırmalarla bu meyvenin veteriner hekimlikte ve beşeri hekimlikte tıbbi ilaç olarak kullanımının önemi vurgulanmalı bu konudaki çalışmalar desteklenmelidir.

Yara iyileşmesi, insan ve hayvanların yaşamı boyunca doku ve organlarındaki bütünlüğün fiziksel, kimyasal veya biyolojik hasar sonucu bozulması ile ortaya çıkan yara dokusunu sağlıklı durumuna getirmeye çalışan organizmanın bir yanıtıdır. Yara iyileşmesi kompleks bir süreç olup birçok mekanizmanın senkronize bir şekilde devreye girmesi ile düzgün bir iyileşme şekillenir. Yara iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan biride halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes Mellitus'tur. Diyabet sırasında meydana gelen serbest radikallerin artması ve hiperglisemiye bağlı olarak yara iyileşme mekanizmasında birtakım aksaklıklar meydana gelmektedir (Kılınç 2015). Yapılan çalışmada KN meyvesi yağının diyabetli ve diyabetli olmayan hayvanlarda oluşturulan yara dokusunun iyileşme üzerine olan etkileri gözlemlendi. Bu amaçla diyabet oluşturulacak ratlara birçok literatürde kullanılan STZ solüsyonu ile indüklenerek oluşturulmuş diyabetik hayvan modelleri kullanılmıştır. Bu sayede sağlıklı hayvanlarla karşılaştırılmasına olanak sağlanmıştır.

Prasad ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada kudret narı, kontrol ve povidon iodin grubu olarak 3 gruba ayrılan ratların sırt bölgesinde tam kalınlıkta

oluşturulan yaralara 14 gün boyunca kudret narı meyvesinden hazırlanan pomad uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda kudret narı meyvesinden hazırlanan merhem kullanıldığı deney grubunda yara iyileşmesine yönelik anlamlı sonuçlar elde edilmiş, 14. günde kudret narı meyvesinden hazırlanan pomadın kullanıldığı tedavi grubunda %100'e yakın bir kapanma gözlenirken, aynı günde kontrol grubunda ise %80,16 olduğu saptanmıştır. Yaraların histolojik değerlendirilmesinde ise, epitelizasyon ve kollajen puan ortalamasının KN grubunda daha yüksek olduğu ve kudret narının yeni damar oluşumunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin üretilmesini ve dermal fibroblast hücrelerde artma sağladığı belirlenmiştir.

Tavşanlar üzerinde KN ekstraktının yara iyileştirme süreci üzerine etkilerinin incelenmesi için yapılan bir çalışmada, piyasada terapotik olarak kullanılan deksapanthenol (Bepanthen®), nitrofurazon (Furacin®) pomadları ile iyileştirme potansiyelleri karşılaştırılmıştır. Açık yaraya 28 gün boyunca her üç preparat uygulanmıştır. Tedavi sonucunda histolojik değerlendirmede tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre inflamatuvar hücre sayısında azalma, orta yoğunlukta kollagen lifleri ve damarlaşmada artma tespit edilmiştir. Deksapantenol, nitrofurazon ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında KN'nin yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (Pişkin ve ark. 2014).

Gül Satar ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada; Kudret narı (*Momordica Carantia*)nın yağlı homojenize ve toz formu, *Centella asiatica*'nın titre edilmiş ekstraktının pomat (Madécassol® pomat) formunun ve saf zeytinyağının yara üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla 30 adet Yeni Zelanda tavşanının dorsal orta hattında tam katman deri üzerinde yara oluşturulmuştur. Günlük olarak ekstraktlar uygulanmış ve 0, 7, 14, 21 ve 28. günlerinde ölçüm yapılarak takip edilmiştir. Buna göre ilk gözlenen granülasyon dokusu kontrol grubuna göre tüm gruplarda daha hızlı olarak şekillendiği ve yara çeperinin tamamının granülasyon doku ile dolması ise KN'nin yağlı homojenize formu ve *Centella asiatica* titre edilmiş ekstraktının pomat formu uygulanan tavşanlarda daha kısa zamanda olduğu tespit edilmiştir.

Gürlek Kısacık ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada ratların sırt derisi üzerinde oluşturulan yara üzerine 21 gün süre ile günlük olarak KN yağı, saf zeytinyağı, nitrofurazan ve %9 luk fizyolojik tuzlu su uygulaması yapılmıştır.

Uygulama sonrası iyileşme yüzdesi değerlendirmesinde en yüksek iyileşme oranının KN yağı uygulamasında, en düşük iyileşme oranında nitrofrozan uygulamasında olduğu tespit edilmiştir. 14. günde KN yağı uygulamasında ortalama iyileşme %83,12 koontrol grubunda %75,75 olarak ölçülmüştür. Makroskopik reepitelizasyon gözlenmesinde ise diğer gruplara göre yara kapanması istatistiksel olarak anlamlı oranda KN grubunda fazla olduğu tespit edilmiştir. Dokuların histolojik incelenmesinde ise diğer gruplara göre KN grubunda epitelizasyon, fibroblast oluşumu ve yeni damar oluşumu en yüksek olarak tespit edilirken enfeksiyon oluşumu en düşük olarak belirlenmiştir.

Yara kapanma zamanı ve epitelizasyon süresi bakımından değerlendirme için yapılan benzer bir çalışmada; ratlar üzerinde yara oluşturulmuş ve KN meyvesi benzen bazlı ekstraktı, %5 povidon iyot ve serum fizyolojik (kontrol) ile tedavi edilmiştir. KN ekstraktının kullanıldığı deney grubundaki yaralarda, %5 povidon iodinle tedavi edilen kontrol grubuna göre yara alanlarında anlamlı bir daralma gözlenmiş ve epitelizasyonun kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (Sharma ve ark. 2010).

