


# DİYABETİK YARALARIN YÖNETİMİNDE KULLANILAN BİTKİSEL TEMELLİ ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Doğan Yaman<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Üniversite Mahallesi Bağlarıçi  
Caddesi No:7, 34320 Avcılar/İstanbul, Türkiye*

*\*Sorumlu Yazar: Doğan YAMAN  
E-mail: yamannn.dogannn@gmail.com*

(Received 12<sup>th</sup> June 2025; accepted 23<sup>th</sup> July 2025)

 ORCID 0000-0001-7932-7695

**ÖZET.** Diyabetik yaralar, bozulmuş iyileşme süreçleri, yüksek enfeksiyon riski ve amputasyon gibi ciddi sonuçlara yol açabilen kronik yaralardır. Diyabetik yaraların patofizyolojisi, hiperglisemi, nöropati, periferik arter hastalığı ve immün disfonksiyon gibi faktörlerin neden olduğu kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres ve bozulmuş hücre-doku fonksiyonları ile karakterizedir. Mevcut tedavi yöntemlerinin bu karmaşık süreçteki sınırlılıkları nedeniyle etkin yara yönetimi büyük önem taşımaktadır. Bu noktada, tıbbi bitkiler; inflamatuvar yolları modüle etme (örn. sitokin/enzim inhibisyonu), oksidatif stresi azaltma (örn. ROS temizleme, antioksidan enzim indüksiyonu), mikrobiyal yükü kontrol etme (örn. bakterisidal/biyofilm önleyici etki) ve doku onarımını destekleme (örn. hücre proliferasyonu/göçü, anjiyogenez, kollajen sentezi) gibi çoklu hedefli etki mekanizmaları ile umut vadeden bir alternatif sunmaktadır. Ancak, bitkisel tedavilerin standardizasyon zorlukları, dozaj belirsizlikleri ve klinik kanıt yetersizliği gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Son yıllarda geliştirilen nanopartiküller, nanolifler ve hidrojeller gibi ileri taşıyıcı sistemler, bitkisel ajanların çözünürlük, stabilite ve biyoyararlanım sorunlarını aşarak etkinliklerini artırma ve hedefe yönelik salımlarını sağlama potansiyeli taşımaktadır. Bu derlemenin amacı, diyabetik yaraların yönetiminde öne çıkan bitkisel temelli tedavi yaklaşımlarını ve etki mekanizmalarını güncel literatürler ışığında derlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** *Diyabetik yara, yara iyileşmesi, fitoterapi, tıbbi bitkiler, bitkisel tedavi*

## HERBAL-BASED ALTERNATIVE TREATMENT APPROACHES USED IN THE MANAGEMENT OF DIABETIC WOUNDS

**ABSTRACT.** Diabetic wounds are chronic wounds characterized by impaired healing processes, a high risk of infection, and severe complications, including amputation. The pathophysiology of diabetic wounds is characterized by chronic inflammation, increased oxidative stress, and impaired cellular/tissue functions, primarily driven by factors such as hyperglycemia, neuropathy, peripheral arterial disease, and immune dysfunction. Effective wound management is crucial due to the limitations of current treatment modalities in addressing this complex process. In this context, medicinal plants offer a promising alternative with their multi-targeted mechanisms of action, including modulating inflammatory pathways (e.g., cytokine/enzyme inhibition), reducing oxidative stress (e.g., ROS scavenging, antioxidant enzyme induction), controlling microbial load (e.g., bactericidal/anti-biofilm effects), and promoting tissue repair (e.g., cell proliferation/migration, angiogenesis, collagen synthesis). However, herbal therapies also present disadvantages such as standardization challenges, dosage uncertainties, and a lack of sufficient clinical evidence. Recently developed advanced delivery systems, such as nanoparticles, nanofibers, and hydrogels, have the potential to overcome the solubility, stability, and bioavailability issues of herbal agents, thereby enhancing their efficacy and enabling targeted delivery. The aim of this review is to summarize the prominent herbal-based treatment approaches and their mechanisms of action in the management of diabetic wounds in the light of current literature.

**Key words:** *Diabetic wound, wound healing, phytotherapy, medicinal plants, herbal medicine*

## GİRİŞ

### YARA VE YARA İYİLEŞMESİ

Yara; travmatik veya biyolojik nedenlerle dokuların anatomik bütünlüğünün ve fonksiyonel işlevlerinin bozulmasıdır [1, 2, 3]. Yara iyileşmesi ise, hasarlı dokunun bütünlüğünün ve fonksiyonunun yeniden sağlanacak şekilde hücrel ve biyokimyasal olaylar zinciri sonucu onarıldığı, karmaşık ve dinamik bir biyolojik süreçtir. Yaralar iyileşme süreçlerine göre akut ve kronik yaralar olarak iki gruba ayrılırlar. Akut yaralar genellikle düzenli bir iyileşme süreci izleyerek zamanında kapanan yaralardır. Diyabetik yaraları da kapsayan kronik yaralar ise iyileşme sürecinde bozulma nedeniyle normal sürede (genellikle 4 hafta) iyileşemeyen yaralardır [1, 2].

Yara oluşumuyla başlayıp rejenerasyonla veya skar dokusu oluşumuyla sona eren iyileşme sürecinde farklı hücre tipleri, hücre dışı matriks bileşenleri, sitokinler, büyüme faktörleri ve düzenleyici moleküller görev alır. Bu süreç, hassas bir şekilde düzenlenen, birbirleriyle örtüşebilen ancak keskin sınırlarla ayrılmayan dört evreden oluşur [1, 2, 4, 5].

Yaralanmadan hemen sonra başlayan hemostaz, bölgedeki kanamanın vazokonstriksiyon ve trombosit tıkaçı oluşumu ile kontrol altına alınmasını sağlar. Oluşan pıhtı, kan kaybını önlemenin yanı sıra iyileşme sürecinde rol alacak hücreler (nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar) için geçici bir ekstraselüler matriks (ECM) iskeleti görevi görür. Ayrıca, trombositlerden salınan Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinler ve kemokinler, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine çağrılmasını başlatır [1, 2, 4, 5-9]. İnflamasyon aşamasında ise, yara bölgesini nekrotik dokulardan, hücrel artıklardan ve mikroorganizmalardan temizlemek amaçlanır. Nötrofiller, fagositozla ve proteolitik enzimlerle bölgenin temizliğini sağlar. Makrofajlar ise fagositozun yanı sıra iyileşmenin sonraki evrelerini yönlendiren çok sayıda **büyüme faktörü** (örn. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF)) **ve sitokin** (örn. Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6)) salgırlar [1, 2, 4, 5-9]. Proliferasyon evresinde ise granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu gerçekleşir [1, 2, 4, 5-9]. Yara iyileşmesinin son ve en uzun süren evresi olan maturasyon evresinde ise, granülasyon dokusu olgunlaşarak skar dokusuna dönüşür [1, 2, 4, 5-9].

### DİABETES MELLİTUS (DM) VE DİYABETİK YARA (DY)

Diabetes Mellitus (DM); insülin salınımı, etkisi veya her ikisindeki bozukluk kaynaklı olarak kronik hiperglisemiye yol açan metabolik bir hastalıktır [9, 10]. Dünya genelinde prevalansı hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2021 yılında dünyada 537 milyon yetişkinin diyabetle yaşadığı ve bu sayının 2045'te 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [11]. DM, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) komplikasyonlara yol açarak önemli bir halk sağlığı sorunu

oluşturmaktadır [2, 12]. Bu komplikasyonlar arasında, diyabetik yaralar (DY) yüksek morbidite, mortalite ve maliyetli sağlık harcamalarına neden olmaktadır [10, 13]. Kronik yaraların toplam sağlık harcamaları içindeki payının %2-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir [8]. DM'li bireylerin diyabetik ayak ülseri geliştirme riskinin yaklaşık %15 olduğu ve bunların yaklaşık %24'ünde amputasyona yol açtığı bildirilmektedir [12]. Diyabetik ayak ülseri, diyabete bağlı hastane yatışlarının en sık nedenlerinden biridir ve nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının %85'inden sorumludur [10, 13]. Ayrıca DM prevalansının yüzde %10,5 (IDF) ve diyabetik ayak ülseri prevalansının %6,3 ve nöks oranının %10 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [11, 14].

### ***DY Gelişimindeki Etkenler***

DY'lerin gelişimindeki temel etkenler ve iyileşme sürecindeki bozukluklar DM'nin tetiklediği multifaktöriyel patofizyolojik değişikliklerin sonucudur. Bu etkenler şunlardır:

***Kronik Hiperглиsemi ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)*** Uzun süreli yüksek kan glukoz seviyeleri proteinler, lipidler ve nükleik asitlerle reaksiyonlara girerek AGEs olarak bilinen heterojen bir molekül grubunun oluşumunu hızlandırır. AGEs, özellikle kollajen olmak üzere ECM proteinlerinin yapısını değiştirerek esnekliğini azaltır, yıkıma direncini artırır ve normal doku iyileşmesini bozar. Ayrıca, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine (RAGE) bağlanarak pro-inflamatuar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) salınımını tetikler, oksidatif stresi artırır ve hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Hiperглиsemi doğrudan da nötrofil kemotaksisi ve fagositozunu inhibe eder. [5, 8, 15-17].