Kudret narı meyvesinden elde edilen krem jel ve bal karışımlı ürünleri ciltte meydana gelen yaraların, doku bozukluklarının ayrıca halk arasında sedef, apse ve egzama gibi deri problemlerinde haricen uygulamalarında faydalı olduğu belirtilmiştir (Elibal 2009). Çalışmamızda ise Muğla ili Güllük mahallesinde Enlem (N):37°14'49.714" Boylam (E): 27°36'23.781" koordinatlarında yetiştirilen kudret narı meyvesinden, geleneksel yöntemlerle hazırladığımız yağın deri de oluşan yaralarda iyileşmeyi hızlandırdığı, % iyileşme miktarı ölçümü ve histopatolojik incelemeler ile tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmada da oluşturulan yara dokusunun 1. ve 10. günlerinde yapılan ölçümlerinden yüzde (%) iyileşme oranları belirlendi. Buna göre ortalama olarak I. Grupta (yara) %89,31±4,02; II. Grupta (KN + yara) %96,55±1,61 iyileşme gözlemlendi. Gözlenen % iyileşme miktarlarına göre hazırlanan kudret narı meyvesi yağının yara dokusunda klinik iyileşmeyi hızlandırdığı tespit edildi. Ayrıca histopatolojik incelemelerde KN yağı uygulanan grupta ince reepitalizasyon, tam yoğun kollagen içeren fibroblastik aktivite, yüzeye ulaşmayan atrofik kıl folikülleri, epidermis de

ondüla yapısına sahip normal keratinasyon ve dermiste genç fibroblastik aktivite tespit edildi. Elde edilen sonuçlar Prasad ve ark. (2009), Pişkin ve ark. (2014), Gül Satar ve ark. (2013), Kısacık ve ark. (2018), Sharma ve ark. (2010) tarafından yapılan araştırmalarda bu verileri destekler niteliktedir.

Tepe (2016) tarafından yapılan çalışmada ratlar üzerinde deneysel temas tipi yanık oluşturularak kudret narının topikal tedavi etkisi, plesebo jel, serum fizyolojik ve gümüş sulfadiazine karşılaştırılma yapılmıştır. Çalışma sonunda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu, kıl kökü hasarını, kollojen diskolarizasyonunu, damar hasarını ve glandula sebacea hasarını azalttığı, damar miktarını ve epidermis kalınlığının korunmasında da etkili olduğu tespit edilmiştir. Topikal Gümüş sulfadiazine tedavisinin ise yalnızca kollojen diskolarizasyonunu azalttığı, epidermis kalınlığı ve damar sayısını korumada etkili olduğu görülmüştür.

Singh ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada KN bitkisinin kurutularak toz hale getirilmesinden sonra %95 lik etil alkolle ekstraksiyonu yapılan bitki daha sonra ayrı gruplarda yoğunlaştırılmış etil alkol ekstresi, petrol eteri (40-60 v/v), solvent eteri, etil asetat, butanol, butanon, etanol ve metanol kullanılarak fraksiyon işlemi uygulanarak ekstraktlar elde edilmiştir. Elde edilen karışım, yara oluşturulan ratlara oral olarak verilerek 4, 8, 12 ve 18 günlerde yaranın kapanma mukavemeti ve epitelizeasyon süresi takip edilmiştir. Deney sonucunda kontrol grubuna göre tüm gruplarda kapanma mukavemetinin daha fazla olduğu, petrol eter ve butanol fraksiyonlarının en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Epitelizasyon takibinde yüzde kapanma oranına göre petrol eter ve solvent eter uygulamalarında en yüksek iken butanol ve butanon ile oluşturulan fraksiyonlarda da anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Yapılan çalışmada KN meyvesi yağının harici uygulamasında belirlenen yara iyileşmesi 10. günde I. grupta (yara) $89,31 \pm 4,02$; II. Grupta (KN + yara) $96,55 \pm 1,61$ iken Singh ve ark. (2018) tarafından uygulanan çeşitli fraksiyonlarında oral olarak alımında yara iyileşmesi 12. günde kontrol grubunda; $83,28 \pm 1,3$, kudret narı petrol eter (40-60) fraksiyonunda $95,19 \pm 1,8$, Solvent eter fraksiyonunda $90,14 \pm 1,69$ olarak belirlenmiştir.

Teoh ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, kudret narı bitkisinin diyabetik ve diyabetik olmayan rat modellerinde incelemiştir. 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 edilmeyen diyabetik sıçanlarda yeni hücreleri tarafından ortaya çıkan dejenere glomerular infiltrat ve bazal membran kalınlaşması gösterilmiştir. Tedavi alan gruplarda yara kapanma hızının daha yüksek, yara dokusundaki protein içeriğinin daha zengin ve histolojik bulgular açısından daha iyi olduğu gözlenmiş, normal glomerulus, bazal membran ve kapiller inflamatuvar hücre yokluğu ile 10 hiyalin ve mukopolisakkarid birleşmesinde azalma gösterilmiştir. Ayrıca doku nekrozunda da azalma olduğu ortaya konmuştur. 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 düşündürmüş, ancak bunun hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği anlaşılamamıştır.

Hussan ve ark (2014) tarafından yapılan benzer bir çalışmada kudret narı meyvesinin, gecikmiş yara iyileşmesi, yüksek morbidite ve düşük yaşam kalitesine yol açan diyabet hastalarında yara dokusu üzerine etkileri incelenmiştir. Uygulanan tedavi yaranın onarım sürecinde olumlu sonuçlar doğurarak, hücrelerin büyümesi ve diferensiasyonunda önemli bir unsur olan TGF- β sentezini arttırmış ve yüksek düzeyde toplam protein içeriği göstermiştir. Klinik yönden sağlıklı görünen laboratuvar hayvanlarında metanol içeren türevleri de aynı şekilde olumlu etki göstererek yaralı bölgede küçülme sağlamış ve epitel rejenerasyonun zamanını büyük oranda kısaltmıştır.

Yapılan çalışmada histopatolojik yönden diyabet oluşturulmayan yara ve kudret narı uyguladığımız yara modellerinde çok bariz farklılıklar görülmezken; kudret narı uygulanan diyabetli yara, kontrol grubumuzdaki diyabetli yara grubuna göre bir olgu haricinde enflamasyon hiç rastlanmadı ve tam iyileşme/ granülasyon dokusu oluşumu başarılı bir şekilde gerçekleştiği görüldü. Kudret narı uygulanmayan gruba göre belirgin şekilde yara iyileşmesine ait bulgular tanımlandı. Gözlenen % iyileşme oranı Grup III'de $83,37 \pm 3,69$ ve Grup IV' de $93,62 \pm 2,58$ olarak belirlendi. Buna göre hazırlanan kudret narı meyvesi yağının yara dokusunda klinik iyileşmeyi hızlandırdığı tespit edildi.

Tripathi ve Chandra (2009) tarafından yapılan çalışmada; diyabet modeli oluşturulan sıçanların kudret narı meyve ekstresi ile tedavi sonrası kan glukoz seviyesini ve kalp dokularında oksidatif stres parametreleri incelenmiştir. Kudret narı ile tedavi edilen diyabet grubunda artan kan glukoz seviyesinin düştüğü, kalp dokusunda ise yükselen lipid peroksidasyon düzeyinin azaldığı, buna karşın GSH düzeyinin azalarak, SOD, CAT ve GST aktivitelerinin ise arttığı bildirilmiştir.

Yapılan çalışmada diyabet oluşturulan ve deri üzerinde yara yapılan ratlar üzerine harici uygulamada kan glikoz seviyesi üzerine bir etkisi olmamakla birlikte; antioksidan parametrelerinden SOD ve GRx aktiviteleri diyabet oluşturulan yara gruplarında önemli derecede artırırken MDA düzeyleri diyabetli yara grubunda önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir.

Ahmad ve ark (2013) yaptıkları çalışmada C Vitamini açısından zengin, Limon (*Citrus limon*), üzüm meyveleri (*Citrus paradise*) ve Portakal (*Citrus sinensis*) kabuğu ekstraktlarıyla oral tedavinin diyabetik sıçanların derisinin yara onarımı üzerine etkisini araştırdı. Farelerde, tek doz streptozotosin periton içi enjeksiyonu ile sıçanlarda diabetes mellitus indüklendi. Diyabet indüksiyonundan bir hafta sonra, hiperglisemik sıçanlarda tam kalınlıkta eksizyon yaraları yapıldı. Farklı test grubu hayvanları, 12 gün boyunca farklı narenciye kabuğu özünü verildi. Deney süresi boyunca her 3 günde bir kan şekeri, vücut ağırlığı ve her sıçanın yara kapanma hızı ölçülmüştür. Deneyin sonunda yaraların zerde dokusu kaldırıldı, hidroksilprolin ve toplam protein içeriği tahmin edildi. Sonuçlar kan glukozunda ve yara kapanma süresinde önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Doku büyümesi ve kollajen sentezi, toplam protein ve hidroksil prolin içeriği ile belirlenenden önemli ölçüde daha yüksekti. Deneysel verilere göre, narenciye kabuğu ekstraktlarının oral yoldan uygulanmasının, şeker hastalığında kronik yaraların tedavisinde terapötik bir potansiyele sahip olduğu ifade edilmektedir. Kudret narı meyvesinin içeriğinde bulunduğu bilinen C vitamini ile yaralar üzerine nasıl etki gösterdiği ve yara iyileşmesinde etkili olan hesperidin varlığı daha sonraki çalışmalarda incelenebileceği göstermektedir.

İleri derece diyabet hastalarında, özellikle de nöropatisi olan diyabet hastalarında sıklıkla karşılaşılan diyabetik ayak denilen tablonun; fizyopatolojisinde hiperglisemiye bağlı bağışıklık sisteminin yetersizliği, noropati ve dolaşım

yetmezliğine bağlı olarak şekillenen ayak yaraları ve buna bağlı yaralarda enfeksiyon veya ülser gelişebilmektedir. Gelişen ülserin tedavisi de olabildiğince zor olmakta ve genelde amputasyonla son bulmaktadır. Düzenli bir ayak bakımı ile ayak amputasyon oranı %45-85 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir (Anon d 2019, Çalangu ve ark. 2004). Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre diyabetik ayak sendromunda tedavi amaçlı olarak harici olarak kullanılan KN yağının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Semiz ve Şen (2007) tarafından yapılan çalışmada KN meyvesinin fareler üzerinde antioksidan aktiviteleri ve hepatosellüler hasar oluşturulan fareler üzerindeki koruyucu etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda incelenen tüm ekstraktlarında özellikle karaciğer dokusunda SOD, CAT ve GPx aktiviteleri gibi hepatik antioksidan enzimlerde belirgin bir artış tespit edilmiştir.

Diyabetli hastalarda; SOD, CAT, GPx, lipit peroksidasyon ve glisemik kontrolü oluşturan aktivitelerinde önemli değişiklikler olabileceği ifade edilmektedir. Diyabetin olduğu durumlarda antioksidan kapasitenin önemli oranda etkilenmesi oksidatif strese bağlı kronik olayların oluşmasına ortam hazırlamaktadır. Antioksidanların, serbest radikallerin aktivitelerini önleyerek diyabete özgü komplikasyonların azaltılabilecekleri ifade edilmektedir (Fenercioglu ve ark. 2010, Goh ve Cooper 2008).

Yapılan çalışmada, sırt derisi üzerinde 12mm'lik punch biyopsi ile yara oluşturulan ve STZ ile indüklenerek DM oluşturulan ratlarda uygulama sonrasında oksidatif hasara neden olduğu ve buna bağlı olarak ratlarda kan lipit peroksidasyon düzeyini artırdığı, ayrıca enzimatik bazı antioksidan aktivitelerini azalttığı saptandı. Oluşan bu hasara karşı KN yağı uygulamasının lipit peroksidasyon düzeyini azaltırken bazı antioksidan parametreleri artırdığı tespit edildi. Böylelikle KN yağının, DM'un organizmada oluşturabileceği oksidatif hasara karşı koruyucu ve tedavi edici amaçla kullanılmasının bazı antioksidanların aktivitelerinde artışa bağlı olarak olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Ono ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmada; KN bitkisinin, insanlardaki büyüme faktörleri (HGF), epidermal büyüme faktörleri (EGF), dermal fibroblast üretimi, hücre proliferasyonu, rejenerasyonu ve genel sinyal iletim yollarından olan mitojenler tarafından aktive edilen protein kinazlar (MAPK) ile ilgili etkileri incelenmiştir. Araştırmada KN meyvesinden elde edilen ekstraktın

dokuları yenileme sürecinde faydalı olduğuna, dermal fibroblast hücrelerinin çoğalmasını sağladığını, yara iyileştirici özelliği olan faktörlerde artış olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmada ise antioksidan özelliği olduğu bilinen KN meyvesinin yara üzerine etksi incelenmiştir. Yapılan çalışma sonunda normal yara tedavisinde oksidatif stres ölçümünde MDA düzeylerinde ve antioksidan ölçümünde SOD enzim aktiviteleri anlamlı bir değişim görülmemesine rağmen GRx enzim aktiviteleri düştüğü tespit edilmiştir.