***Diyabetik Nöropati*** Periferik sinir sisteminin hasarı, DY gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Duyu kaybı, fark edilmeyen travmalara ve basınç ülserlerine zemin hazırlar. Motor nöropati, ayak kaslarının atrofisine ve ayak deformitelerine yol açarak anormal basınç odakları oluşturur. Otonom nöropati ise terleme fonksiyonunu bozarak cilt kuruluğuna, çatlaklara ve enfeksiyonlara zemin hazırlar [10, 13, 15, 17-20].

- ***Periferik Arter Hastalığı ve İskemi:*** DM, ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve alt ekstremitelerdeki arterlerde daralma veya tıkanıklığa yol açarak doku beslenmesini bozar. Yetersiz kan akımı, yara bölgesine oksijen, besin maddeleri, büyüme faktörleri ve immun hücrelerin ulaşımını engelleyerek hücre metabolizmayı bozar, hipoksiyi şiddetlendirir ve iyileşme sürecini inhibe eder [10, 15, 17, 18].
- ***İmmün Yanıt Bozukluğu:*** Diyabetik hastalarda immün yanıtlarda bozukluklar gözlenir. Nötrofil ve makrofajların kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktiviteleri azalır. T hücre fonksiyonları bozulur ve makrofajların pro-inflamatuar M1'den antiinflamatuar M2 fenotipine geçişi engellenir. Bu da TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuar sitokinlerin kronik olarak yüksek kalmasına neden olur. Bu

durum, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırırken, inflamatuvar fazın uzamasına ve kronikleşmesine katkıda bulunur [12, 13, 15-18, 21].

- **Büyüme Faktörü ve Sitokin Profiline Dengesizlik:** DY ortamında, normal yara iyileşmesi için kritik olan birçok büyüme faktörünün (PDGF, VEGF, FGF, Epidermal büyüme faktörü, TGF- $\beta$ 1) ekspresyonu ve/veya aktivitesi azalır. Buna karşılık, pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) seviyeleri yüksek kalır. Bu dengesizlik, hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, anjiyogenezi ve ECM sentezini olumsuz etkileyerek iyileşme sürecini duraksatır [12, 13, 15, 16, 18, 22].
- **Artmış Oksidatif Stres:** Kronik hiperglisemi, mitokondriyal disfonksiyon ve persistan inflamasyon, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırırken antioksidan savunma sistemlerini zayıflatır. Aşırı ROS, hücrel makromoleküllere (DNA, proteinler, lipidler) zarar verir, sinyal iletim yollarını bozar ve hücre apoptozunu tetikleyerek iyileşmeyi engeller [10, 12, 13, 15, 17].
- **Bakteriyel Yük ve Biyofilm:** İmmun yetmezlik, iskemi ve nöropati gibi faktörler nedeniyle DY'ler sıklıkla mikrobiyal enfeksiyonlara ve biyofilm oluşumuna yatkındır. Biyofilm içerisindeki bakteriler, konak immün yanıtından ve antibiyotiklerden korunur, kronik inflamasyonu tetikler ve iyileşmeyi daha da komplike hale getirir [10, 20, 21].

## BİTKİSEL TEMELLİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DY'lerin yönetimindeki zorlukların yanı sıra konvansiyonel tedavi yöntemlerinin sınırlılıkları, yüksek maliyetleri, oluşturduğu yan etkiler, bazı bölgelerde ulaşılabilirliğinin az olması ve artan mikrobiyel direnç sorunu alternatif tıp yöntemlerine ilgiyi artırmıştır. Tıbbi bitkiler, insanlık tarihi boyunca çeşitli rahatsızlıkların, özellikle yara ve yanıkların tedavisinde kullanılmıştır. Modern bilimsel araştırmalar da birçok bitkinin içerdikleri çeşitli biyoaktif sekonder metabolitler aracılığıyla yara iyileşmesinin farklı aşamalarına etki ederek iyileşmeyi destekleyici farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu doğrulamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de geleneksel tıp stratejilerinde bitkisel ilaçların önemini vurgulamaktadır [3, 4, 6, 10, 16, 19, 21, 22].

### *Bitkisel Ajanların DY İyileşmesindeki Etki Mekanizmaları*

Bitkisel ekstraktlar veya bunlardan izole edilen biyoaktif bileşikler, DY patofizyolojisinin altında yatan birden fazla moleküler ve hücrel hedef üzerinde etki göstererek iyileşme sürecinin farklı aşamalarını modüle edebilirler [4, 6].

Başlıca etki mekanizmaları şunlardır:

- **İnflamasyonun Modülasyonu:** Persistan inflamasyon, DY iyileşmesini engelleyen önemli bir faktördür. Flavonoidler, terpenoidler, fenolik asitler ve alkaloidler gibi birçok fitokimyasal, proinflamatuvar sinyal yollarını (Nüklear Faktör- $\kappa$ B, Mitogenle aktive olan bir protein kinaz) inhibe ederek, proinflamatuvar

sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını baskılar. Ayrıca, siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LOX) gibi inflamatuvar enzimlerin aktivitelerini inhibe edebilirler. Bu sayede, inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasına katkıda bulunarak iyileşmenin proliferatif faza geçişini kolaylaştırırlar [4, 6, 12, 15, 21, 22].

- **Antioksidan Aktivite:** DY ortamındaki aşırı ROS üretimi, hücre hasara ve iyileşme inhibisyonuna yol açar. Polifenoller, C ve E vitaminleri, karotenoidler gibi bitkisel antioksidanlar ROS'u doğrudan nötralize edebilir, lipid peroksidasyonunu önleyebilir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi endojen antioksidan savunma sistemlerini güçlendirebilirler. Bu etkiler, oksidatif hasarı azaltarak iyileşme için daha elverişli bir ortam oluşturur [4, 6, 10, 22, 24].
- **Antimikrobiyal Aktivite:** DY'lerin enfeksiyona yatkınlığı göz önüne alındığında, antimikrobiyal aktivite önemli bir özelliktir. Terpenoidler, alkaloidler, tanenler, flavonoidler ve fenolik bileşikler gibi birçok bitkisel metabolit, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite sergiler. Bu bileşikler, mikroorganizmaların hücre duvarı veya membran bütünlüğünü bozabilir ve esansiyel enzimlerini inhibe edebilir. Ayrıca nükleik asit veya protein sentezini engelleyerek ve biyofilm oluşumunu önleyerek, konvansiyonel antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir potansiyel sunabilirler [6, 13, 15, 19, 20, 21, 23-26].
- **Hücre Proliferasyonu, Migrasyonu ve Farklılaşmasının Uyarılması:** Yara iyileşmesinin proliferatif fazı; fibroblast, keratinosit ve endotel hücrelerinin aktivitesine bağlıdır. Bazı bitkisel bileşenlerin, bu hücre tiplerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını doğrudan uyardığı veya bu süreçleri düzenleyen büyüme faktörlerinin ekspresyonunu/aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu etkiler, granülasyon dokusu oluşumunu ve epitelizasyonu hızlandırır [4, 6, 13, 16, 24].
- **Anjiyogenezin Teşviki:** Yeterli kanlanma, iyileşmekte olan dokuya oksijen ve besin sağlamak için önemlidir. VEGF, anjiyogenezin anahtar düzenleyicisidir. Bazı bitkisel ekstraktlar veya bileşikler, VEGF ekspresyonunu veya endotel hücreleri üzerindeki etkisini artırarak veya anjiyojenik sinyal yollarını aktive ederek vaskülarizasyonu teşvik edebilirler [6, 13, 17, 22].
- **ECM Sentezi ve Yeniden Şekillenmenin Düzenlenmesi:** Sağlam bir skar dokusu oluşumu için ECM bileşenlerinin sentezi, depolanması ve yeniden düzenlenmesi gereklidir. Bazı fitokimyasallar, fibroblast aktivitesini ve Tip I kollajen sentezini artırırken, ECM'nin aşırı yıkımından sorumlu olan Matriks metalloproteinazların (MMP) aktivitesini inhibe ederek veya doku metalloproteinaz inhibitörlerin (TIMP) ekspresyonunu artırarak ECM dengesini düzenleyebilirler. Bu, yara kontraksiyonuna ve skar dokusunun mekanik gücünün artmasına katkıda bulunur [4, 6, 15, 17, 23].