Aksoy ve Bingöl Akpınar (2014) tarafından yapılan derlemede; yara iyileşmesine etki eden faktörlerden biri de reaktif oksijen türleri olduğunu, yara bölgesinde zararlı mikroorganizmalara karşı nötrofil ve makrofajlar, oksidasyon sonucu büyük miktarda reaktif okjijen türleri oluşturduğu ve bunlarda yabancı organizmaların ortadan kaldırılmasında önemli rol oynadığını, ayrıca yeni damar proliferasyonunu uyararak, düzenli besin ve oksijen sağladığını, serbest radikaller yara bölgesinde keratinositlerin göçünü ve epidermal büyüme faktör sinyal iletişimini inhibe ederek fibroblastlarda ciddi hasarlara yol açtığını, özellikle de kronik yaralarda oksidatif stresi arttırdığını, bu nedenle dokulardaki serbest radikallerin ortadan kaldırılması özellikle kronik yaraların iyileşmesinde önemli olduğu belirtilmiştir. Diyabet hastalarında artan DNA, protein ve lipit peroksidasyon ürünleri diyabetlilerde oksidatif stresin yüksek olduğunun göstergesi olarak ifade edilmektedir. Diyabetli hayvanlarda oksidatif stres fibroblastlarda siddetli hasar oluşturduğu, kollagen fibrillerin üretiminin düştüğü ve sürekli inflamasyon sebebiyle serbest radikalde artış ve antioksidan seviyelerinde azalmaya neden olduğunu, diyabetlilerde ayrıca anormal reepitelizasyon, anormal granülasyon dokusu gözlemlendiği ve yara kontraksiyon hızı normale göre daha yavaşlattığını da belirtmişlerdir.

Parihar ve ark. (2008) tarafından insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, serbest radikallerin oluşturduğu hasarların antioksidan bileşiklerin topikal uygulanımı sonrasında önemli derecede iyileştiği gösterilmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada ise diyabet oluşturularak yara yapılan hayvanlarda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA ve antioksidan parametreleri olan SOD ve GRx incelenmiştir. Normal yara dokusuna göre MDA düzeyinin artması oksidatif stresin

arttığını göstermiş ve antioksidan parametreleri olan SOD ve GRx enzim aktivitelerinin azalması diyabette antioksidan değerlerinde azalmaya veya yetersiz kalmasına işaret etmiştir. Yapılan histopatolojik incelemede de şiddetli inflamasyon dokusunun olduğu, tam olmayan primer yara iyileşmesi yaygın neovaskularizasyon polimorf nükleik leukosit kanama ve nekroz bulguları görülmüştür. Epidermin genelde ince ve kesintili görünümde olduğu ve kıl folikülleri ise atrofik görünümde olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde KN'nın antidiyabetik etkisi görülmekte ve HDL, LDL, total kolesterol değerlerini iyileştirmekte, antioksidan aktivitesi ile de diyabetin getirdiği komplikasyonlar üzerine olumlu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Buna göre, yapılan bu çalışmada Tip II diyabetli ratlarda yara iyileşmesinde kullandığımız KN yağının olumlu etkileri göz önüne alınarak tedaviye yardımcı olması için KN bitkisinin diğer kısımlarıyla ilgili yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak yapılan bilimsel araştırmalar özellikle ülkemizde yaygın olarak kullanılan kudret narının alternatif tıp tedavilerinde ve halk arasında kullanımını desteklemektedir. Kudret narının içerisinde bulunan biyoaktif maddeler üzerine yapılacak yeni araştırmalarla bu meyvenin tıbbi ilaç olarak kullanımının önemi ortaya çıkarılması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- AHMAD M, ANSARİ MN, ALAM A (2013) Oral dose of citrus peel extracts promotes wound repair in diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 2013; 16: 1086-1094.
- AKAY A, KARAASLAN E (2012). Mikoriza aşılannmış kudret narı (*momordica charantia*) bitkisine farklı dozlarda fosforlu ve demirli gübre uygulamasının yaprak klorofil içeriğine etkisi, *Iğdır Üniversite Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(3):103-108.
- AKKUŞ İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayıncılık, Konya.
- AKPINAR H (2013) Kudret Narı' nın (*Momordica charantia*) östrojen reseptörlerinden ESR1 ve ESR2 gen düzeyleri ile oksidatif DNA hasarı üzerindeki etkisi Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi -339724.
- AKSOY H, BİNGÖL ÖZAKPINAR Ö (2014) Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres. *Marmara Pharmaceutical Journal* 18: 153-158, DOI: 10.12991/mpj.2014187243.
- ALAM S, ASAD M, ASDAQ SMB, PRACED V (2009) Antiulcer activity of methanolic extract of momordica charantia l. in rats, *Journal of Ethnopharmacology* 123, 464-469.
- ALİ A, SAYEED A, REZA S, YEASMIN S, KHAN AM (2008) Characteristics of seed oils and nutritional compositions of seeds from different varieties of momordica charantia linn. cultivated in bangladesh *Czech Journal of Food Sciences*, 26, 275-283.
- ANON a erişim tarihi 03.06.2017 <http://www.saglikaktuel.com/bitki-ansiklopedisi-kudret-nari-nedir-faydalari-nelerdir-1709.htm>.
- ANON b erişim tarihi 03.06.2017 <https://www.dhyllife.com/blogs/kudret-nari-ve-faydalari>.
- ANON c erişim tarihi 10.05.2018 <http://www.oncetus.com/sozluk/streptozotosin/>.
- ANON d erişim tarihi 20.06.2019 World Health Organization Wep Site [Homepage on the Internet] Complications of Diabetes / Neuropathy Available from: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html.
- ANON e erişim tarihi 03.05.2019 <https://www.foundationalmedicinereview.com/wp-content/uploads/2019/02/v12-4-360.pdf>.