### ***Bitkisel Ajanların Klinik Kullanımındaki Sınırlılıkları***

- ***Standardizasyon ve Kalite Kontrol Sorunları:*** Bitkisel materyalin kimyasal bileşimi; genetik varyasyonlar, çevresel faktörler (iklim, toprak), yetiştirme, hasat, işleme ve saklama koşulları gibi birçok faktöre bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Bu durum, tutarlı biyolojik aktiviteye ve terapötik etkinliğe sahip, standardize edilmiş ürünler elde etmeyi zorlaştırmaktadır [4, 12, 16, 23].
- ***Dozajlama ve Farmakokinetik Veri Eksikliği:*** Çoğu bitkisel ürün için terapötik dozaj aralığı ve uygulama sıklığı, farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri tam olarak belirlenmemiştir [6].
- ***Klinik Kanıt Yetersizliği:*** Fitoterapötiklerin DY tedavisindeki etkinliğine dair mevcut kanıtların büyük bir kısmı prelinik çalışmalara, vaka raporlarına veya küçük ölçekli klinik çalışmalara dayanmaktadır. Etkinlik ve güvenliği kesin olarak kanıtlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [6, 10, 19].
- ***İlaç Etkileşimleri:*** Bitkisel ürünler, hastaların eş zamanlı olarak kullandığı konvansiyonel ilaçlarla farmakokinetik veya farmakodinamik düzeyde etkileşime girerek beklenmedik veya zararlı sonuçlara yol açabilir [6, 23].
- ***Potansiyel Toksikite ve Kontaminasyon Riski:*** Bitkisel ürünlerin doğal olması tamamen güvenli oldukları anlamına gelmez. Bazı bitkisel bileşenler belirli dozlarda toksik olabilir, alerjik reaksiyonlara veya cilt irritasyonuna neden olabilir. Ayrıca, bitkisel ürünlerin pestisitler, ağır metaller veya mikrobiyal toksinlerle kontamine olma riski de bulunmaktadır [4, 6].

### **DIYABETİK YARA İYİLEŞMESİNDE ÖNE ÇIKAN TIBBİ BİTKİLER**

Modern bilimsel araştırmalar, çok sayıda bitkinin diyabetik yara dahil olmak üzere çeşitli yara tiplerinin iyileşmesinde terapötik etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bölümde, literatürde öne çıkan bazı bitkiler ele alınmaktadır (Tablo 1).

#### ***Hypericum perforatum (Sarı Kantaron)***

*Hypericaceae* familyasından *H. perforatum*, dünya genelinde yayılış gösteren çok yıllık otsu bir bitkidir. Geleneksel tıpta depresyon, anksiyete, yanıklar ve yaraların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır [1]. Yara iyileştirici etkilerinden sorumlu ana bileşen grupları naftodiantronlar (hiperisin), floroglusinoller (hiperforin) ve flavonoidlerdir (kuersetin). Özellikle hiperforinin antibakteriyel, antiinflamatuvar ve anjiyogenik aktivite sağladığı düşünülmektedir [1, 27]. Güçlü antiinflamatuvar etkisi, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerin inhibisyonu ile ilişkilidir [1]. Özellikle gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterir [1, 3]. Antioksidan aktivitesi, serbest radikalleri temizleme ve lipid peroksidasyonunu önleme kapasitesine dayanır [27]. Ayrıca fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini ve anjiyogenezi uyardığı bildirilmiştir [1, 12]. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda yapılan bir

çalışmada, ağız mukozasında oluşturulan yaralara topikal kantaron yağı uygulamasının, fibroblast yoğunluğunu, neovaskülarizasyonu ve kollajen lif yoğunluğunu anlamlı derecede artırdığı ve histopatolojik olarak epitelizasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir [1]. Başka bir çalışmada, diyabetik ratlarda deri yaralarında kantaron yağı uygulamasının yara alanını küçülttüğü ve hidrokspirolin seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir [16].

### ***Rosa canina (Kuşburnu)***

*Rosaceae* familyasından, Avrupa, Kuzeybatı Afrika ve Batı Asya'da doğal olarak yetişen bir bitkidir. Yüksek C vitamini içeriği nedeniyle geleneksel olarak soğuk algınlığı, skorbut ve yara tedavisinde kullanılmıştır. Meyvesi askorbik asit (Vit C) açısından en zengin doğal kaynaklardan biridir. Ayrıca karotenoidler (likopen,  $\beta$ -karoten), tokoferoller (Vit E), flavonoidler (kuersetin, kateşin), fenolik asitler (gallik asit), tanenler, esansiyel yağ asitleri (linoleik asit) ve antiinflamatuvar etkili bir galaktolipid (GOPO) içerir [6, 12]. İçerdiği askorbik asit; kollajen sentezinde prolil ve lizil hidroksilaz enzimleri için bir kofaktör olarak görev yapar. Fibroblast proliferasyonunu destekler ve antioksidan koruma sağlar. Karotenoidler ve fenolik bileşikler, serbest radikalleri temizleyerek ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azaltır. Özellikle GOPO'nun, nötrofil kemotaksisini ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6) üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir [28]. Preklinik çalışmalarda, kuşburnu ekstraktının veya yağının yara iyileşmesini hızlandırdığı, epitelizasyonu ve kollajen sentezini desteklediği gösterilmiştir. Diyabetik yara modellerindeki etkinlik potansiyelinin daha çok antioksidan, antiinflamatuvar kapasitesi ve kollajen sentezine katkısından kaynaklandığı düşünülmektedir [28].

### ***Olea europaea (Zeytin)***

Oleaceae familyasından olup Akdeniz ikliminin karakteristik bitkisidir. Geleneksel tıpta ateş düşürücü, antihipertansif, antidiyabetik olarak ve yaraların tedavisinde kullanılmıştır [29]. Zeytin yaprakları ve meyvesi, fenolik bileşikler açısından oldukça zengindir. Yapraklarda en bol bulunan ve farmakolojik etkilerin çoğundan sorumlu tutulan ana bileşen oleuropeindir. Diğer önemli fenolikler arasında hidroksitirozol, tirozol, kafeik asit gibi fenolik asitler ve luteolin, apigenin, rutin gibi flavonoidler bulunur. Ayrıca, oleanolik asit ve maslinik asit gibi triterpenler de mevcuttur [12, 13, 29]. Zeytin yaprağı ekstresi ve oleuropeinin yara iyileştirici etkileri, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri ile ilişkilidir. Oleuropein ve metaboliti hidroksitirozol, bilinen en güçlü doğal antioksidanlardandır. Serbest radikalleri süpürür, lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve endojen antioksidan enzimlerin (SOD, CAT) aktivitesini artırır [4, 29]. Antiinflamatuvar etkileri, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) üretimini baskılamak, inflamatuvar enzimleri (COX, Lizin oksidaz, İndüklenebilir nitrik oksit sentaz ) inhibe etmek ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu engellemek yoluyla gerçekleşir [12, 13]. Ayrıca, *S. aureus*, *P. aeruginosa* gibi yara patojenlerine karşı antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [20]. Preklinik çalışmalar, topikal zeytinyağı veya zeytin yaprağı ekstresi uygulamasının fibroblast proliferasyonunu

ve migrasyonunu uyardığını, kollajen (özellikle Tip I) sentezini ve depolanmasını artırdığını, anjiyogenezi (VEGF ekspresyonunu artırarak) teşvik ettiğini, inflamasyonu azalttığını ve yara kontraksiyonunu hızlandırdığını göstermektedir [29]. Diyabetik ratlarda oluşturulan deri yaralarında, oleuropein ile zenginleştirilmiş zeytin yaprağı ekstresi içeren bir film pansuman materyalinin, yara kapanmasını anlamlı ölçüde hızlandırdığı, histolojik olarak anjiyogenezi, kollajen birikimini ve epitelizasyonu artırdığı, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, tedavi grubunda doku lipid peroksidasyon belirteci olan malondialdehit (MDA) seviyelerinin düştüğü, antioksidan enzimler olan SOD ve CAT aktivitelerinin ise arttığı saptanmıştır [29].

### ***Rosmarinus officinalis (Biberiye)***

*Lamiaceae* familyasına ait, Akdeniz havzasına özgü, iğne yapraklı, aromatik bir çalıdır. Geleneksel tıpta sindirim kolaylaştırıcı, antiinflamatuvar, analjezik ve yara iyileştirici olarak kullanılmıştır [25, 30]. Farmakolojik etkilerinden sorumlu ana bileşenleri fenolik yapıdaki karnosik asit, karnosol, rosmarinik asit, ursolik asit ve oleanolik asit gibi diterpenler ve triterpenlerdir. Ayrıca apigenin, luteolin gibi flavonoidler de bulunur [6, 12, 30]. Antiinflamatuvar etkiler, COX ve LOX enzimlerinin inhibisyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) üretiminin baskılanması ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunun engellenmesi yoluyla ortaya çıkar [12]. Biberiye ekstresi ve uçucu yağı, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Candida albicans* gibi birçok yara patojenine karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermiştir [20, 25]. Karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asit, serbest radikalleri etkin bir şekilde süpürür ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder [4]. Fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyardığına dair kanıtlar mevcuttur [30]. Diyabetik farelerde yapılan bir *in vivo* çalışmada hem sulu ekstrenin intraperitoneal enjeksiyonunun hem de uçucu yağının topikal olarak uygulanmasının, tam kat deri yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur. Histolojik değerlendirmede, biberiye uygulanan gruplarda daha hızlı ve tam reepitelizasyon, artmış fibroblast proliferasyonu, yoğun kollajen lifi birikimi ve belirgin anjiyogenez gözlenmiştir [30].