- ASLAN M, ORHON M, (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri, *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 23-24: 27-30.
- AYTUĞ N (1998). Metabolizma Hastalıkları Kedi Ve Köpek Hastalıkları. İmren HY (editör). s.345-346. Medisan Yayınları, Ankara.
- BASCH E, GABARDİ S, ULBRİCHT C (2003) Bitter melon (*Momordica charantia*): A review of efficacy and safety. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 60, 356–359.
- BASER HC (2012) Kudret narı (*Momordica charantia* L.), *Bağbahçe dergisi*, Sayı:42, sayfa:29.
- BAYNES JW, THORPE SR, (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.
- BEHERA TK, JOHN JK, SİMON WP, STAUB JE, JULES İN, JANİCK (ED.) (2010) Bitter Gourd Botany, Horticulture, Breeding. *Horticulture Reviews*, Wiley Blackwell, p. 37.
- BERK A, DOKUMACI AH, KAYMAZ MB (2015) Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. Wound healing and medicinal plants used in the treatment of diabetic wounds *Sağlık bilimleri dergisi Journal of health sciences*, 24: 185-192.
- BLAKYTN Y R, JUDE E (2006) The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*; 23: 594-608.
- BRACA A, SİCİLİANO T, D'ARRİGO M VE GERMANÒ MP (2008). Chemical composition and antimicrobial activity of *Momordica charantia* seed essential oil. *Fitoterapia*, 79 (2): 123-125.
- BUDRAT P, SHOTİPRUK A (2008) Enhanced recovery of phenolic compounds from bitter melon (*Momordica charantia*) by subcritical water extraction in Food Science and Technology *Chiang Mai Journal of Science* 35(1):123-130.
- BUEGE JA, AUST SD (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol*, 52: 302–310.
- ÇALANGU S, AKSOY M, BAKTIROĞLU S, ERTUĞRUL B (2004) Diyabetik Ayak ve Enfeksiyonu. *Klinik Dergisi*, 17(1):3-12.

- DANS AM, VİLLARRUZ MV, JİMENÓ CA, JAVELOSA MA, CHUA J, BAUTİSTA R (2007) The effect of Momordica charantia capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies, *J. Clin. Epidemiol.* 60 554–559.
- DE FRONZO RA, FERRANNİNİ E, (1991) İnsulin resistance a multifaceted syndrome responsible for niddin, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care*, 14, 173-94.
- DİLLARD CJ, DOWNEY JE, TAPPEL AL, (1984) Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron loaded rats. *Lipids* 19(2), 127-33.
- DİNH T, TECİLİZİCH F, KAFANAS A, DOUPİS J, GNARDELLİS C, LEAL E (2012). Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes*, 61 (11), 2937-47.
- DİPLOCK AT (1998). Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe concise monograph series*, Belgium, p 59.
- DİPLOCK AT, GUTTERİDGE JMC, SHUKİE VKS (1993) Antioxidant, free radical and polyunsaturated faty acids in biology and medicine. *Richeliven Press*, London, p 437.
- DONYA A, HETTİARACHCHY N, LİYANAGE R, LAY J, CHEN P, JALALUDDİN M (2007). Effects of processing methods on the proximate composition and momordicosides K and L content of bitter melon vegetable. *J. Agric. Food Chem.* 55: 5827–5833.
- DORAI AA. (2012) Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian J Plast Surg.* 45(2): 418–24.
- DURUSOY Ç, ULUSAL BG (2007) Dermatolojide bitkisel tedavi-fitoterapi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 1:47-50.
- EKMEKÇİ P, BOSTANCI S (2002) Yara İyileşmesi wound healing *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 12:114-120.
- ELİBAL B. (2009). Kanola Yağından Kudret Narı Yağ Asitleri ile Yapılandırılmış Yağ Üretimi ve Reaksiyon Koşullarının Optimizasyonu, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof Dr. A. Aksoy).
- ERBAŞ O. 2015. Deneyisel diyabet modelleri Experimental diabetes model. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*;1(1):40-42.

- FAN K TANİ J, ESCANDON J, KİRSNER RS (2011) State of the art in topical woundhealing products. *Plast Reconstr Surg.*; 127(1): 44-59.
- FANG E F, NG TB (2011) Bitter gourd (*Momordica charantia*) is a cornucopia of health: a review of its credited antidiabetic, anti-HIV, and antitumor properties, *Curr. Mol. Med.* 11 (2011) 417–436.
- FENERCİOĞLU AK, SALER T, GENÇ E, SABUNCU H, ALTUNTAS Y (2010). The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of endocrinological investigation*, 33(2), 118-124.
- FRAME AD, RÍOS-OLÍVARES E, DE JESUS L, ORTÍZ D, PAGAN J VE MENDEZ S (1998). Plants from puerto rico with anti-Mycobacterium tuberculosis properties. *Puerto Rico Health Science Journal*, 17: 243-252.
- GANONG WF (1995). Tıbbı Fizyoloji, 16. Baskı, Ed: Doğan A, Barış Kitabevi, İstanbul, Bölüm 19, 365-86.
- GELMEZ M, KASAPOĞLU P, ADAŞ Ç, TAHRALI İ, GAZİOĞLU S, ÇEVİK A, DENİZ G (2013). Metabolik Sendromda Deneysel Hayvan Modelleri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2 (4): 15-21.
- GOH S, COOPER ME (2008). The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 93 (4): 1143-152.
- GOO KS, ASHARİ S, BASUKİ N, SUGİHARTO AN (2016) The bitter gourd *Momordica charantia* L.: Morphological aspects, charantin and vitamin C contents. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 9(10), 76-81.
- GOUD B J, DWARAKANATH V, CHİKKA BK (2015) Streptozotocin- a diabetogenic agent in animal models human, *Journals Review Article* April 2015 Vol:3, Issue:1 ISSN 2349-7203.
- GÖLÜKCÜ M, TOKER R, AYAS F, ÇINAR N (2014) Some physical and chemical properties of bitter melon (*Momordica charantia* L.) seed and fatty acid composition of seed oil. *Derim*, 31 (1):17-24.
- GROVER J.K, YADAV S.P (2004). Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review *Journal of Ethnopharmacology* 93 123–132.

- GUL SATAR N Y, TOPAL A, YANIK K, OKTAY A, BATMAZ E, INAN K (2013) Comparison of the Effects of Bitter Melon (*Momordica charantia*) and Gotu Kola (*Centella asiatica*) Extracts on Healing of Open Wounds in Rabbits. *Kafkas Üni. Veteriner Fakültesi Derg* 19 (Suppl-A): A161-A16.
- GÜRLEK KISACIK Ö, GÜNEŞ Ü, YAPRAKÇI MV, ALTUNBAŞ K (2018) Effectiveness of bitter melon extract in the treatment of ischemic wounds in rats. *Turkish Journal of Biology* 42: 506-516 doi:10.3906/biy-1804-36.
- HAMİSSOU M, SMİTH AC, CARTER RE, TRİPLETT JK (2013) Antioxidative properties of bitter gourd (*Momordica Charantia*) and zucchini (*Cucurbita Pepo*) Emir. *J. Food Agric*; 25(9): 641-47.
- HORAX R, HETTİARACHCHY N, CHEN P (2010). Extraction, quantification, and antioxidant activities of phenolics from pericarp and seeds of bitter melons (*Momordica charantia*) harvested at three maturity stages (immature mature and ripe), *J. Agric. Food Chem.* 58 4428–4433.
- HSİAO PC, LİAW CC, HWANG SY, CHENG HL, ZHANG LJ, SHEN CC (2013) Antiproliferative and hypoglycemic cucurbitane-type glycosides from the fruits of *Momordica charantia*, *J. Agric. Food Chem.* 61 2979–2986.
- HUSSAN F, TEOH SL, MUHAMAD N, MAZLAN M (2014). *Momordica charantia* ointment accelerates diabetic wound healing and enhances transforming growth factor- β expression. *Journal of wound*, Aug;23(8):400, 402, 404-7.
- İNCE İ, ÇİĞİRGİL N, GÜMÜŞTAŞ B, KOZGUŞ, GÜLDÜ Ö, KARAMAN D, MEDİNE Eİ, GÜLER G, KARASULU E (2019). *Momordica charantia* L. meyveleri kullanılarak krem hazırlanması, kalite kontrolü ve in vitro yara iyi edici etkisinin araştırılması. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Derg.* 12(1), 38-48.
- JAYASOORİYA A P, SAKONO M, YUKİZAKİ C, KAWANO M, YAMAMOTO K, FUKUDA N (2000). Effects of *Momordica charantia* L. powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets, *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 331-336.
- JOHNSON HJ (1998). Bitter melon speciality and minor crops handbook publication 3346 2nd ed univ of california div of agriculture and natural resources Prepared by Johnson H Jr, with revisions by Myers, 22–24.
- JOSEPH B, JİNİ D (2013). Antidiabetic effectsof *Momordia charantia* (bitter melon) and its medicinal potency, *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 3 93–102.

- KANTER M, AKTAŞ C, ERBOĞA M (2012). Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 719-25.
- KARABULUT H, GÜLAY M (2016). Serbest Radikaller Free Radicals *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* Burdur 2016, 4(1): 50-59 ISSN: 2148-2837.
- KAUR M, DEEP G, JAİN AK, RAİNA K, AGARWAL C, WEMPE MF (2013). Bitter melon juice activates cellular energy sensor AMP-activated protein kinase causing apoptotic death of human pancreatic carcinoma cells. *Carcinogenesis* 34 1585–1592.
- KAYA S. (2013) Tıbbi Botanik ve Tıbbi Bitkiler Kitabı 2. Baskı Sayfa 342-343.
- KILINÇ Ö (2015). Deneysel Diyabetik Sıçan Yara Modelinde Lucifera Sericata Larva Salgılarının Yara İyileşme Süreci İle İlişkilendirilmiş Mikrorna'ların Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Danışman Doç. Dr. Ahmet Özyayın).
- KISACIK GURLEK Ö, GÜNEŞ Y Ü (2017). The effect of Momordica on wound healing. *Spatula DD* 20170628101821 DOI: 10.5455.
- KÖSE M (1997). Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda eritrosit İçi Süperoksit Dismutaz, Katalaz ve Glutasyon Peroksidaz Düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı (Danışman Yrd. Doç. Dr. Yusuf Türköz).
- KUMAR KPS, BHOWMIK D (2010). Traditional medicinal uses and therapeutic benefits of *Momordica Charantia* linn. *Int J Pharm Sci Review and Research*; 4(3): 23-28.
- KUMARİ P, VERMA RB, NAYİK GA, SOLANKEY SS (2017). Antioxidant potential and health benefits of Bitter gourd (*Momordica charantia* L.). *Journal of Postharvest Technology*, 5(3): 1-8.
- LANS C, BROWN G (1998). Observations on ethnoveterinary medicines in Trinidad and Tobago. *Preventive Veterinary Medicine* 35, 125–142.
- LEUNG L, BIRTWHISTLE R, KOTTECHA J, HANNAH S, CUTHBERTSON S (2009) Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review, *Br. J. Nutr.* 102 1703–1708.
- Lİ M, CHEN Y, LİU Z, SHEN F, BİAN X, MENG Y (2009) Anti-tumor activity and immunological modification of ribosome-inactivating protein (RIP) from *Momordica*

charantia by covalent attachment of polyethylene glycol. *Acta Biochim Biophys Sin*: 792–799.

MEHTAP B (2017) Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametrelerine Etkisi. Selçuk Üni. Sağlık Bil. Ens. Doktora Tezi (Danışman: Prof. Dr. Zafer DURGUN).

MORSE M A, STONER G D (1993). Cancer Chemoprevention Principles and Prospects, *Carcinogenesis*, 14 (9): 1737-1746.

MOVAHEDIAN A, ZOLFAGHARI B, SAJJADI S E, MOKNATJOU R (2010). Antihyperlipidemic effect of Peucedanum pastinacifolium extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinics*, 65(6), 629-633.

NAGAOKA T, KABURAGI Y, HAMAGUCHI Y, HASEGAWA M, TAKEHARA K, STEEBER D (2000). Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. *American Society for Investigative Pathology*, 157 (1), 237-47.

NERURKAR PV, JOHNS LM, BUESA LM, KIPYAKWAI G, VOLPER E, SATO R, SHAH P, FEHER D, WILLIAMS PG, NERURKAR VR (2011). Momordica charantia (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 8:64.

NERURKAR V, LEE Y, LINDEN E, LIM S, PEARSON L, NERURKAR VR (2006). Lipid lowering effects of Momordica charantia (Bitter Melon) in HIV-1-protease inhibitor-treated human hepatoma cells, HepG2 *British Journal of Pharmacology* 148, 1156–1164.

ONO T, TSUJI T, SAKAI M, YUKIZAKI C, INO H, AKAGI I, HIRAMATSU K, MATSUMOTO Y, SUGIURA Y, UTO H, TSUBOUCHI H, GOHDA E (2009). Induction of hepatocyte growth factor production in human dermal fibroblasts and their proliferation by the extract of bitter melon pulp. *Cytokine*. Apr;46(1):119-26.

ÖZBAKIŞ DENGİZ G, GÜRSAN N (2005). Effects of Momordica charantia L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 16(2), 85–88.

ÖZGÜL E (2014) İdüklenmiş DNA Hasarına Karşı Momordica Charantia Ekstresinin Etkileri. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. (Doç.Dr. İbrahim Hakkı CİĞERCİ) – 361120.