### ***Aloe vera (Tıbbi Sarımsabır)***

*Asphodelaceae* familyasından, sıcak ve kurak iklimlerde yetişen bir bitkidir. Yapraklarından elde edilen jel, antik çağlardan beri yanık, kesik, böcek ısırığı ve çeşitli cilt rahatsızlıkları tedavisinde kullanılmaktadır [12, 23]. İçerdiği en önemli polisakkaritler asemannan ve glukomannandır. Ayrıca antrakinin türevleri, lektinler, vitaminler (A, C, E, B12), mineraller, enzimler (bradikinaz), amino asitler, salisilik asit ve steroller (lupeol) gibi çeşitli bileşenler bulunur [6, 12, 25]. Polisakkaritler (özellikle asemannan), makrofajları aktive ederek sitokin (IL-1, TNF- $\alpha$ ) ve büyüme faktörü (FGF, EGF) salınımını uyarır, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini teşvik eder [12, 26]. Antiinflamatuvar etkileri; bradikinaz enziminin bradikinin yıkımını artırması, salisilik asidin COX inhibisyonu ve antrakininlerin inflamatuvar sinyal yollarını baskılaması ile

ilişkilidir [23]. Antimikrobiyal aktivitesi, antrakinonlar, saponinler ve salisilik asit kaynaklıdır [20]. Antioksidan etkiler, C ve E vitaminleri, SOD benzeri aktivite gösteren bileşikler ve fenolikler aracılığıyla gerçekleşir [4]. Ayrıca yara yüzeyinde nemli bir ortam sağlayarak epitelizasyonu kolaylaştırdığı, hyaluronik asit ve dermatan sülfat sentezini artırarak ECM yapısını iyileştirdiği düşünülmektedir. VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi desteklediği de rapor edilmiştir [6, 12]. Çok sayıda prelinik çalışma, *Aloe vera* jelinin ve ekstraktlarının topikal uygulamasının hem normal hem de diyabetik hayvan modellerinde yara kapanmasını hızlandırdığını, granülasyon dokusu oluşumunu, kollajen depolanmasını, neovaskülarizasyonu ve epitelizasyonu iyileştirdiğini göstermiştir [12, 31].

### ***Curcuma longa (Zerdeçal)***

*Zingiberaceae* familyasından olan zerdeçal, geleneksel tıpta antiinflamatuvar, antioksidan, antiseptik ve özellikle yaraların, cilt enfeksiyonlarının, inflamatuvar durumların tedavisinde kullanılmıştır [32]. Biyoaktivitesinden sorumlu ana bileşen grubu kurkuminoidlerdir. Bunlar arasında en bol bulunan (%70-80) ve en çok araştırılanı kurkumindir. Diğer kurkuminoidler demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkümindir. Ayrıca turmeronlar ( $\alpha$ -turmeron,  $\beta$ -turmeron, ar-turmeron) gibi seskiterpenler de içerir [33]. Kurkumin, geniş spektrumlu farmakolojik aktivitelere sahip bir polifenoldür ve DY iyileşmesi sürecinin hemen her aşamasını hedefleyen çok yönlü mekanizmalarla etki gösterir. Çok güçlü antiinflamatuvar etkisini; NF- $\kappa$ B, AP-1 (Aktivatör protein 1) gibi transkripsiyon faktörlerini, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri ve COX-2, LOX, iNOS (İndüklenebilir nitrik oksit sentaz) gibi inflamatuvar enzimleri inhibe ederek gösterir [13, 21]. Belirgin antioksidan aktivitesi sayesinde ROS'u temizler, lipid peroksidasyonunu önler ve endojen antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırır [12, 34]. Proliferatif fazda, fibroblastların proliferasyonunu, migrasyonunu ve kollajen sentezini stimüle eder. TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunu artırarak ECM depolanmasını ve granülasyon dokusu oluşumunu destekler [32]. Anjiyogenezi, VEGF ekspresyonunu ve endotel hücre proliferasyonunu artırarak teşvik eder [33]. Epitelizasyonu ve yara kontraksiyonunu hızlandırır. Ayrıca, *S. aureus*, *P. aeruginosa* gibi yara patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivite gösterir [23]. Diyabetik ortamda spesifik olarak, AGE oluşumunu azalttığı ve ECM yıkımında rol oynayan MMP'lerin aşırı aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir [33]. Çok sayıda prelinik çalışma hem topikal hem de sistemik kurkumin uygulamasının, diyabetik rat modellerinde yara kapanmasını hızlandırdığını, histolojik olarak epitelizasyonu, granülasyon dokusunu, kollajen yoğunluğunu ve neovaskülarizasyonu iyileştirdiğini göstermiştir [32, 33, 35]. Kurkuminin düşük oral biyoyararlanımı ve zayıf suda çözünürlüğü gibi farmakokinetik dezavantajları, etkinliğini sınırlayabilmektedir. Bu nedenle, nanopartiküller, lipozomlar, mikroemülsiyonlar, hidrojelldler ve özellikle elektrospun nanofiberler gibi ileri taşıyıcı sistemlerle formüle edilmesi üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Örneğin, Alghamdi ve Alissa (2024) kurkumin yüklü dermal matriks hidrojelinin diyabetik rat modelinde yara iyileşmesini

hızlandırıldığını ve iyileşme kalitesini artırdığını rapor etmiştir. [33]. Tamilarasi ve ark. (2022) kurkumin yüklü çeşitli polimerik elektrospun nanofiberlerin potansiyelini kapsamlı bir şekilde derlemiştir [32]. Klinik çalışmalar henüz sınırlı sayıda olsa da kurkumin içeren topikal formülasyonların DY tedavisinde umut verici olduğu düşünülmektedir.

### ***Centella asiatica (Gotu Kola)***

*Apiaceae* familyasına ait, Asya'nın tropikal bölgelerinde yaygın olarak bulunan otsu bir bitkidir. Geleneksel tıpta yaralar, yanıklar, ülserler, skarlar ve diğer cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır [23, 36, 37]. Farmakolojik etkilerinden sorumlu ana bileşenler pentasiklik triterpenoid saponinlerdir. Bunlar arasında en önemlileri asiaticozit, madekassozit, asiatic asit ve madekassik asittir. Ayrıca flavonoidler, fenolik asitler, tanenler ve uçucu yağlar da bulunmaktadır [12, 36, 37]. Etki mekanizmaları arasında TGF- $\beta$ 1 sinyal yolağının modülasyonu, antioksidan enzimlerin (SOD, CAT) aktivitesinin artırılması ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi yer almaktadır. Fibroblastların proliferasyonunu ve aktivitesini güçlü bir şekilde uyardığı, kollajen ve fibronektin sentezini artırdığı gösterilmiştir. Bu etki, anjiyogenezi teşvik eder ve yara dokusunun gerilme direncini artırır. Aşırı skar oluşumunu ise Tip I kollajen sentezini normalize ederek önleyebileceği bildirilmiştir [6, 36]. Antiinflamuar etkisi, inflamatuvar sitokinlerin üretimini (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), NF- $\kappa$ B aktivasyonunun baskılanması ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini azaltarak nötrofil infiltrasyonunu kontrol etmesiyle ilişkilidir [12, 37]. VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi teşvik ettiği ve epitelizasyon sürecini hızlandırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır [23]. Diyabetik yaralarda, özellikle bozulmuş kollajen sentezini ve aşırı inflamasyonu hedefleyerek faydalı olabileceği düşünülmektedir [38]. Preklinik çalışmalar, *C. asiatica* ekstralarının veya izole triterpenlerinin (özellikle asiaticoside ve madecassoside) hem normal hem de diyabetik yara modellerinde topikal veya oral uygulamasının yara kapanmasını hızlandırdığını, kollajen depolanmasını, hidroksiprolin içeriğini, yara gerilme direncini ve anjiyogenezi artırdığını göstermiştir [12, 36]. Klinik düzeyde, *C. asiatica* içeren topikal preparatların cerrahi yaralar, yanıklar ve kronik venöz ülserlerde iyileşmeyi desteklediğine dair kanıtlar bulunmaktadır [37]. Paocharoen (2010) tarafından yapılan bir pilot klinik çalışmada, oral *C. asiatica* ekstresinin diyabetik yara hastalarında iyileşmeyi desteklediği bildirilmiştir [38]. Diyabetik rat modellerinde yapılan çeşitli *in vivo* çalışmalarda, *C. asiatica* ekstresinin veya izole triterpenlerinin yara kapanma oranını anlamlı derecede artırdığı, epitelizasyonu hızlandırdığı, granülasyon dokusu oluşumunu, hidroksiprolin içeriğini, anjiyogenezi ve yaranın biyomekanik gücünü iyileştirdiği gösterilmiştir.

### ***Punica granatum (Nar)***

*Lythraceae* familyasından, anavatanı İran olan, ancak Akdeniz havzası başta olmak üzere geniş bir coğrafyada yetiştirilen bir ağaçtır. Geleneksel tıpta antidiyaretik, antihelmintik, hemostatik, kardiyoprotektif ve yara iyileştirici olarak kullanılmıştır [39]. Nar, polifenolik bileşikler açısından oldukça zengindir. Özellikle meyve kabuğu ve suyunda bulunan hidrolize olabilir tanenler olan ellagitanninler (başta punikalaginler olmak üzere) ve bunların hidroliz ürünleri (ellajik asit) ana biyoaktif bileşenlerdir. Ayrıca meyveye kırmızı rengini veren antosiyaninler (delphinidin, siyanidin, pelargonidin glikozitleri), flavonoidler (kuersetin, kaempferol) ve fenolik asitler de bulunur. Nar çekirdeği yağında ise %65-85 oranında, konjuge linolenik asit izomeri olan punisik asit bulunur [5, 12, 39]. Narın yara iyileştirici etkileri, özellikle polifenolik bileşenlerinin ve punisik asidin biyolojik aktivitelerine atfedilir. Ellagitanenler (özellikle punikalagin) ve ellajik asit, bilinen en güçlü antioksidanlardandır; ROS'u süpürür ve antioksidan enzim sistemlerini desteklerler [13]. Ayrıca, NF- $\kappa$ B ve MAPK gibi sinyal yollarını inhibe ederek ve pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6) üretimini baskılayarak belirgin antiinflamatuar aktivite gösterirler [39]. Nar kabuğu ekstraktları, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *C. albicans* gibi yara patojenlerine karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal etkiye sahiptir [20]. Preklinik çalışmalar, nar ekstraktlarının veya bileşenlerinin fibroblast proliferasyonunu uyardığını, kollajen sentezini (TGF- $\beta$ 1 sinyalini artırarak) ve anjiyogenezi (VEGF ekspresyonunu artırarak) teşvik ettiğini göstermiştir [5, 12]. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda tam kat deri yaralarına topikal olarak uygulanan nar çekirdeği yağının (NÇY) yara kapanmasını anlamlı derecede hızlandırdığı gösterilmiştir. Histopatolojik incelemeler, NÇY grubunda inflammatuar hücre infiltrasyonunun azaldığını, fibroblast yoğunluğunun, kollajen birikiminin ve neovaskülarizasyonun arttığını ortaya koymuştur [5]. Benzer şekilde, diğer preklinik çalışmalarda nar kabuğu ekstresinin topikal veya oral uygulamasının diyabetik yara modellerinde iyileşmeyi hızlandırdığı, inflamasyonu azalttığı, antioksidan durumu iyileştirdiği ve anjiyogenezi desteklediği rapor edilmiştir [12, 39].

### ***Nigella sativa (Çörek Otu)***

*Ranunculaceae* (Düğünççeğigiller) familyasına ait, Güneybatı Asya kökenli, tek yıllık otsu bir bitkidir. Küçük siyah tohumları ve bu tohumlardan elde edilen yağ, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Asya'da binlerce yıldır astım, alerji, romatizma, diyabet, hipertansiyon, sindirim sorunları, enfeksiyonlar ve cilt rahatsızlıkları dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır [40, 41]. Tohumların ana biyoaktif bileşeni, bir benzokinon türevi olan timokinondur (%30-48). Diğer önemli bileşenler arasında ditimokinon, timohidrokinon, timol, p-simen, karvakrol gibi uçucu yağ bileşenleri; nigellisin, nigellidin gibi indol alkaloidleri; saponinler; tanenler ve yüksek oranda linoleik asit içeren sabit yağ bulunur [12, 40, 41]. Çörek otu yağı ve ana bileşeni timokinonun yara iyileşmesini destekleyici etkileri, güçlü antioksidan, antiinflamatuar,

immunmodülatör ve antimikrobiyal aktivitelere dayanır. Timokinon, ROS'u temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve glutasyon seviyelerini ve antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPx) aktivitesini artırır [12]. Antiinflamatuvar etkilerini, proinflamatuvar mediyatörlerin (örn. prostaglandinler, lökotrienler) üretimini, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) salınımını ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu baskılayarak gösterir [40]. İmmünmodülatör etkileri arasında T hücre ve NK hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi yer alır. Timokinon ve diğer bileşenler, *S. aureus* (MRSA dahil), *P. aeruginosa* gibi bakterilere ve *C. albicans* gibi mantarlara karşı belirgin antimikrobiyal aktivite sergiler [12, 20]. Prelinik çalışmalar, çörek otu yağının fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini ve anjiyogenezi uyararak granülasyon dokusu oluşumunu ve epitelizasyonu hızlandırdığını göstermiştir [41, 42]. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda yapılan bir *in vivo* çalışmada, çörek otu uçucu yağının topikal olarak %10'luk merhem formunda uygulanmasının, tam kat eksizyonel deri yaralarının kapanmasını hızlandırdığı, histolojik olarak epitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu (anjiyogenezi ve fibroblast, kollajen seviyelerini artırarak) ve yara kontraksiyonunu anlamlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir [41].

### ***Calendula officinalis* (Aynısefa)**

Asteraceae familyasından, Güney Avrupa kökenli, tek yıllık otsu bir bitkidir. Parlak turuncu çiçekleri geleneksel Avrupa tıbbında ve diğer kültürlerde yüzyıllardır minör yaralar, yanıklar, kesikler, sıyrıklar, cilt inflamasyonları, ülserler ve konjonktivit tedavisinde topikal olarak kullanılmıştır [6, 27]. Çiçekleri, farmakolojik etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen zengin bir fitokimyasal içeriğe sahiptir. Başlıcaları triterpen saponinler (oleanolik asit glikozitleri), triterpen alkoller (faradiol, arnidiol ve bunların esterleri), flavonoidler (kuersetin ve izorhamnetin glikozitleri), karotenoidler (lutein, zeaksantin, likopen), kumarinler (skopoletin, umbelliferon), seskiterpen glikozitler ve polisakkaritlerdir [12, 27, 43]. Aynısefanın yara iyileştirici etkileri, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, anjiyojenik ve epitelizasyonu uyarıcı özelliklerine atfedilir. Triterpenoidler (özellikle faradiol esterleri) ve flavonoidler, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak, pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) salınımını baskılayarak ve COX-2 aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler [12, 43]. Flavonoidler ve karotenoidler antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. Ekstrelerinin, *S. aureus* ve *C. albicans* gibi mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [6]. Prelinik çalışmalar, aynısefa ekstrelerinin fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini (hidroksiprolin ve hekzozamin içeriğini artırarak) ve anjiyogenezi (VEGF ekspresyonunu uyararak) teşvik ettiğini, ayrıca epitelizasyon sürecini hızlandırdığını göstermiştir [27, 44]. Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma, aynısefa ekstresi içeren merhem veya jellerin topikal uygulamasının eksizyon, insizyon veya yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırdığını, yara kontraksiyonunu artırdığını, epitelizasyon süresini kısalttığını ve kollajen depolanmasını iyileştirdiğini göstermiştir [6, 44]. Wurz (2019) bir çalışmada, *C. officinalis*, *H. perforatum* ve *E.*

*purpurea* içeren homeopatik bir kombinasyonun diyabetik fibroblast migrasyonunu *in vitro* olarak artırdığını göstermiştir [27]. Klinik olarak, aynısefa içeren preparatların venöz bacak ülserleri, radyasyon dermatiti ve epizyotomi yaralarının iyileşmesinde faydalı olabileceğine dair sınırlı kanıtlar bulunmaktadır [12, 45].

### ***Memordica charantia* (Kudret Narı)**

*Cucurbitaceae* (kabakgiller) familyasından, Asya, Afrika ve Karayipler’de yaygın olarak yetiştirilen ve tüketilen, tırmanıcı bir bitkidir. Geleneksel tıpta özellikle diyabet, enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ve kanser tedavisinde kullanılmıştır [46, 47]. Antidiyabetik etkileri en iyi bilinen özelliği olmakla birlikte, yara iyileştirici potansiyeli de araştırılmaktadır. *M. charantia*'nın biyoaktif bileşenleri; triterpen glikozitler (saponinler, örn. momordikosidler), charantin ve polipeptit-p (insülin benzeri bir protein) antidiyabetik etkilerle ilişkilendirilir. Ayrıca, lektinler (MAP30 gibi), alkaloidler (momordisin), fenolik bileşikler (gallik asit, kateşin, epikateşin), flavonoidler, vitaminler (özellikle C vitamini) ve mineraller içerir [12, 46, 47]. *M. charantia*'nın yara iyileşmesine katkısı, antidiyabetik etkilerinin yanı sıra, antioksidan, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve hücre proliferasyonunu uyarıcı özelliklerine bağlanabilir. İçerdiği C vitamini, fenolikler ve flavonoidler sayesinde önemli antioksidan aktivite gösterir [18]. Anti-inflamatuvar etkileri, inflamatuvar mediyatörlerin üretiminin baskılanması ile ilişkilidir [47]. Ekstrelerinin, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* gibi mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [20]. Bazı çalışmalar, *M. charantia* ekstresinin fibroblast proliferasyonunu (HGF üretimini uyararak) ve keratinosit fonksiyonlarını desteklediğini göstermiştir [18, 48]. Antidiyabetik etkileri sayesinde kan şekeri kontrolüne yardımcı olarak dolaylı yoldan da yara iyileşmesini iyileştirebilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, *M. charantia* ekstrelerinin topikal veya oral uygulanmasının yara kapanmasını hızlandırdığını, kollajen depolanmasını ve yara gerilme direncini artırdığını göstermiştir [6, 12].

### ***Ficus carica* (İncir)**

*Moraceae* (dut) familyasından, Akdeniz havzası ve Batı Asya'ya özgü, yaprak dökken bir ağaç veya büyük bir çalıdır. Geleneksel tıpta yaprakları, meyvesi, lateksi ve kabuğu; diyabet, kabızlık, inflamatuvar durumlar, ülserler ve cilt hastalıkları gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmıştır [49, 50]. İncir yaprakları, kumarinler (psoralen, bergapten), triterpenoidler (lupeol,  $\alpha$ -amirin), flavonoidler (rutin, kuersetin glikozitleri), fenolik asitler (klorojenik asit, gallik asit) ve steroller ( $\beta$ -sitosterol, stigmasterol) gibi çeşitli biyoaktif bileşikler içerir. Meyvesi ise fenolikler, flavonoidler, antosiyaninler (özellikle koyu renkli çeşitlerde), şekerler, organik asitler, vitaminler ve mineraller açısından zengindir. Lateksi, fisin gibi proteolitik enzimler, kauçuk ve reçineler içerir [6, 50]. İncir yaprağı ekstrelerinin antidiyabetik etkileri, muhtemelen insülin duyarlılığını artırması ve glukoz metabolizmasını düzenlemesi ile ilişkilidir [50]. Yara iyileşmesindeki potansiyel rolü ise antioksidan, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal aktivitelere

dayanabilir. İçerdiği fenolikler ve flavonoidler sayesinde serbest radikalleri süpürebilir ve oksidatif stresi azaltabilir [4]. Anti-inflamatuar etkiler, inflamatuvar mediyatörlerin inhibisyonu yoluyla gerçekleşebilir [6]. Bazı çalışmalar, incir yaprağı ve meyve ekstraktlarının çeşitli bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmiştir [20]. Lateksindeki proteolitik enzimlerin debridman etkisi olabilir, ancak iritan potansiyeli nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır [23]. Hayvan modellerinde yapılan bazı çalışmalar, incir yaprağı ekstrelerinin yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir [6]. Al-Hasimi ve ark. (2025), incir yaprağı sulu ekstrelerinin DY yönetiminde terapötik potansiyeli olduğunu öne sürmüşlerdir [49].

### ***Echinacea purpurea (Ekinezya)***

*Asteraceae* (papatyagiller) familyasından, Kuzey Amerika'ya özgü, çok yıllık otsu bir bitkidir. Geleneksel olarak Amerikan yerlileri tarafından yılan ısırıkları, diş ağrısı, boğaz ağrısı, soğuk algınlığı ve yaraların tedavisinde kullanılmıştır [27]. Günümüzde özellikle immün sistemi uyarıcı etkileriyle bilinir ve soğuk algınlığı semptomlarının hafifletilmesinde popüler bir bitkisel takviyedir. Yara iyileştirici potansiyeli de ilgi çekmektedir. *E. purpurea*'nın farmakolojik aktivitesinden sorumlu tutulan üç ana kimyasal sınıfı vardır: (a) Kafeik Asit Türevleri (kaftarik asit, klorojenik asit ve Fenilpropanoidler), (b) Alkilamidler (Dodekatetraenoik asit izobütülamidleri gibi lipofilik bileşikler.), (c) Polisakkaritler (Arabinogalaktanlar ve inülin gibi yüksek molekül ağırlıklı karbonhidratlar.) Ayrıca flavonoidler (kuersetin, kempferol rutin) ve az miktarda uçucu yağ da içerir [27, 51, 52]. Ekinezyanın immünomodülatör etkileri en iyi bilinen özelliğidir; makrofaj fagositozunu artırır, sitokin (örn. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10) üretimini modüle eder ve NK hücre aktivitesini uyarır. Bu etkiler, enfeksiyonlarla mücadelede ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynayabilir [52]. Kafeik asit türevleri ve alkilamidler anti-inflamatuar aktivite gösterirler (COX ve LOX inhibisyonu). Fenilpropanoidler güçlü antioksidan özelliklere sahiptir [51]. Ekinezyanın hyaluronidaz enzimini inhibe ettiği, bu sayede ECM bütünlüğünü koruduğu ve fibroblast proliferasyonunu uyardığı öne sürülmüştür [27]. Alkilamidlerin CB2 (kannabinoid reseptörü 2) agonisti olarak etki göstererek anti-inflamatuar ve analjezik etkilere katkıda bulunduğu düşünülmektedir [52]. Yara iyileşmesi üzerine yapılan prelinik çalışmaların sonuçları karışıktır. Bazı *in vitro* çalışmalar, ekinezya ekstraktlarının fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyardığını gösterirken bazı hayvan çalışmalarında belirgin bir etki gözlenmemiştir. [27]. Wurz (2019), *E. purpurea*, *H. perforatum* ve *C. officinalis* içeren homeopatik bir kombinasyonun diyabetik fibroblast migrasyonunu artırdığını bulmuştur [27].

**Tablo 1. Diyabetik Yara İyileşmesinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler ve Etki mekanizmaları**

Bitki Adı	Biyoaktif Bileşenler	DY İyileşmesindeki Potansiyel Mekanizmalar	Referanslar
<i>Hypericum perforatum</i>	Hiperforin, hiperisin, flavonoidler (hiperozid, rutin), tanenler	Antiinflatuar (COX-1↓, 5-LOX↓, TNF-α↓), antibakteriyel (Gram+), antioksidan, fibroblast proliferasyonu/migrasyonu↑, kollajen sentezi↑, anjiyogenez↑ (VEGF↑)	[1, 12, 23, 27, 53]
<i>Curcuma longa</i>	Kurkuminoidler (kurkumin), turmeronlar	Antiinflatuar (NF-κB↓, TNF-α↓, IL-1↓), güçlü antioksidan (ROS↓, HO-1↑), antimikrobiyal, fibroblast proliferasyonu↑, kollajen sentezi↑ (TGF-β1↑), anjiyogenez↑ (VEGF↑), AGE↓, MMP-9↓	[12, 13, 21, 32, 33, 35]
<i>Aloe vera</i>	Polisakkaritler (asemannan), antrakinonlar, kromonlar, vitaminler, enzimler	İmmünomodülatör (makrofaj aktivasyonu↑), antiinflatuar (Bradikiaz↑, COX↓), antimikrobiyal, antioksidan, fibroblast proliferasyonu↑, kollajen sentezi↑, anjiyogenez↑, nemlendirme	[6, 12, 23, 25, 31, 49]
<i>Olea europaea</i>	Fenolikler (oleuropein, hidroksitiroso l), flavonoidler, triterpenler	Güçlü antioksidan (ROS↓), antiinflatuar (COX↓, LOX↓, TNF-α↓), antibakteriyel, fibroblast proliferasyonu↑, kollajen üretimi↑, anjiyogenez↑ (VEGF↑)	[12, 13, 29]
<i>Centella asiatica</i>	Triterpenoid saponinler (asiaticoside, madecassoside), flavonoidler	Fibroblast proliferasyonu/migrasyonu↑, kollajen sentezi↑ (Tip I), yara direnci↑, antiinflatuar (TNF-α↓, MPO↓), antioksidan, anjiyogenez↑ (VEGF↑), epitelizasyon↑	[12, 23, 36-38]
<i>Punica granatum</i>	Ellagitanenler (punikalagin), ellagik asit, punisik asit (çekirdek)	Güçlü antioksidan, antiinflatuar (NF-κB↓, TNF-α↓), antimikrobiyal, fibroblast proliferasyonu↑, kollajen sentezi↑ (TGF-β1↑), anjiyogenez↑ (VEGF↑)	[5, 12, 13, 20, 39]
<i>Nigella sativa</i>	Timokinon, ditimokinon,	Antioksidan (ROS↓, GPx↑), antiinflatuar (PG↓, LT↓, TNF-	[12, 20, 40-42]

	timol, sabit yağ, saponinler	$\alpha$ ↓, NF- $\kappa$ B↓), immünomodülatör, antimikrobiyal (Gram+/-, mantar), fibroblast proliferasyonu↑, kollajen↑, anjiyogenez↑	
<i>Momordica charantia</i>	Charantin, polipeptit-p, lektinler, saponinler, C vitamini, fenolikler	Antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, fibroblast proliferasyonu↑ (HGF↑)	[12, 18, 20, 46-48]
<i>Ficus carica</i>	Kumarinler, triterpenoidler, flavonoidler, fenolik asitler	Antidiyabetik, antioksidan (?), antiinflamatuvar (?), antimikrobiyal (?)	[6, 20, 49, 50]
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Sinnamaldehit, proantosiyani dinler, öjenol, tanenler	Antidiyabetik (insülin duyarlılığı↑), antioksidan, antiinflamatuvar (NF- $\kappa$ B↓), antimikrobiyal, anjiyogenez↑ (PAM↑, MAPK↑)	[12, 20, 54-56]
<i>Echinacea purpurea</i>	Kafeik asit türevleri, alkilamidler, polisakkaritler	İmmünomodülatör (fagositoz↑, sitokin mod.), antiinflamatuvar (COX↓, LOX↓, CB2 agonizmi), antioksidan, hyaluronidaz inhibisyonu (?), fibroblast proliferasyonu↑ (?)	[12, 27, 51, 52]
<i>Calendula officinalis</i>	Triterpenoid saponinler, triterpen alkol esterleri (faradiol), flavonoidler	Antiinflamatuvar (COX-2↓, TNF- $\alpha$ ↓), antioksidan, antimikrobiyal, fibroblast proliferasyonu↑, kollajen sentezi↑, anjiyogenez↑ (VEGF↑), epitelizasyon↑	[6, 12, 27, 43-45]
<i>Plantago major</i>	İridoidler (aukubin), feniletanoidler (akteozid), flavonoidler, müsilaj	Antiinflamatuvar (NF- $\kappa$ B↓, COX-2↓, TNF- $\alpha$ ↓), antioksidan, antimikrobiyal, analjezik, fibroblast proliferasyonu/migrasyonu↑, kollajen↑, anjiyogenez↑ (?)	[12, 57, 58-61]

**Kısaltmalar:** HO-1: Hem oksijenaz 1, PG: Prostaglandin, LT: Lenfosit, HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü, PAM: PI3K/AKT/mTOR Sinyal yolu

## SONUÇ

Diyabetik yaralar, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, iyileşmesi zor, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturan karmaşık klinik problemlerdir. Altta yatan hiperglisemi, nöropati, periferik arter hastalığı, immün disfonksiyon gibi faktörler, normal yara iyileşmesi sürecinin bozulmasına, kronik inflamasyona, artmış oksidatif strese ve enfeksiyona yatkınlığa neden olarak bu yaraların yönetimini zorlaştırmaktadır. Mevcut konvansiyonel tedavi yaklaşımları her zaman yeterli başarıyı sağlayamamakta ve bazen yüksek maliyet veya yan etkilerle ilişkili olabilmektedir. Bu derlemede incelenen çalışmalar, geleneksel tıpta uzun bir kullanım geçmişine sahip olan tıbbi bitkilerin ve içerdikleri biyoaktif bileşenlerin, diyabetik yara iyileşmesinde önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Birçok bitki, yara iyileşmesinin farklı aşamalarına çeşitli mekanizmalarla olumlu etkide bulunabilmektedir. Antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal etkilerinin yanısıra hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi uyarıcı etkilerle de yara iyileşmesini destekleyebilirler. Bu çoklu hedefli etki mekanizması, diyabetik yaranın karmaşık patofizyolojisine yönelik daha bütüncül bir yaklaşım sunabilir. Diğer yandan bu derlemede sunulan verilerin büyük çoğunluğunun prelinik çalışmalara dayandığı ve bu bulguların klinik geçerliliğine ilişkin kanıtların henüz oldukça sınırlı olduğu gerçeği göz ardı edilmemelidir. Bitkisel tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini kesin olarak ortaya koyan, iyi tasarlanmış, randomize, kontrollü insan çalışmaları yetersizdir. Dolayısıyla, bu umut vadeden yaklaşımların standart klinik pratiğe entegre edilebilmesi için öncelikle biyoaktif bileşenlerin etki mekanizmalarının, farmakokinetik profillerinin, optimal ve güvenli doz aralıklarının, potansiyel toksisite profillerinin ve konvansiyonel ilaçlarla olası etkileşimlerinin aydınlatılmasına yönelik daha fazla sayıda titiz farmakolojik ve toksikolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## REFERANSLAR

- [1] Altan, A. (2015): Diyabetik ratlarda kantaronun (*Hypericum perforatum*) ağız mukozasındaki yara iyileşmesine etkisi. Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, Türkiye.
- [2] Polat, N. (2023): Diyabetik rat yara modelinde *Lucilia sericata* larvaları ve *Achillea sintenisii* ekstraktlarının kombine kullanımında yara iyileştirici aktivitelerinin histopatolojik olarak araştırılması. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Halk Sağlığı Enstitüsü, Biyoenformatik Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- [3] Oguntibeju, O. O. (2019): Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. *Veterinary World*, 12: 653-663.
- [4] Criollo-Mendoza, M. S., Contreras-Angulo, L. A., Leyva-López, N., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Jiménez-Ortega, L. A., Heredia, J. B. (2023): Wound healing properties of natural products: mechanisms of action. *Molecules* 28: 598.
- [5] Aydın, A. (2017): Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda nar çekirdeği yağının yara iyileşmesi üzerine etkileri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye.
- [6] Yazarlı, O., Iranshahi, M., Kashani, H. R. K., Reshadat, S., Habtemariam, S., Iranshahy, M., Hasanpour, M. (2021): Perspective on the application of medicinal plants and natural

- products in wound healing: A mechanistic review. *Pharmacological Research* 174: 105841.
- [7] Wilkinson, H. N., Hardman, M. J. (2020): Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology* 10: 200223.
- [8] Gowda, B. H. J., Mohanto, S., Singh, A., Bhunia, A., Abdelgawad, M. A., Ghosh, S., Pramanik, S. (2023): Nanoparticle-based therapeutic approaches for wound healing: A review of the state-of-the-art. *Materials Today Chemistry* 27: 101319.
- [9] Öztöpalan, D. F., Işık, R., Durmuş, A. S. (2017): Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 10: 83-88.
- [10] Ansari, P., Akther, S., Khan, J. T., Islam, S. S., Masud, M. S. R., Rahman, A., Abdel-Wahab, Y. H. (2022): Hyperglycaemia-linked diabetic foot complications and their management using conventional and alternative therapies. *Applied Sciences* 12: 11777.
- [11] IDF 2019. *Diabetes Atlas*. Erişim Tarihi: 12 Mayıs 2025. <https://www.diabetesatlas.org/en/>
- [12] Herman, A., Herman, A. P. (2023): Herbal products and their active constituents for diabetic wound healing-Preclinical and clinical studies: A systematic review. *Pharmaceutics* 15: 281.
- [13] Yadav, J. P., Singh, A. K., Grishina, M., Pathak, P., Verma, A., Kumar, V., Patel, D. K. (2024): Insights into the mechanisms of diabetic wounds: pathophysiology, molecular targets, and treatment strategies through conventional and alternative therapies. *Inflammopharmacology* 32: 149-228
- [14] Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., Bi, Y. (2017): Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine* 49: 106-116.
- [15] Chakraborty, R., Borah, P., Dutta, P. P., Sen, S. (2022): Evolving spectrum of diabetic wound: mechanistic insights and therapeutic targets. *World Journal of Diabetes* 13: 696.
- [16] Chauhan, S., Chalotra, R., Rathi, A., Saini, M., Deol, S., Lard, M., Gupta, S. (2023): Current approaches in healing of wounds in diabetes and diabetic foot ulcers. *Current Bioactive Compounds* 19: 104-121.
- [17] Kim, J. (2023): The pathophysiology of diabetic foot: a narrative review. *Journal of Yeungnam Medical Science* 40: 328-334.
- [18] Kumar, S., Bharali, A., Sarma, H., Kushari, S., Gam, S., Hazarika, I., Prasad, S. K., Laloo, D. (2023): Traditional complementary and alternative medicine (TCAM) for diabetic foot ulcer management: A systematic review. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 14: 100745.
- [19] Narzary, I., Swarnakar, A., Kalita, M., Middha, S. K., Usha, T., Babu, D., Mochahary, B., Brahma, S., Basumatary, J., Goyal, A. K. (2023): Acknowledging the use of botanicals to treat diabetic foot ulcer during the 21st century: A systematic review. *World Journal of Clinical Cases*, 11: 4035–4059.
- [20] Aladejana, E. B., Adelabu, O. A., Aladejana, A. E., Ndlovu, S. I. (2024): Antimicrobial properties of alternative medicines used in the management of infections in diabetic patients: A comprehensive review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine* 100432.
- [21] Xu, Z., Dong, M., Yin, S., Dong, J., Zhang, M., Tian, R., Min, W., Zeng, L., Qiao, H., Chen, J. (2023): Why traditional herbal medicine promotes wound healing: Research

- from immune response, wound microbiome to controlled delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 195: 114764.
- [22] Gorain, B., Pandey, M., Leng, N. H., Yan, C. W., Nie, K. W., Kaur, S. J., Choudhury, H. (2022): Advanced drug delivery systems containing herbal components for wound healing. *International Journal of Pharmaceutics* 617: 121617.
- [23] Pathak, D., Mazumder, A. (2024): A critical overview of challenging roles of medicinal plants in improvement of wound healing technology. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 32: 379-419.
- [24] Krishnan K, A., Thomas, S. (2019): Recent advances on herb-derived constituents-incorporated wound-dressing materials: A review. *Polymers for Advanced Technologies* 30: 823-838.
- [25] Cedillo-Cortezano, M., Martinez-Cuevas, L. R., López, J. A. M., Barrera López, I. L., Escutia-Perez, S., Petricevich, V. L. (2024): Use of medicinal plants in the process of wound healing: a literature review. *Pharmaceutics* 17: 303.
- [26] Hashemi, S. S., Rezaeian, R., Rafati, A., Sanati, P., Mehrabani, D., Malekshah, R. E., Khonakdar, H. A. (2024): A review on application of herbals and their polymer composites in wound healing. *Arabian Journal of Chemistry* 17: 105820.
- [27] Wurz, J. (2019): The wound healing effects of a 3 CH homeopathic solution of hypericum perforatum, calendula officinalis and echinacea purpurea combied with photobiomodulation on diabetic fibroblasts. University of Johannesburg, Faculty of Health Sciences, Johannesburg, South Africa.
- [28] Fattahi, A., Niyazi, F., Shahbazi, B., Farzaei, M. H., Bahrami, G. (2017): Antidiabetic mechanisms of Rosa canina fruits: an in vitro evaluation. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22: 127-133.
- [29] Samancıoğlu, S., Esen, A., Ercan, G., Mansoub, N. H., Vatansever, S., İnce, İ. (2016): A new dressing material in diabetic wounds: Wound healing activity of oleuropein-rich olive leaf extract in diabetic rats. *European Journal of Therapeutics* 22: 14-21.
- [30] Abu-Al-Basal, M. A. (2010): Healing potential of Rosmarinus officinalis L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology* 131: 443-450.
- [31] Jia, Y., Zhao, G., Jia, J. (2008): Preliminary evaluation: the effects of Aloe ferox Miller and Aloe arborescens Miller on wound healing. *Journal of Ethnopharmacology* 120: 181-189.
- [32] Tamilarasi, G. P., Krishnan, M., Sabarees, G., Gouthaman, S., Alagarsamy, V., Solomon, V. R. (2022): Emerging trends in curcumin embedded electrospun nanofibers for impaired diabetic wound healing. *Applied Nano* 3: 202-232.
- [33] Alghamdi, S. A., Alissa, M., Alsuwat, M. A. (2024): Dermal derived matrix hydrogel loaded with curcumin improved wound healing in a diabetic rat model. *Tissue and Cell* 90: 102495.
- [34] Berk, A., Dokumacı, A. H., Kaymaz, M. B. (2015): Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 24: 185–192.
- [35] Sidhu, G. S., Mani, H., Gaddipati, J. P., Singh, A. K., Seth, P., Banaudha, K. K., Patnaik, G. K., Maheshwari, R. K. (1999): Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair and Regeneration* 7: 362–374.

- [36] Razif, R., Fadilah, N. I. M., Ahmad, H., Looi Qi Hao, D., Maarof, M., Fauzi, M. B. (2025): Asiaticoside-Loaded Multifunctional Bioscaffolds for Enhanced Hyperglycemic Wound Healing. *Biomedicines* 13: 277.
- [37] Bylka, W., Znajdek-Awizeń, P., Studzińska-Sroka, E., & Brzezińska, M. (2013): *Centella asiatica* in cosmetology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 30: 46-49.
- [38] Paocharoen, V. (2010): The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *Journal of the Medical Association of Thailand* 93:166-170.
- [39] Araujo-Filho, I., da Silva, F. B., Gonçalves, G. F., do Rêgo, A. C. M. (2023): Pomegranate (*Punica Granatum* L) And Wound Healing: A Review of Experimental Studies. *Journal Of Surgical and Clinical Research* 14: 63-72.
- [40] Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Siddiqui, N. A., Damanhour, Z. A., Bhandari, A. (2014): Physicochemical and phytochemical standardization with HPTLC fingerprinting of *Nigella sativa* L. seeds. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 27: 5.
- [41] Betul, A. Y., Semin, G. (2019): Wound healing effects of *Nigella sativa* L. essential oil in streptozotocin induced in diabetic rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 7: 30-40.
- [42] Sari, Y., Purnawan, I., Kurniawan, D. W., Sutrisna, E. (2018): A Comparative Study of the Effects of *Nigella sativa* Oil Gel and Aloe vera Gel on Wound Healing in Diabetic Rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine* 23: 1-6.
- [43] Muley, B. P., Khadabadi, S. S., Banarase, N. B. (2009): Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): a Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8: 5.
- [44] Pazyar, N., Yaghoobi, R., Rafiee, E., Mehrabian, A., Feily, A. (2014): Skin wound healing and phytomedicine: a review. *Skin Pharmacology and Physiology* 27: 303-310.
- [45] Givol, O., Kornhaber, R., Visentin, D., Cleary, M., Haik, J. Harats, M. (2019): A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 27: 548-561.
- [46] Salami, M. S., Bahrami, G., Arkan, E., Izadi, Z., Miraghaee, S., Samadian, H. (2021): Co-electrospun nanofibrous mats loaded with bitter melon (*Momordica charantia*) extract as the wound dressing materials: in vitro and in vivo study. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 21: 1-12.
- [47] Joseph, B., Jini, D. (2013): Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 3: 93-102.
- [48] Ono, T., Tsuji, T., Sakai, M., Yukizaki, C., Ino, H., Akagi, I., Gohda, E. (2009): Induction of hepatocyte growth factor production in human dermal fibroblasts and their proliferation by the extract of bitter melon pulp. *Cytokine* 46: 119-126.
- [49] Al-hashimi, H. T., Merie, G. M. S., & Saadi, A. M. (2025): The Therapeutic Potential of Aqueous Extract of Fig Leaves in the Management of Diabetic Foot Ulcers. *International Journal of Multidisciplinary Research and Growth Evaluation* 6: 552-559.
- [50] Khan, A. D., Rastogi, V., Lavhale, P., Jain, J. (2022): Novel Approaches for Herbal Drug Delivery in Wound Healing: A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 84: 2.

- [51] Baidya, R., Sarkar, B. (2024): A systematic review of the traditional uses, chemistry, and curative aptitude of echinacoside—a phenylethanoid glycoside. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 398: 2071-2106
- [52] Hudson, J. B. (2012): Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases. *BioMed Research International* 2012: 769896.
- [53] Husain, G. M., Singh, P. N., Kumar, V. (2009): Beneficial effects of a standardized *Hypericum perforatum* extract in rats with experimentally induced hyperglycemia. *Drug Discoveries & Therapeutics* 3: 5.
- [54] Beheshti, A. S., Qazvini, M. M., Abeq, M., Abedi, E., Fadaei, M. S., Fadaei, M. R., Askari, V. R. (2024): Molecular, cellular, and metabolic insights of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) advantages in diabetes and related complications: condiment or medication?. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 398: 3513-3526.
- [55] Ranasinghe, P., Piger, S., Premakumara, G. S., Galappaththy, P., Constantine, G. R., Katulanda, P. (2013): Medicinal properties of 'true'cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): A Systematic Review. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13: 1-10.
- [56] Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., & Robinson, N. (2012): Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and Meta analysis. *Clinical Nutrition* 31: 609-615.
- [57] Kartini, K., Wati, N., Gustav, R., Wahyuni, R., Anggada, Y. F., Hidayani, R., Putra, S. E. D. (2021): Wound healing effects of *Plantago major* extract and its chemical compounds in hyperglycemic rats. *Food Bioscience* 41: 100937.
- [58] Colobatiu, L., Gavan, A., Potarniche, A. V., Rus, V., Diaconeasa, Z., Mocan, A., Mihaiu, M. (2019): Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material. *Reactive and Functional Polymers* 145: 104369.
- [59] Zubair, M., Widén, C., Renvert, S., Rumpunen, K. (2019): *Plantago major* yapraklarının su ve etanol özütleri, oral epitel hücreleri üzerinde anti-inflamatuar aktivite göstermektedir. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi* , 9: 169-171.
- [60] Sharifa, A. A., Neoh, Y. L., Iswadi, M. I., Khairul, O., Abdul Halim, M., Jamaludin, M., Hing, H. L. (2008): Effects of methanol, ethanol and aqueous extract of *Plantago major* on gram positive bacteria, gram negative bacteria and yeast. *Annals of Microscopy* 8: 42-44.
- [61] Velasco-Lezama, R., Tapia-Aguilar, R., Román-Ramos, R., Vega-Avila, E., Pérez-Gutiérrez, MS (2006): *Plantago major*'un in vitro hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi. *Etnofarmakoloji Dergisi* 103: 36-42.