- ÖZLER M, ŞİMŞEK K, TOPAL T, ÖTER Ş, KORKMAZ A (2010). Pinealectomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*; 52:181-184.
- PARİHAR A, PARİHAR MS, MİLNER S, BHAT S (2008). Oxidative stress and antioxidative mobilization in burn injury. *Burns*; 34:6-17.
- PATEL R, MAHOBİA N, UPWAR N, WASEEM N, TALAVİYA H, PATEL Z (2010). Analgesic and antipyretic activities of *Momordica charantia* Linn. fruits. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(4): 415–418.
- PİŞKİN A, ALTUNAYAK B Z, TÜMENTEMUR G, KAPLAN S, YAZICI Ö B, HÖKELEK M (2014). The beneficial effects of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing of rabbit skin. *Journal of Dermatological Treatment*, (25), 350– 357.
- PRASAD V, JAİN V, GİRİSH D, DORLE AK (2009). Wound-healing property of *momordica charantia* l. fruit powder. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*; 6(3-4): 105-115.
- RAİNA K, KUMARA D, AGARWALA R (2016) Promise of bitter melon (*Momordica charantia*) bioactives in cancerprevention and therapy YSCBI-1256; No. of Pages 14.
- RAY R B, RAYCHOUDHURİ A, STEELE R (2010) . Bitter Melon (*Momordica Charantia*) Extract Inhibits Breast Cancer Cell Proliferation By Modulating Cell Cycle Regulatory Genes And Promotes Apoptosis *Cancer Research*;70: 1925-1931.
- ROBERTSON RP, HARMON J, TRAN PO, POİTOUT V (2004). β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress inn type 2 diabetes. *Diabetes* 53(Supplement 1), 119-24.
- SATYAWATİ GV, GUPTA AK, TANDON N (1987). Medicinal plants of India. *Indian Council of Medical Research*, New Delhi, India, p. 262.
- SEMİZ A, ŞEN A (2007). Antioxidant and chemoprotective properties of *Momordica Charantia* L. (bitter melon) fruit extract. *African Journal of Biotechnology* 6 (3); 273-277.
- SHARMA S, SHARMA MC, KOHLİ DV (2010). Wound healing activity of the ether-chloroform extract of *momordica charantia* fruits in rats. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2010; 5(1): 123-26.
- SHAW T J, MARTİN P (2009) Wound repair at a glance *Journal of Cell Science*; 122:3209-3213.

- SINGH MP, SARANGDEVOT YS, SISODIA SS (2018) Wound healing activity of the whole plant of momordica charantia linn. in rats. *Article in Indian Drugs* 55 (11).
- SİNGH J, CUMMING E, MANOHARAN G, KALASZ H, ADEGHATE E (2011) Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of Momordica charantia: Active constituents and modes of actions. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 5: 70-77.
- SİQUEİRA M, Lİ J, CHEHAB L, DESTA T, CHİNO T, KROTHPALİ N (2010). Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF-alpha dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia*, 53 (2), 378-88.
- SÜNTAR I, AKKOL E, YİLMAZER D (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468-77.
- SÜZEN HF (2009). Mısır Yağı ile Kudret Narı Yağ Asitleri Karışımının Asidolizi ile Yapılandırılmış Yağ Üretimi ve Optimizasyonu, Ğ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof Dr. A. Aksoy).
- SZKUDELSKİ T (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas, *Physiological Research*, 50:537-46.
- ŞAHİN G (2007). Türkiye’den Toplanan Bazı Paeonia Türlerinin Antibakteriyel Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ankara, Danışman: Prof. Dr. Cumhur ÇÖKMÜŞ -3129.
- TABAKOĞLU E, TURGUT R (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3(1), 69-75.
- TAN SP, KHA TC, PARKS SE, ROACH PD (2016). Bitter melon (*Momordica charantia* L.) bioactive composition and health benefits: A review, *Food Reviews International*, 32, 181-202.
- TEOH SL, LATİFF A A, DAS S (2009). The effect of topical extract of Momordica charantia (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin *Clinical and Experimental Dermatology*; 34,815-822 doi:10.1111/j.
- TEPE F (2016). Comparison Of The Topical *Momordica Charantia* (Bitter Melon) Treatment And The Effects Of Emergency Treatment Methods On The Wound Healing İn Experimental Contact Burns Ege Üni. Tıp Fak. Acil Tıp Anabilim Dalı (Danışman: Doç. Dr. Murat Ersel) – 431563.

- TOKUŞOĞLU Ö (2016) Toz kudret narından gıda katkı maddesi olarak yararlanım üzerine bir araştırma erişim tarihi 31.05.2017 <http://www.gida2000.com/kudret-narinda-biyoaktif-antioksidan-antikarsinojenfenolikler-toz-kudret-narindan-gida-katki-maddesi-olarak-yararlanim-uzerine-bir-arastirma.html>.
- TOP R (2018) Bazı Önemli Tıbbi Bitkilerin Antioksidan, Antimikrobiyal Ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması. Bartın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi (Danışman Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Erden).
- TRİPATHİ U, CHANDRA D (2009). The plant extracts of *Momordica charantia* and *Trigonella foenum graecum* have antioxidant and anti-hyperglycemic properties for cardiac tissue during diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2:5, 290-96.
- TSAİ CH, CHEN EC, TSAY HS, HUANG CJ (2012). Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: a preliminary dietary supplementation trial, *Nutr. J.* 11 4.
- UCHE-NWACHİ EO, MCEVEN C (2010). Teratogenic effect of the water extract of Bitter Gourd , (*Momordica charantia*) on the Sprague Dawley rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 7(1): 24-33.
- VERMANİ K, GARG S (2002). Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS, *Journal of Ethnopharmacology*, 80, 49-66.
- WETZLER C, KAMPFER H, STALLMEYER B, PFEİLSCHİFTER J, FRANK S (2000). Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair. *Journal of Investigative Dermatology*, 115 (2), 245-253.
- WONDRAK GT (2009). Redox-directed cancer therapeutics: molecular mechanisms and opportunities, *Antioxid. Redox Signal.* 11 3013–3069.
- XU F, ZHANG C, GRAVES D (2013). Abnormal cell responses and role of tnf- in impaired diabetic wound healing. *BioMed Research International*, doi: 10.1155/2013/754802.
- YALDIZ G, SEKEROĞLU N, KULAK M, DEMİRKOL G (2015). Antimicrobial activity and agricultural properties of bitter melon (*Momordica Charantia* l.) grown in northern parts of turkey: a case study for adaptation, *Natural Product Research*, 29(6):543-545.
- YAVUZER MN (2016) Aspir (*Carthamus tinctorius*) ve kudret narı (*Momordica charantia* L.) ekstraktlarının balık etindeki bozulma etmeni ve patojen bakteriler üzerindeki

antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Danışman: (Doç. Dr. Esmeray Küley Boğa)-43413.

YAZAR H, KARACA İ R (2016). Soft tissue wound healing, effecting factors and scar revision. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* ;15: 152-161.

YEŞİLADA E, GURBUZ I, SHİBATA H (1999). Screening of Turkish antiulcerogenic folk remedies for anti-Helicobacter pylori activity. *Journal of Ethnopharmacology* 66, 289–293.

YILDIZ R (2018) Streptozotosin ile Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Gilaburu (*Viburnum Opulus L.*) Nun Antioksidatif Metabolizma Üzerine Etkisi Yüksek Lisans Tezi Kırıkkale Üniversitesi Farmakoloji Ve Toksikoloji Anabilim Dalı (Danışman: Doç. Dr. Hüsamettin Ekici).

YILMAZ S, ÜSTÜNDAĞ B (2002) Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratların karaciğer ve böbrek dokularında pirüvat kinaz aktivite düzeyleri. *Turkish Jour of Vet and Animal Sci*, (26):549-553.

YİN J, ZHANG H, YE J (2008) Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome, Endocr. Metab. Immune Disord. *Drug Targets* 8 99–111.

YOUNG A, MCNAUGHT CE (2011). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*; 29: 475-79.

YUWAİ KE, RAO K S, KALUWİN C, JONES GP, RİVETTS D E (1991). Chemical composition of *Momordica charantia* L. fruits, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39(10), 1762-1763

EKLER

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi: 01.12.2017

Toplantı Sayısı: 17/08

Karar No: 17/ 52

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik 01.12.2017 Cuma günü saat 14:00'de Başkan Prof.Dr.Siyami KARAHAN'ın başkanlığında toplanarak gündemdeki konuları görüştü.

GÜNDEM:

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ'nin "Deneysel Olarak Tip II Diyabet Oluşturulmuş Ratlardaki Yara Modelinde Kudret Narı (*Momordica charantia*) Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri" isimli proje başvurusu ve 28 sıçan kullanım talebi

PROJEDE GÖREVLİ PERSONEL			
Sıra	Proje Görevi	İsim	Kurum
1	Yürütücü	Yrd. Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
2	Araştırmacı	Veteriner Hekim, Ebru EKİZCE TAŞDEMİR	Ankara İli Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü
3	Araştırmacı	Doç.Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

PROJE ÖZETİ:

Antik Çağlardan beri bitkiler ilaç olarak kullanılmaktadır. Son yıllardaki araştırmalar geleneksel ilaç olarak kullanılan çok sayıda bitkinin yararlarını tespit etmiştir. Kudret narı (*Momordica charantia*) da birçok hastalığın tedavisinde kullanılması yanı sıra yara iyileşmelerinde, egzama, sedef hastalığı, cüzam, uyuz ve gibi hastalıklara karşı kullanımı ile dikkat çekmektedir. Belirtilen etnofarmakolojik uygulamalarından yola çıkılarak bu çalışmada, kudret narı yağının deneysel diyabet modeli oluşturulan ratlarda yara iyileşmesine yönelik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla ağırlıkları 300-400 g arasında değişen 28 adet sağlıklı ergin erkek albino wistar rat kullanılacaktır. Yem ve su *ad libitum* olarak verilecektir. Ratlar 2 adet tedavi ve 2 kontrol grubu olmak üzere, toplam 4 gruba ayrılacak ve her bir grup 7 hayvandan oluşturulacaktır. Hayvanlar adaptasyon için 2 hafta dinlendirildikten sonra çalışmaya başlanacak. Deneysel Tip II diyabet oluşturulacak gruplara 2 hafta süre ile yüksek yağ oranlı diyet uygulanarak ardından Streptozotisin (STZ) çözeltisi ile kan glukoz seviyesi 200mg/dL nin üzerinde olan ratlara ve sağlıklı ratlara gerekli antisepti sağlandıktan sonra steril ve 20 mm çaplı punch biopsi aleti ile tam katman (dermis+epidermis) defekt (yara) oluşturulacaktır. Postoperatif deneklere 24 saat analjezi sağlanacak. Müdahale sonrasında 14 gün boyunca günlük lokal uygulama şeklinde kontrol gruplarına serum fizyolojik, Kudret Narı gruplarına kudret narı yağı 1 mL uygulanarak bu bitkinin yara üzerine etkisi incelenecektir.

KARAR Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ'nin "Deneyisel Olarak Tip II Diyabet Oluşturulmuş Rattardaki Yara Modelinde Kudret Nani (*Momordica charantia*) Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri" isimli proje başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İkelere uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman KARAHAN
Başkan

Prof. Dr. Murat YILDIRIM
Başkan Vekili

Prof. Dr. Berkant Özpolat
Üye

Prof. Dr. Umut TEKİN
Üye

Prof. Dr. Mustafa TÜRK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Uğur TIFTİKÇİ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Nihat PAMUKOĞLU
Üye

Yrd. Doç. Dr. Serap YÖRÜBULUT
Üye

Yusuf BOSTANCI
Üye

Mustafa AKIN
Üye

Yaşar SAHİN
Üye

Özgeçmiş

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Ebru
Soyadı : EKİZCE
Doğum yeri ve tarihi : Kalecik / 03.06.1985
Uyruğu : TC
Medeni durum : Bekar
E-mail : ebruekizce@hotmail.com
İletişim : 312 344 59 50 /2210
Cep : 530 458 06 36

II. Eğitim : Dicle Üniversitesi Veteriner fakültesi

III. Ünvanlar :Veteriner Hekim

IV. Mesleki Deneyim : 11 yıl

V. Üye Olduğu Bilimsel Kurumlar : -

VI. Bilimsel İlgi Alanları : -

VII. Bilimsel Etkinlikler : -

Aldığı burslar : -

Projeler : -

Seminerler : Kudret Narının Farmakolojik Yönleriyle
İncelenmesi - 2017 - Kırıkkale

Katıldığı Bilimsel Toplantılar : -

VIII. Diğer Bilgiler : -

Düzenlediği Bilimsel Faaliyetler : -

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası : -