



T. C.

**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AĞIZ İÇİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ‘NİGELLA
SATİVA VE VİTİS VİNİFERA’ KULLANIMININ
ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**İSMAİL TEKBAŞ
PERİODONTOLOJİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ÇALIŞIR**

ADYAMAN, 2025

T. C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

AĞIZ İÇİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE 'NİGELLA
SATİVA VE VİTİS VİNİFERA' KULLANIMININ
ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
İSMAİL TEKBAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ÇALIŞIR

*Bu Uzmanlık Tezi Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğüne desteklenmiştir. (Proje No:DHFDUP/2024-0002)*

ADİYAMAN, 2025

JÜRİ ONAYI

Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında Prof. Dr. Metin ÇALIŞIR danışmanlığında Araş. Gör. Dt. İsmail TEKBAŞ tarafından hazırlanan “**Ağız İçi Yara İyileşmesi Üzerine ‘Nigella Sativa ve Vitis Vinifera’ Kullanımının Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi**” adlı tez çalışması **16/10/2025** tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası tarafımızca yapılan değerlendirme sonucu jürilerimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin Ünvanı/Adı/Soyadı

İmza

Başkan

: Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK

Üye

: Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN

Üye (Tez Danışmanı)

: Prof. Dr. Metin ÇALIŞIR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. Bu çalışma yukardaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK
Diş Hekimliği Fakültesi
Dekan

Uzmanlık Tezi

Adıyaman, 2025

ÖZET

Ağız İçi Yara İyileşmesi Üzerine Nigella sativa ve Vitis vinifera Kullanımının Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi

İsmail TEKBAŞ

Periodontoloji Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, 10/2025

Danışman: Prof. Dr. Metin ÇALIŞIR

Amaç: Bu çalışmada amaç, ratlarda ağız içinde oluşturulan yara bölgesine Nigella sativa ve Vitis vinifera uygulayarak iyileşme üzerine olan etkilerinin biyokimyasal, histopatolojik ve histomorfometrik olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve metot: Çalışmada 60 adet Wistar albino türü rat kullanıldı. Çalışmamızda ratlar 6 hayvandan oluşan bir adet kontrol grubu ve 18 hayvandan oluşan 3 adet deney grubu olarak 4 ana gruba ayrıldı. Yara modeli oluşturulacak olan 3 grup da kendi içerisinde deneklerin sakrifiye edilecekleri günler olan 7.,14. ve 21. günlere göre üç alt gruba daha ayrıldı. Palatinal bölgelerinde 3,5 mm çapında tam kalınlık sirküler mukozal defekt oluşturuldu. Sakrifikasyon gününe kadar ratlara ilaç uygulaması her gün yapıldı. Sakrifikasyondan önce alınan kanlardan ELISA yöntemiyle biyokimyasal analizler elde edildi. Deneklerin ağız içerisindeki sekonder yara bölgesi ve 1x1 cm'lik sağlam dokuyu da içerecek şekilde tam kat örnekler alındı. Sakrifikasyondan sonra alınan fotoğraflar dijital ortamda yara alanı ölçümleri için kullanıldı.

Bulgular: Deney gruplarında kontrol grubuna göre ilk hafta alınan kanlarda sitokin seviyeleri anlamlı olarak değişmişti($p<0,05$). Histolojik değerlendirmede intra epitelyal ülser NS ve VV gruplarında anlamlı olarak azalmıştı($p<0,05$). Aynı şekilde bu gruplarda re-epitelizasyon artışı görüldü. Fibroblast proliferasyonu, inflamasyon, vaskülarizasyon, fibrozis ve mast hücre yoğunluklarında gruplar arasındaki fark anlamlıydı($p<0,05$). Yara alanları Ns ve Vv ile tedavi edilen gruplarda Salin uygulanan gruba göre anlamlı fark vardı($p<0,05$).

Sonuç: Nigella sativa ve Vitis vinifera, postoperatif dönemde anti-inflamatuar sitokinlerde artışa neden olarak intraoral yara iyileşmesini desteklemektedir. Bu bitkilerin periodontal cerrahide tamamlayıcı tedavi olarak potansiyelini desteklemekte olup, klinik uygulamalar için daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Nigella sativa; Vitis vinifera; Sitokin; İnflamasyon; Yara alanı

ABSTRACT

Investigation of the Effect of *Nigella sativa* and *Vitis vinifera* Use on Intraoral Wound Healing

İsmail TEKBAŞ

Periodontology Department

Adiyaman University, Dentistry Faculty, 10/2025

Supervisor: Prof. Dr. Metin ÇALIŞIR

Objective: This study aimed to investigate the biochemical, histopathological, and histomorphometric effects of applying *Nigella sativa* and *Vitis vinifera* to intraoral wounds in rats on healing.

Material and method: 60 Wistar albino rats were used in the study. The rats were divided into four main groups: one control group of 6 animals and 3 experimental groups of 18 animals. The three groups in which the wound model was created were further divided into 3 subgroups based on the days of sacrifice, which were days 7, 14, and 21. A 3.5 mm diameter full-thickness circular mucosal defect was created in the palatal region. The rats were treated daily until the day of sacrifice. Biochemical analyses were obtained using ELISA from blood samples taken before sacrifice. Full-thickness samples, including the secondary wound area and 1x1 cm intact tissue, were taken from the subjects' oral cavity. Photographs taken after sacrifice were used for digital wound area measurements.

Results: Cytokine levels in blood samples taken during the first week of the experimental group compared to the control group showed a significant change ($p<0.05$). Histological evaluation revealed a significant decrease in intraepithelial ulcers in the NS and VV groups ($p<0.05$). Similarly, increased re-epithelialization was observed in these groups. Differences in fibroblast proliferation, inflammation, vascularization, fibrosis, and mast cell density were significant between the groups ($p<0.05$). Wound areas were significantly different in the NS and VV-treated groups compared to the saline-treated group ($p<0.05$).

Conclusion: *Nigella sativa* and *Vitis vinifera* promote intraoral wound healing by increasing anti-inflammatory cytokines in the postoperative period. This supports the potential of these plants as complementary therapies in periodontal surgery, and further comparative studies are needed for clinical applications.

Keywords: *Nigella sativa*; *Vitis vinifera*; Cytokine; Inflammation; Wound area

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik tecrübeleri ile beni aydınlatan, yol gösteren, sabır ve sevgiyle bana destek olan saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Metin ÇALIŞIR'a Eğitimimde mesleki ve sosyal hayat tecrübelerini esirgemeyen ve her zaman yardımcı olan sayın hocalarım Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK ve Doç. Dr. Abdulsamet TANIK'a Varlığıyla arkadaşlığını ve dostluğunu esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Savaş SAĞMAK'a Eğitim hayatım boyunca keyifle çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma Beni başım dik bu günlere gelmeme katkıda bulunan, her zaman ve her koşulda yanımda olan, her daim beni destekleyen sevgili aileme Projemizi destekledikleri için Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne Ve en önemlisi bize sağladığı hür topraklarda onun ilkeleri ile özgürce yaşadığımız, hepimizin ilk öğretmeni olan MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'e Tüm içtenliğim ile teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Arş. Gör. İsmail TEKBAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
GÖRSELLER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Oral Mukoza.....	5
2.2. Yara İyileşmesi Aşamaları	6
2.2.1. Hemostaz safhası	8
2.2.2. İnflamasyon safhası	8
2.2.2.1. İnflamatuvar hücrelerin toplanma mekanizması.....	8
2.2.2.2. Nötrofillerin yara iyileşmesindeki rolü	9
2.2.2.3. Makrofajların yara iyileşmesindeki rolü	9
2.2.2.4. Mast hücrelerinin yara iyileşmesindeki rolü.....	10
2.2.2.5. Dentritik hücrelerin yara iyileşmesindeki rolü	11
2.2.2.6. T hücrelerinin yara iyileşmesindeki rolü	11
2.2.2.7. Sitokinlerin yara iyileşmesindeki rolü	11
2.2.3. Proliferasyon safhası	12
2.2.3.1. Granülasyon dokusunun oluşumu ve neovaskülarizasyon	12
2.2.3.2. Endotel hücre ve damar oluşumu.....	12
2.2.3.3. Yeni damar oluşumunda ve yara iyileşmesinde perisitler	12
2.2.3.4. Neovaskülarizasyon ve yara iyileşmesinde dolaşan progenitor hücreler	12
2.2.3.5. Yara iyileşmesinde fibroblastlar	13
2.2.4. Reepitelizasyon safhası	13
2.2.5. Remodelasyon ve maturasyon safhası.....	13
2.3. Yara İyileşmesi Tipleri.....	14
2.3.1. Primer yara iyileşmesi	14
2.3.2. Sekonder yara iyileşmesi	14

2.3.3. Tersiyer (gecikmiş) yara iyileşmesi.....	14
2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	15
2.4.1. Lokal faktörler	15
2.4.2. Sistemik faktörleri	16
2.5. Yara İyileşmesinde Sitokin Aktivitesi	18
2.6. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri	19
2.7. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması.....	20
2.7.1. Fitokimyasallar	20
2.8. Nigella Sativa	21
2.8.1. Nigella sativa fitokimyasal bileşimi	21
2.8.1.1. Terpenler ve Terpenoidler	21
2.8.1.2. Fitosteroller	22
2.8.1.3. Alkaloidler	22
2.8.1.4. Tokoller.....	22
2.8.1.5. Polifenoller.....	23
2.8.2. Farmakokinetik.....	23
2.8.3. Farmakodinamik.....	24
2.8.3.1. Antioksidan etki	24
2.8.3.2. Antiinflamatuvar etki	24
2.8.3.3. İmmünomodülatör etki	24
2.8.3.4. Nörolojik bozukluklara karşı koruma	25
2.8.3.5. Nöroinflamasyona karşı koruma.....	25
2.8.3.6. Antikanser etkiler.....	25
2.8.3.7. Antidiyabetik etkiler	25
2.8.3.8. Kardiyoprotektive ve antihipertansif etkiler	26
2.8.3.9. Hepatoprotektif etkiler	26
2.8.3.10. Akciğer koruyucu etki.....	26
2.8.3.11. Yara iyileşmesi üzerine etkileri	26
2.8.3.12. Çörek otu esaslı terapötiklerin güvenlik değerlendirmesi	26
2.9. Vitis vinifera.....	27
2.9.1. Vitis vinifera fitokimyasal bileşimi	28
2.9.1.1. Fenolik asitler	28
2.9.1.2. Yağ asitleri ve vitaminler.....	29
2.9.1.3. Stilbenler	29
2.9.2. Farmakokinetik.....	30

2.9.3. Farmakodinamik.....	30
2.9.3.1. Yaşlanma karşıtı etkisi ve UV-koruyucu aktivitesi	30
2.9.3.2. Antiinflamatuvar etki	30
2.9.3.3. Cilt beyazlatıcı etkisi	31
2.9.3.4. Antioksidan aktivite	31
2.9.3.5. Antimikrobiyal aktivite	31
2.9.3.6. Yara iyileşmesi üzerine etkisi	31
2.9.4. Üzüm çekirdeği özütünün güvenlik değerlendirmesi.....	32
3. MATERYAL ve METOT.....	33
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi.....	33
3.2. Cerrahi Teknik	34
3.3. Nigella sativa ve Vitis vinifera Uygulaması	35
3.4. Çörek otu yağı ve üzüm çekirdeği yağı.....	36
3.5. Kilo Kontrolü	36
3.6. Sakrifikasyon Protokolü ve Örneklerin Elde Edilmesi	36
3.7. Değerlendirme Yöntemleri.....	37
3.7.1. Histopatolojik yöntem	37
3.7.2. Biyokimyasal yöntem.....	38
3.7.3. Yara yüzey alanının değerlendirilmesi	38
3.8. İstatistiksel analiz	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Ratlarla İlgili Gözlemsel Bulgular	39
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	39
4.3. Deney gruplarının ELİSA sonuçlarının karşılaştırılması	41
4.4. Deney alt gruplarının ELİSA sonuçlarının kendi arasında karşılaştırılması.....	43
4.5. Deney alt gruplarının ELİSA sonuçlarının karşılıklı karşılaştırılması.....	45
4.6. Histopatolojik İnceleme Sonucundaki Bulgular	47
4.7. Kontrol ve deney gruplarının histopatolojik bulguları.....	48
4.8. Kontrol grubuna ait histopatolojik değerlendirme	51
4.9. Deney grupları arasında 7.gün histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	53
4.10. Deney gruplarına ait 7.gün histopatolojik değerlendirme.....	59
4.11. Deney grupları arasında 14.gün histopatolojik bulguların değerlendirilmesi....	66
4.12. Deney gruplarına ait 14.gün histopatolojik değerlendirme.....	72
4.13. Deney grupları arasında 21.gün histopatolojik bulguların değerlendirilmesi....	81
4.14. Deney gruplarına ait 21.gün histopatolojik değerlendirme.....	87

4.15. Yara Yüzey Alanı Bulguları.....	96
4.16. Yara Yüzey Alanlarının Kontrol ve Deney Grupları Arası Karşılaştırılması	96
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
KAYNAKÇA.....	117
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1	NS tohumlarının bileşimi	21
Tablo 2.2.	Vitis vinifera bileşimi	28
Tablo 3.1.	Çalışma gruplarının şematize edilmesi	34
Tablo 3.2.	Çörek otu yağı ve üzüm çekirdeği yağı enerji ve besin ögeleri.....	36
Tablo 3.3.	Histolojik değerlendirme kriterleri ve skrolama	37
Tablo 4.1.	Kontrol grubu IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerleri	39
Tablo 4.2.	Kontrol grubu ile 7. gün deney gruplarının IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.3.	Kontrol grubu ile 14. gün deney gruplarının IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4.	Kontrol grubu ile 21. gün deney gruplarının IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.5.	IL-6, IL-10 ve IL-1Beta düzeylerinin Sham ve Nigella sativa grupları değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ve gruplar arası farklılıklar (Mann-Whitney U testi)	42
Tablo 4.6.	IL-6, IL-10 ve IL-1Beta düzeylerinin Sham ve Vitis vinifera grupları değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ve gruplar arası farklılıklar (Mann-Whitney U testi)	42
Tablo 4.7.	IL-6, IL-10 ve IL-1Beta düzeylerinin Nigella sativa ve Vitis vinifera grupları değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ve gruplar arası farklılıklar (Mann-Whitney U testi)	43
Tablo 4.8.	Sham, Nigella sativa ve Vitis vinifera gruplarının haftalık istatistiksel analizleri (Friedman Test).....	43
Tablo 4.9.	Alt gruplar arası IL-6 seviyeleri arasındaki karşılaştırmaları (Wilcoxon Testi)	46
Tablo 4.10.	Alt gruplar arası IL-10 seviyeleri arasındaki karşılaştırmaları (Wilcoxon Testi).....	46
Tablo 4.11.	Alt gruplar arası IL-1 β seviyeleri arasındaki karşılaştırmaları (Wilcoxon Testi).....	47
Tablo 4.12.	Kontrol grubu ve deney gruplarının histopatolojik verilerin karşılaştırılması (anova-tukey)	48

Tablo 4.13. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji İntraepitelyal Ülser skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	54
Tablo 4.14. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji reepitelizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	54
Tablo 4.15. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji fibroblast proliferasyonu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	55
Tablo 4.16. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji inflamasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	56
Tablo 4.17. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji vaskülarizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	56
Tablo 4.18. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji bağ doku ödemi skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	57
Tablo 4.19. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji fibrozis skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	58
Tablo 4.20. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji mast hücre yoğunluğu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	58
Tablo 4.21. 14.gün deney grupları histopatoloji İntraepitelyal Ülser skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	67
Tablo 4.22. 14.gün deney grupları histopatoloji reepitelizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	67
Tablo 4.23. 14.gün deney grupları histopatoloji fibroblast proliferasyonu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	68
Tablo 4.24. 14.gün deney grupları histopatoloji inflamasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	69
Tablo 4.25. 14.gün deney grupları histopatoloji vaskülarizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	70
Tablo 4.26. 14.gün deney grupları histopatoloji bağ doku ödemi skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	70
Tablo 4.27. 14.gün deney grupları histopatoloji fibrozis skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	71
Tablo 4.28. 14.gün deney grupları histopatoloji mast hücre yoğunluğu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	72

Tablo 4.29. 21.gün deney grupları histopatoloji İntraepitelyal Ülser skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	81
Tablo 4.30. 21.gün deney grupları histopatoloji reepitelizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	82
Tablo 4.31. 21.gün deney grupları histopatoloji fibroblast proliferasyonu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	83
Tablo 4.32. 21.gün deney grupları histopatoloji inflamasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	84
Tablo 4.33. 21.gün deney grupları histopatoloji vaskülarizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	84
Tablo 4.34. 21.gün deney grupları histopatoloji bağ doku ödemi skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	85
Tablo 4.35. 21.gün deney grupları histopatoloji fibrozis skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	86
Tablo 4.36. 21.gün deney grupları histopatoloji mast hücre yoğunluğu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	87
Tablo 4.37. Kontrol ve deney gruplarının 7. Gün yara yüzey alanlarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)	96
Tablo 4.38. Alt gruplar arası 7., 14. ve 21. günler yara alanı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (Paired Samples Test).....	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Cilt ve oral mukoza histolojik şema	6
Şekil 2.2 Yara iyileşmesi tipleri	15
Şekil 2.3 TQ kimyasal yapısı	22
Şekil 2.4 Flavon-3-ol kimyasal yapısı	29
Şekil 3.1 Palatinal bölgede oluşturulan yara modeli	35

GÖRSELLER DİZİNİ

Görsel 4.1 Kontrol grubuna ait palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).....	52
Görsel 4.2. Kontrol grubuna ait bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).	52
Görsel 4.3. Kontrol grubuna ait bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).	53
Görsel 4.4. Kontrol grubuna ait bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme)..	53
Görsel 4.5. Sham grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).....	60
Görsel 4.6. Nigella sativa grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme)	60
Görsel 4.7. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	61
Görsel 4.8. Sham grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme)	61
Görsel 4.9. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme) i.....	62
Görsel 4.10. Sham grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).	62
Görsel 4.11. Nigella sativa grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).....	63
Görsel 4.12. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).....	63
Görsel 4.13. Sham grubuna ait 7.gün ait bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).	64
Görsel 4.14. Nigella sativa grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	64
Görsel 4.15. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	65
Görsel 4.16. Nigella sativa grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	65

Görsel 4.17. Nigella sativa grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).....	66
Görsel 4.18. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).....	66
Görsel 4.19. Sham grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).inflamasyon.	73
Görsel 4.20. Nigella sativa grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	74
Görsel 4.21. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	74
Görsel 4.22. Sham grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).....	75
Görsel 4.23. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme)	75
Görsel 4.24. Sham grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).....	76
Görsel 4.25. Sham grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).	76
Görsel 4.26. Nigella sativa grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme)..	77
Görsel 4.27. Nigella sativa grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).....	77
Görsel 4.28. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).....	78
Görsel 4.29. Sham grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).	78
Görsel 4.30. Nigella sativa grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).....	79
Görsel 4.31. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).....	79
Görsel 4.32. Sham grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	80
Görsel 4.33. Nigella sativa grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	80

Görsel 4.34. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	81
Görsel 4.35. Sham grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).....	88
Görsel 4.36. Sham grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).....	89
Görsel 4.37. Nigella sativa grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	89
Görsel 4.38. Nigella sativa grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	90
Görsel 4.39. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	90
Görsel 4.40. Sham grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).	91
Görsel 4.41. Nigella sativa grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).....	91
Görsel 4.42. Vitis vinifera grubuna ait 21. Gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme).....	92
Görsel 4.43. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme).	92
Görsel 4.44. Sham grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme)..	93
Görsel 4.45. Nigella sativa grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).....	93
Görsel 4.46. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme).....	94
Görsel 4.47. Sham grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	94
Görsel 4.48. Nigella sativa grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	95
Görsel 4.49. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme).....	95
Görsel 4.50. Kontrol grubu yara yüzey alanı (stereomikroskopta X8 büyütme)	97

Görsel 4.51 A: Sham grubu B: Nigella sativa grubu C: Vitis vinifera grubu 7. gün yara yüzey alanı (stereomikroskop, X8 büyütme).....	97
Görsel 4.52. A: Sham grubu B: Nigella sativa grubu C: Vitis vinifera grubu 14. gün yara yüzey alanı (stereomikroskop, X8 büyütme).....	98
Görsel 4.53. A: Sham grubu B: Nigella sativa grubu C: Vitis vinifera grubu 21. gün yara yüzey alanı (stereomikroskop, X8 büyütme).....	98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CTGF	: Bağ dokusu büyüme faktörü
DAMP	: Hasarla ilişkili moleküler paternler
DCs	: Yerleşik dentritik hücreler
DHTQ	: Dihidrotimokinon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECM	: Ekstrasellüler matriks
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GSH	: Glutatyon
GSPE	: Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ile zenginleştirilmiş ekstrakt
GSSG	: Oksitlenmiş glutatyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IFN	: İnterferon
IG	: İmmünoglobulin
IGF	: İnsülin büyüme faktörü
IL	: İnterlökinler
İnos	: Nitrik oksit sentaz
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
KGF	: Keratinosit büyüme faktörünün
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LD ₅₀	: Ölümcül dozu
LPO	: Lipid hidroperoksitleri
LPS	: Lipopolisakkarit
MAP-K	: Mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar
MMP	: Matriks metallopeptenazlar

NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NETs	:Hücre dışı tuzak yapılarını
NF- κ B	: Nükleer faktör-kappa B
NO	:Nitrik oksit
NS	: Nigella sativa
NSAID	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
NSO	:Nigella sativa yağı
PAF	: Trombosit aktivite faktörü
Pdc	: Plazmasitoid dentritik hücreler
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TIMPs	: Metaloproteinazların doku inhibitörlerini
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tümör nekroz faktörü -alfa
TNFR:	: Tümör nekroz faktörü reseptörü
TQ	: Timokinonun
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VV	:Vitis vinifera
vWF	: von Willebrand faktörüne

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Canlı dokunun hücresel, anatomik ve işlevsel bütünlüğünün hasar görmesi veya bozulması yara olarak tanımlanır [1]. Çevresel etkenler ve tedavi amaçlı operasyonlar da dahil dokunun bütünlüğünü bozan durumlar neticesinde fonksiyon kaybı olması yara olarak nitelendirilir [2]. Bir diğer tanım ise vücut dokusunda birleşme kaybına neden olabilen cildin normal yapısındaki herhangi bir bozukluktur [3]. Zaman, yara iyileşmesinde ve onarımında önemli bir parametredir. Buna göre yaralar klinik olarak akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır [4]. Yumuşak dokunun bütünlüğünü bozan ve zamanında ve düzenli ilerlemeyle 4 ile 6 hafta arasında kendiliğinden kapanan yaralar akut yaralar olarak sınıflandırılır [5]. Akut yaralar aşırı sıcaklık değişiklikleri, kimyasallarla temas ve radyasyon gibi çeşitli mekanizmalar veya çevresel maruziyetler sonucu oluşabilir. Organizmanın vücuda girmesine ve enfeksiyona yol açabilir [6]. Kronik yaralar enfeksiyon, fiziksel etkenler, iltihaplanma ve tümörler dahil olmak üzere birçok nedenle oluşabilir. Akut yaraların aksine, kronik yaraların iyileşmesi 12 haftadan fazla uzun süreli patolojik inflamasyon nedeniyle gecikir [7].

Yara iyileşme sürecinde, çeşitli hücre tipleri belirli aşamalarda eylemlerini belirler ve gerçekleştirir [8]. Yara iyileşmesi, birbirine bağlı fazlara bölünmüş karmaşık, organize bir süreçtir. Hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon bu süreçteki aşamalardır [9]. Bu süreç içerisindeki farklı değişkenler arasındaki iletişim, adeziv moleküllerin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit aktive edici faktörü (PAF) ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi büyüme faktörlerinin yanında interlökinler (IL), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve kemokinler gibi sitokinlerin ekspresyonu ile desteklenir [10].

Ağız cerrahisinde yara iyileşmesi, dokunun bütünlüğünün yeniden sağlanmasıyla sonuçlanan karmaşık ve dinamik bir süreçtir [11]. Ağız cerrahisi sonrası yara iyileşmesi komplikasyonlarını en aza indirmek için iyileştirme stratejilerinin oluşturulması, şu anda modern diş hekimliğinde klinik araştırmaların öncelikli bir konusudur [12]. Ağız içerisinde 700 mikroorganizma türü bulunmaktadır. Bunlar bakteriler, mantarlar, virüsler ve protozoalardan oluşmaktadır [13]. Ağız cerrahisinde patojenik mikroorganizmaların dikiş materyalini kontamine ederek çoğalması, ameliyat sonrası iltihap, enfeksiyon ve yara açılmasına neden olabilir [14]. Bu nedenle antiseptik ajanların uygulanması komplikasyonları sınırlayabilir ve iyileşme sürecine katkı sağlayabilir [15].

Yara iyileşmesindeki sorunlar birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Kökeni Hint alt kıtasına dayanan bir alternatif tıp sistemi olan Ayurveda, Çin ve Yunan-Arap bitkisel tıp uygulamalarında yaralar için yenilikçi terapötik stratejiler ve tedavi yöntemleri için geliştirilmeye çalışılmıştır [16]. Araştırmacılar, yara yönetimi ve tedavisinde hem düşük maliyetli ve etkili hem de sürdürülebilir bir uygulama yöntemi oluşturmak için yeni formüller ile tıbbi bitki bileşimlerini hala araştırmaktadır [17].

Bilimsel araştırmalar, bitkilerin ve fitokimyasalların insanlarda dokular üzerindeki önemli etkilerine ve yara onarımı ve iyileşme sürecindeki olumlu potansiyellerine işaret etmektedir [18]. Bitki özleri ve fitokimyasallar, yara iyileşmesinde rol alan hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinlerle olan etkileşimleriyle iltihabı düzenlemeye çalışırlar. Bunun sonucunda ileri seviyede anjiyogenez, fibroplazi ve epitelizasyon gerçekleşir [19]. Bunun anlamı doğal maddelerin yeni kan damarlarının gelişmesine, bağ dokusunun oluşumuna ve cilt hücrelerinin yenilenmesi gibi yara iyileşmesi için önemli birtakım olaylara teşvik ettiği [20]. Yara iyileşmesi üzerine son on yılın tıbbi bitkilerin kullanımıyla ilişkili literatür taramasında in vitro ve in vivo klinik çalışmalarda 62 aile 109 cins bitkinin kullanıldığı doğrulanmıştır. Elde edilen veriler iyileşmeyi önemli ölçüde desteklediği, bunu farklı mekanizmalar aracılığıyla ve farklı aşamalarda etki ederek antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan etki gösteren flavonoidler, alkaloidler, saponinler, tanenler, terpenoidler ve fenolik bileşikler gibi sekonder metabolitlerin varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuç tıbbi bitkilerin konvansiyonel uygulamalara alternatif olabilmesi için yeterli olduğunu göstermiştir [21].

Nigella sativa (Ns), Ranunculaceae familyasına ait *Nigella* cinsinden olan üç bitki türünden biridir [22]. NS, sağlıklı bir vücut açısından gıda takviyesi olarak kullanılmasının yanında binlerce yıldır yeryüzünün birçok tarafındaki toplumlar açısından doğal bir tedavi kaynağı olarak kullanılmıştır [23]. NS tohumu özütü terpenoidler, alkaloidler, flavonoidler ve fenoliklerin sekonder metabolit bileşiklerini içerir [24]. NS'nin içerisinde bulunan biyoaktif bileşen olan timokinon (TQ) faydalı özellikleri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antialerjik, antioksidan, antineoplastik ve antidiyabetik gibi işlevleri olduğu gösterilmiştir [25].

Bir asma türü olan *Vitis vinifera* (VV) bitki materyali ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar insanlar için besin değeri taşıyan gerekli mineraller, organik asitler, polifenoller, enzimler gibi birçok maddeleri içerisinde barındıran başlıca kaynak olarak kendini göstermektedir [26]. VV tohumlarından elde edilen üzüm

çekirdeği özütü, doğal olarak oluşan bir polifenolik bileşiktir. Proantosiyanidin içeriğinin güçlü bir immünomodülatör olduğu öne sürülmüştür. Üzüm çekirdeği özütü, antiinflamatuvar, antikarsinogenik ve antioksidan aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik özellik sergiler [27]. Üzümlerdeki biyoaktif polifenolik bileşikler arasında flavonoidler ve stilbenler bulunur [28]. Üzüm çekirdeği yağı, polifenolik bileşiklere ek olarak, özellikle gıda veya diyet takviyelerinde kullanıldığında üzüm yağının besin değerini artıran linoleik asit ve oleik asit gibi doymamış yağ asitleri olmak üzere sağlıklı yağ asitleri de içerir [29]. Yapılan çalışmalar üzüm çekirdeği yağının, proantosiyanidinler, resveratrol ve kuersetin gibi bazı polifenolik bileşikler ve bunlara ek olarak linoleik asit, tokoferol, karotenoidler, fitosterollerin gibi oluşumların etkisiyle antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser gibi özelliklere sahip olduğunu göstermiştir [30].

Diş hekimliği alanında yapılan birçok cerrahi işlemlerde yara iyileşmesi sekonder iyileşme ile gerçekleşir. Basit veya cerrahi diş çekimleri sonrası alveolar soket sekonder iyileşmeye bırakılır [31]. Çene kırıkları, yumuşak doku yırtılmaları, avulsiyon yaralanmaları, trafik kazaları veya ateşli silah yaralanmaları sonrası oluşan kompleks doku defektleri, tam kapatılamadığında sekonder iyileşme ile onarılır [32]. Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, mukoepidermoid karsinom veya verrüköz karsinom gibi malign lezyonların rezeksiyonu sonrası oluşan geniş yumuşak doku ve kemik defektleri, özellikle rekonstrüksiyon öncesi, sekonder iyileşmeye bırakılır [33]. Termal, kimyasal veya elektrik yanıkları sonucu oluşan ağız içi veya perioral doku hasarları, yara kontraksiyonu ve epitelizasyon yoluyla sekonder iyileşme ile onarılır [34]. Odontogenik keratokist, ameloblastom, odontoma, rezidüel kist veya dentigeröz kist gibi lezyonların cerrahi çıkarılması sonrası oluşan büyük kemik ve yumuşak doku defektleri, sekonder iyileşme ile kapanır [35]. Serbest gingival greft, bağ dokusu grefti, lateral kaydırmalı flap veya koronal olarak ilerletilmiş flap uygulamaları sonrası donör bölgeler sekonder iyileşmeye bırakılır [36]. Derin periodontal ceplerin tedavisinde uygulanan açık küretaj veya gingivektomi sonrası yara yüzeyi, sekonder iyileşme ile granülasyon dokusu ve epitelizasyon yoluyla kapanır [37].

Tüm bu bilgiler ışığında sahip oldukları etkileri sayesinde NS ve VV' nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olacağı düşüncesiyle çalışmamızda kullanımları tercih edilmiştir.

Bu tez çalışmamızın amacı; ratların palatinal mukozasında tam kalınlık oluşturulan deneysel defekt modelinde yara iyileşmesine NS ve VV'nin etkisinin

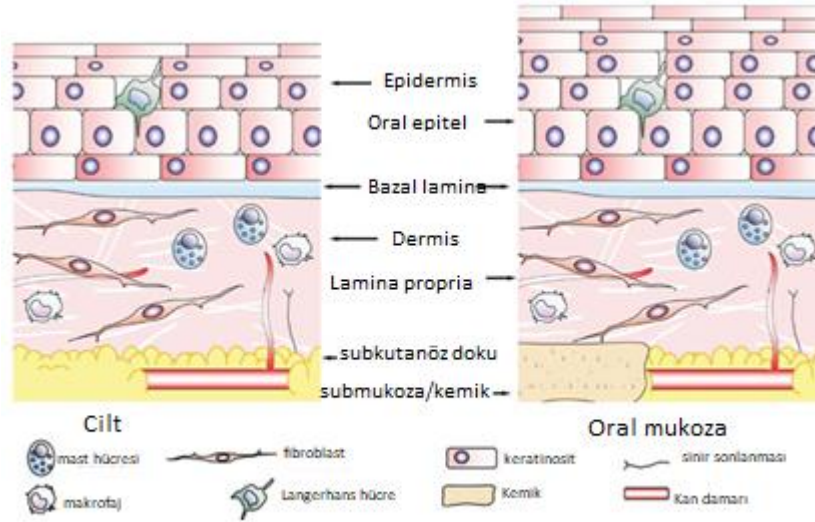
histopatolojik, biyokimyasal olarak incelenmesi ve yara yüzeyi alanının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Mukoza

Ağız boşluğunun örtüsü oral mukoza olarak tanımlanır [38]. Ağız boşluğunu örten bu mukozanın bileşenleriyle cilt arasında benzer birçok tabaka vardır Her iki doku da vücut sıvı kaybına, toksinlere maruz kalmaya ve mikrobiyal istilayla karşı karşıyadır. Bu anlamda koruma sağlayan keratinositler, melanositler, Merkel hücreleri ve Langerhans hücreleri içerir[39]. Ancak ağız mukozasının oral epitel, lamina propria ve submukoza gibi farklı katmanları vardır [40]. Cilt ise en derinde bulunan hipodermis, kollajen ve elastinden zengin kalın dermis tabakası ve onun üzerinde hücreleri barındıran epidermis tabakalarını içerir [41]. Oral mukoza keratinize olmayan yanak ve dil altı gibi bölgeleri çok katlı skuamöz epitelden oluşmasının yanı sıra damak ve dişeti mukozası dahil, mekanik kuvvetlere karşı maruz kalan bölgeler keratinize yapılar içerir [38]. Epidermis ise tamamen keratinize yapı içerisindedir. Mukozanın tabakalarından submukoza ise cilde göre alttaki kas ve kemiğe direk bağlanır. Mukozanın epitel tabakası cilde göre daha kalındır ve mekanik ve mikrobiyal saldırılara karşı bariyer görevindedir. Cildin epidermisine desteklik sağlayan ve yara iyileşmesinde rolü olan dermis tabakası ile lamina propria birbirine eşdeğerdir [42], [43].

Sert damağı oluşturan çiğneyici mukozanın histolojik tabakaları olan epitel, lamina propria ve submukoza damaktaki konumlara göre farklılar gösterir. Epitel kalınlığı köpek dişleri çevresinde, premolar ve molar dişleri çevresinde olduğundan daha kalındır [44]. Epitel tabakasının hemen altında bulunan lamina propria, tip I ve III kollajen fibrilleri açısından zengin, yoğun, çift katmanlı bir bağ dokusudur. Üst papiller tabakası bitişik epitel ile iç içe geçer ve daha derin tabakası kalın ve yoğun retiküler liflerden oluşur. Lamina proprianın kalınlığı ve bileşimi damak mukoza kalınlığına bağlı olarak, daha kalın damak mukozası daha ince lamina propriaya ve daha yüksek oranda yağ ve glandüler dokuya sahiptir ve köpek dişlerine yakın kısımlarda lamina propria daha kalındır [45]. Lamina proprianın altında, submukoza periosteumun üzerinde bulunan bir bağ dokusu bandıdır. Palatal nörovasküler demetleri çevreleyen submukoza, büyük miktarda glandüler ve yağ dokusu içerir. Merkez ve ön palatal bölgelerde submukoza olmayabilir; burada lamina propria doğrudan periosteuma bağlanır [44]. Periosteum ise kemiğe bakan en içteki kambiyum veya osteogenik tabaka; fibroblastlar ve fibroblast progenitörleri içeren oldukça vaskülarize bir lifli tabaka; ve yoğun kollajen liflerinden oluşan en dıştaki lifli tabakalara sahiptir [46].



Şekil 2.1 Cilt ve oral mukoza histolojik şema [42]

2.2. Yara İyileşmesi Aşamaları

Vücut dokularının çeşitli nedenlerle bozulduğu ve fizyolojik özelliklerinin engellendiği, fiziksel, kimyasal etkenler, elektriksel, termal veya operative işlemler gibi müdahaleler ile travmaya maruz kalması yara olarak tanımlanır [47], [48]. Yara iyileşmesi, belirli fazlarla gerçekleşen bir dizi aşamalar içerir. Bunlar hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve remodelasyondur. Bu aşamalar özel hücre tipleri ve sinyal moleküllerini içerir ve aşamalardan birinde oluşabilecek aksaklık iyileşmenin gecikmesi, skar oluşumu ve kontraktürle sonuçlanabilir [9].

Vücudun yaralanmaya karşı doğal tepkisi belli bir zaman aralığında olabildiğince orjinaline yakın fizyolojik ve histolojik yapıda işlevsellik katmak ve görünüm sağlamak için klinik müdahale ile desteklenebilir. Rejenerasyon olarak tanımlanan skarsız iyileşme için kök hücre katılımı gerekliliği nedeniyle pratikte bunu sağlamak zordur [4], [49]. Yara iyileşmesi ile rejenerasyon arasındaki temel farklardan biri, tüm dokular rejenerasyona tabi tutulabilirken, tamir edilen dokuların her zaman kaybolan dokularla aynı işlevsellığe ve görünüme sahip olmadığıdır [11].

Oral mukoza ve cilt arasında iyileşme olarak belirgin farklar vardır. Bunun nedenlerinden bir tanesi belirgin çevresel farklılıklardır. Özellikle iyileşme sürecinde tükürük varlığının ağızdaki faydası bilinmektedir [50]. Nemli bir ortamda yara iyileşmesi hızlanır ve re epitelizasyonu, anjiyogenezi ve olgunlaşmasını olumlu etkiler. Tükürük, yara iyileşmesi sırasında ağız içerisinde nemli bir ortam sağlamakla kalmaz, büyüme faktörleri, histatin ve leptin gibi peptit ve proteinleri içerir. Tükürük leptini oral

keratinosit hücre proliferasyonunu ve epidermal büyüme faktörünü(EGF) artırır [51]. Antimikrobiyal işlevli histatin benzeri peptitler ise keratinosit büyüme faktörünün (KGF) salgılanmasını arttırarak fibroblast göçünün arttırılmasından sorumlu tutulur [52], [53]. Oral mukozaya özgün fibroblastların varlığı da cilt yapısına göre daha iyi bir iyileşme sağlamasında rolü vardır [54]. Diğer bir farklılık ise ağız boşluğunun gelişimsel kökenidir. Farklı embriyonik kökenlerden gelişen dermis mezodermden köken alırken ağız boşluğu ise nöral krestten gelişir [55].

Farklı ağız bölgelerinde farklılıklar olabilir [56]. Damak ve diş eti yaralarının yara izi bırakmadan iyileşirken, yanak mukozasının minimal yara izi gösterir. Farklı bir durum olarak damak yarığı onarımının ardından damakta sert bir yara izi oluşur, ancak yara izi hipertrofisi gözlemlenmez [57]. Dil yaraları ise çok az iltihap belirtisiyle hızla iyileşir. Bu bağlamda, ağız içi yaraların iyileşmesinin kesin mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamıştır [56]. Bazı çalışmalar yara iyileşmesinin evrelerinin arasında fark olduğunu gösterse de hem cilt hem de oral mukoza için iyileşme döngüsü hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon evrelerini barındırır [58], [59].

Oral mukozadaki yara iyileşmesi sürecinde inflamatuvar yanıt daha düşük seviyede olduğu, makrofaj, nötrofil ve T hücrelerinin ve sitokinlerin az miktarda salınması inflamasyonun cilt dokusundan ayıran birincil özelliklerdir [60]. İyileşme sürecinde inflamasyonu, ekstrasellüler matriks (ECM) bozulmasını ve hücre göçünü düzenlemede rol alan matriks metalloproteinazlar (MMP) cilt yaralarında oldukça yüksek seviyede bulunur [59]. Proinflamatuvar ve profibrotik özelliği nedeniyle dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) β -1'nin cilt yaralarında oral mukozaya göre daha fazla salınması skar oluşumuyla ilişkilendirilir. Oral mukozada TGF- β 1 salınımı oldukça düşüktür [58]. İyileşmenin inflamasyon fazını takiben başlayan proliferasyon fazında amaç doku iyileşmesi için oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak üzere vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tarafından kan damarlarının sağlanmasıdır. Oral yaralar ve cilt yaraları karşılaştırıldığında cilt tarafında daha yüksek seviyede VEGF salınımı görülür [59], [61]. Hipertrofik skar oluşumu, artmış anjiyogenez ile ilişkilendirilir [62].

Cilt ve oral mukoza yaralanmalarında diyabet, sikatrisyel pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi otoimmün hastalıklar iyileşmenin gecikmesine skara neden olabilir [63], [64]. Kişilerin kötü alışkanlıkları arasında olan alkol ve sigara kullanımı oral yaralar açısından iyileşmeyi bozan dış faktörler arasında gösterilebilir [65].

2.2.1. Hemostaz safhası

Hemostaz, vasküler hasardan sonra kanamayı durduran yara iyileşmesinin ilk basamağıdır [66]. Üç adımda gerçekleşir. Bunlar vazokonstriksiyon, birincil hemostaz ve ikincil hemostazdır. Bu süreçte yer alan kritik hücre trombositler; kritik matris bileşeni fibrinojendir. Yaralanmanın olmadığı durumda sağlıklı endotel yüzeyi trombosit aktivasyonundan korunur [67]. Böylece sağlıklı dokuda trombositler damar duvarına yapışamaz ve birbirleriyle kümelenmez. Fibrinojen (faktör 1), karaciğerde üretilir ve kanda dolaşır [68].

Yaralanmayla birlikte verilen ilk tepki vazokonstriksiyondur. Daha sonra, birincil hemostaz ve ikincil hemostaz iç içe geçmiş bir mekanizmayla gerçekleşir [69]. Birincil hemostaz, trombosit agregasyonu ve trombosit tıkaç oluşumunu içerir. İkincil hemostaz, çözünür fibrinojenden oluşan çözünmeyen fibrin ağının oluştuğu pıhtılaşma aktivasyonunu ifade eder. Trombosit tıkaçı ve fibrin ağı, birleşerek trombüs oluşturur. Trombüs yara iyilemesi için geçici bir iskele görevi görerek, hücre infiltrasyonu, kanamayı durdurma ve büyüme faktörlerini serbest bırakmada rol üstlenir [66].

2.2.2. İnflamasyon safhası

2.2.2.1. İnflamatuar hücrelerin toplanma mekanizması

Yaralanmanın ilk dakikalarında yara kenarından merkeze doğru hücre içi Ca^{2+} artışı meydana gelir [70]. Yaralı hücrelerin serbestlediği hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler), hidrojen peroksit (H_2O_2), lipid medyatörleri ve kemokinler inflammatuar hücrelerin özellikle de nötrofillerin toplanması için sinyaller sağlar. DAMP molekülleri arasında deoksiribonükleik asit (DNA), peptitler, ECM bileşenleri, adenosin trifosfat (ATP) ve ürik asit bulunur. Yarada H_2O_2 'nin hızlı üretiminin enfeksiyonları en aza indirdiğini, keratinosit rejenerasyonunu aktive ettiğini, nötrofilleri topladığını ve yeni damar oluşumunu desteklediği bilinmektedir [71].

Yaralanmadan hemen sonra, mast hücreleri de yara bölgesine toplanmasında etkili olduğu bazı faktörleri serbest bırakır. Bunlar inflammatuar sitokinler, vazodilatasyon ajanları, vasküler geçirgenlik faktörleri ve bağışıklık hücrelerinin yaraya toplanmasını artıran proteazlar gibi faktörlerdir [72].

2.2.2.2. Nötrofillerin yara iyileşmesindeki rolü

Kemik iliğinde promiyelositlerden üretilen nötrofiller sağlıklı ciltte görülmezler. DAMP'ler, H₂O₂, lipid mediyatörleri ve kemokinler dahil olmak üzere salınan sinyallere yanıt olarak bölgeye gelen ilk müdahalede bulunan hücrelerdir [73]. Yaralanmadan sonraki gün, nötrofiller yaradaki tüm hücrelerin %50'sini oluşturur [74].

Nötrofiller gelişimin belirli aşamalarında çeşitli granüller üretirler. Bunlar her biri belirli bir görevle donatılmış antimikrobiyal rol üstlenirler. Birincil granüller olarak tanımlanan azurofilik granüller, nötrofil kemik iliğinden henüz salınmadan üretilir [73]. Azurofilik granüller patojenleri hücre içinde fagolizozomla birleşerek yok eder. Ayrıca azurofilik granüller miyeloperoksidaz, azurosidin, lizozim, bakteriyel geçirgenliği artıran protein ve katepsin G, elastaz ve proteaz 3 gibi serin proteazlar içerir [75].

Antimikrobiyal özelliği ve bazal membran ile ECM'nin yıkımında önemli rolü olan proteazlar nötrofillerin kan damarlarından göçünü ve yaralı dokuya girmesini sağlar [76]. Temel serin proteazlar elastin, fibronektin, laminin, vitronektin ve kolajen tip IV'ü parçalayan azurofilik granüllerde depolanan katepsin G, elastaz ve proteaz 3'tür [75].

Aktif nötrofiller hücre dışına uzanarak bakteri, mantar ve virüslerin yakalanmasını sağlar. Bunu iki yolla gerçekleştirebilir. Birincisi plazma ve çekirdek membranını granüllerde depo halinde bulunan elastaz ve miyeloperoksidazlarla parçalayarak kromatini açar ve tuzak olarak kullanmak üzere ürettiği histon, sitozolik proteinler ve proteazlarla kaplı kromatin filamentleri olan hücre dışı tuzak yapılarını (NETs) dışarı salar. Bu olay intiharlı NETosis denilen membran parçalandığından dolayı nötrofilin ölümüyle gerçekleşir. İkinci yol ise canlı NETosis denilen trombositlerin toll like receptor (TLR) aktivasyonu ve nötrofillerdeki CD11a aktivasyonu ile çekirdek tomurcuklanması ve vezikül oluşumuyla NETlerin salınımı şeklindedir [77].

2.2.2.3. Makrofajların yara iyileşmesindeki rolü

Makrofajlar genellikle insanlarda yüzey belirteci ifadesi CD45+/ Cd11b+/ CD66B- ile tanımlanır. Yaralanma bölgesinde ilk 24-48 saat içinde makrofaj birikmeye başlar [78]. Yaradaki makrofaj sayısı yaklaşık 3. günde maksimumdur. 5. gün civarında ise azalır ve 10. günde başlangıç seviyelerine gelir [79]. Makrofajlar monositlerin farklılaşmasıyla meydana gelir [80]. Monositler ise trombosit ve mast hücresi degranülasyonuna ve hipoksiye bağlı faktörlerdeki stromal kaynaklı faktör 1 gibi kemokinlerin artışına bağlı olarak toplanırlar [81].

Makrofajlar normal yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu için kritik öneme sahiptir [82]. Makrofaj eksikliğinde bölgeye aşırı miktarda nötrofil akını gerçekleşir ve anjiyogenez, granulasyon, kollajende birikme ve büyüme faktörü salınmasında azalmalar görülür [83]. Tam tersi yaradaki monosit ve makrofajdaki sayının artırılması ise normal veya diyabetik yaralarda olumlu etki ederek hızlı yara iyileşmesini sağlar [84]. Yara iyileşmesinin erken safhasında proinflamatuvar olan M1 makrofajlar tarafından IL-1 β , IL-6 ve Tümör nekroz faktörü (TNF)- α salgırlar [85]. Proinflamatuvar makrofajlar patojenleri tanır ve fagozom adı verilen hücre içi organellere alır. Bunlar reaktif oksijen türleri (ROS) bakımından zengindir ve çoğu patojeni hızla öldürür [86]. Proinflamatuvar makrofajlar ayrıca göçlerine yardımcı olmak için ECM ve trombüsü sindirmelerine olanak tanıyan MMP'leri sentezler [87]. Bakterisidal olmasının yanı sıra, makrofajlar ayrıca yaralanmadan sonraki 3-4 gün içinde nötrofilleri ortadan kaldırmada kritik olan eferositoz gerçekleştirir [88].

İnflamasyonun çözülmesinden sonra aktive olan antiinflamatuvar M2 makrofajlar yeni damar oluşumuna yardımcı olurlar [89]. Bu hücreler ayrıca anjiyogenez sırasında kan damarlarının oluşmasında rol alan VEGF gibi büyüme faktörlerini de serbest bırakır [90]. Proliferasyon aşamasında, dermal fibroblastlara aktif olarak makrofajlar tarafından sinyal gönderilir [91].

2.2.2.4. Mast hücrelerinin yara iyileşmesindeki rolü

Mast hücrelerine dönüştürölmek üzere kemik iliğinde üretilen progenitor hücreler bağ dokusuna göç ederek burada farklılaşırlar [92]. Alerjik olaylarda ön plana çıkan mast hücreleri ayrıca parazitlere karşı savaşırırlar ve immünoglobulin (Ig) E reaksiyonlarına aracılık ederler [93].

Yara iyileşmesinde erken dönemde enfeksiyonları antimikrobiyal peptitler salgılayarak önlerler [94]. Kimaz ve triptaz gibi ECM yıkımında önemli enzimlerin sentezini sağlar [95]. Ayrıca vasküler geçirgenliği indükleyerek nötrofil geçişlerine izin veren histamin ile VEGF nin üretiminde rol alırırlar [96]. Üretilen histamin keratinosit proliferasyonunu ve reepitelizasyonunu arttırdığı bilinmektedir [97]. Mast hücresi kaynaklı triptaz ve histamin ayrıca fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırarak yara kontraksiyonunda artışa neden olur [98].

2.2.2.5. Dentritik hücrelerin yara iyileşmesindeki rolü

Epidermiste Langerhans hücreleri olarak ortaya çıkan yerleşik dentritik hücreler (DCs), T hücrelerine antijen sunumunda rol oynarlar [99]. Antijen tanınması üzerine Langerhans hücreleri, keratinositlerle kontaklarını sürdüren e-kadherin ekspresyonunu aşağı yönde düzenler [100]. Bu reaksiyon langerhans hücrelerinin epidermisten dermise doğru göç ederek T hücreli adaptif yanıtı başlatmak üzere lenf düğümlerine drenajını sağlar [101]..

2.2.2.6. T hücrelerinin yara iyileşmesindeki rolü

Bir takım T hücre varyantlarının yara iyileşmesinde keratinositler üzerine olan etkisinde ve yaranın yeniden epitelizeasyonunu kolaylaştıran sitokin ve büyüme faktörlerini salınımında rolü vardır [102]. Yaralanmadan sonraki 24-48 saat içerisinde aktive T hücreleri KGF özellikle KGF-1 ve KGF-2 ve IGF-1 i serbest bırakır bu da keratinosit çoğalmasıyla yara iyileşmesine olumlu etki eder [103], [104].

2.2.2.7. Sitokinlerin yara iyileşmesindeki rolü

Genel olarak, bağışıklık hücrelerinin yara iyileşmesine katkısı, oral yara iyileşmesine kıyasla deride daha uzun olmaktadır [58]. Ağız yarasında inflamasyonun deriye kıyasla daha hızlı çözülmesinin nedeni, yara iyileşmesinin sonraki aşamalarında oral yaralara göre derideki yaralarda daha sık görülen T hücreleri ve monositlerin sayısının yüksek olmasıdır [105]. Yara iyileşmesinin inflamatuvar evresi oral yaralara göre cilt yaralarında daha sağlam ve uzun ömürlüdür. Yara bölgesindeki hücreler ve sonradan üretilen bağışıklık hücreleri sitokin üreterek olaya yanıt verirler [106]. Sitokinler pro- veya antiinflamatuvar ya da pro- veya antifibrotik olarak sınıflandırılırlar. Cilt yaralarında IL-6, IL-18, IL-23, IL-24, interferon (IFN) α , IFN β yapılan analizlerde daha yüksek seviyede bulunmuştur [58]. Bu da cilt yaralarında daha yüksek bir proinflamatuvar profil oluşturur. Ağız yaralarında IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α ekspresyonu daha yüksektir [60]. IL-18, IL-23, IL-24 ve tip 1 INF'lerin hepsi yara izi oluşumu ve zayıf yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir [107], [108].

2.2.3. Proliferasyon safhası

2.2.3.1. Granülasyon dokusunun oluşumu ve neovaskülarizasyon

Yara iyileşmesinin proliferatif fazı sırasında, yeniden epitelizasyon, neovaskülarizasyon ve immünomodülasyon gibi diğer iyileşme süreçleriyle eş zamanlı olarak yeni bağ dokusu veya granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusu esas olarak yeni ECM sentezleyen ve yaranın büzülmesine yardımcı olan aktif fibroblastlar tarafından oluşturulur. Ayrıca yeni sentezlenen ECM, yeni kan damarları ve inflamatuvar hücreler gibi diğer hücreler ve bileşenler için bir iskele görevi görür. Granülasyon dokusu sonunda yara yeniden şekillenmesi sırasında normal bağ dokusuyla değiştirilir [109]. Anjiyogenez, kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan mikrovasküler endotel hücrelerinin aktivasyonunu içerir. Hipoksik yara ortamında endotel hücreler, VEGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerine yanıt verir. Aktif endotel hücreleri granülasyon dokusundaki ECM'yi parçalar, çoğalır, göç eder, yeni hücre-hücre bağlantıları oluşturur ve yeni kılcal damarlar oluşturmak üzere dallanır [110].

2.2.3.2. Endotel hücre ve damar oluşumu

Büyüme faktörlerine yanıt veren aktif endotel hücreleri heterojenlik gösterir. Anjiyogenez sırasında bu hücreler uçtaki öncü hücreler ve aradaki sap hücreleri olarak ikiye ayrılır. Uç hücreleri filopodialarını proanjiyojenik büyüme faktörlerine doğru uzatır. Damar büyümesinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesini ve organize edilmesini sağlayan pozitif ve negatif rehberlik ipuçlarına yanıt verirler. Sap hücreleri ise uç hücrelerini takip eder ve mevcut damarsal yapının bütünlüğünü korur [111].

2.2.3.3. Yeni damar oluşumunda ve yara iyileşmesinde perisitler

Perisitler, kan damarlarındaki endotel hücrelerini çevreler ve mikro damar sisteminin düzenini ve stabilizasyonu sağlar [112]. Kan akışının düzenlenmesi ve bakterilere karşı bir damar bariyeri oluşturulması gibi kritik işlevlere hizmet eder [113]. Bu işlevler, perisitleri yara iyileşmesi için vazgeçilmez kılar [114].

2.2.3.4. Neovaskülarizasyon ve yara iyileşmesinde dolaşan progenitor hücreler

Progenitor hücreler iskemik dokuya üç adımda ulaşır [115]. İlk olarak, yaralı dokuda salınan kemokinler kemik iliğinden progenitor hücrelerin dolaşıma katılmasına neden olur [116]. Daha sonra, progenitor hücreler dolaşımdan artan kemokin

gradyanlarına doğru geçer ve tercihen iskemik hasar bölgesine yerleşir [117]. Son olarak, progenitor hücreler, kök ve progenitor hücrelerin endotel hücrelerine farklılaştığı büyüyen endotele dahil olurlar [118].

2.2.3.5. Yara iyileşmesinde fibroblastlar

Fibroblastlar, ECM depolandığı ve yeniden şekillendiği her organ sisteminin bağ dokusunda yaygın olarak bulunur. Farklı dokulardan, gelişimin farklı aşamalarında ve aktivasyon durumlarına göre türetilen fibroblastlar arasında belirgin bir heterojenlik vardır [119]. Bu heterojenlik, yara iyileşmesinde ECM birikimi ve organizasyonu, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanması ve immünomodülasyon dahil olmak üzere değişken işlevlere dönüşen fibroblast alt popülasyonları arasındaki önemli fenotipik farklılıklara katkıda bulunur [120]. Fibroblast heterojenliği, epidermis ve epidermal uzantılara göre mekânsal yönelimleriyle pozisyonel olabildiği gibi vücuttaki çeşitli bölgelere yerleşimleriyle anatomik de olabilir [121].

2.2.4. Reepitelizasyon safhası

Yara yatağının hızlı reepitelizasyonu, cildin ve ağız mukozasının bariyer fonksiyonunu geri kazandırmak ve enfeksiyonları önlemek için hayati önem taşır [122]. Gecikmiş reepitelizasyon, olumsuz iyileşme sonuçlarıyla ilişkilidir [123]. Havaya maruz kalan cilt yaraları, altında yeni epitelin olduğu bir kabukla hızla kaplanırken, ağız yaraları tüm yara iyileşme süreci boyunca açık kalır ve tam reepitelizasyona kadar sürekli olarak taze tükürüğe ve ağız mikrobiyomuna maruz kalır [105]. Keratinositlerin göçü ve çoğalması, yeniden epitelizasyonda önemli olaylardır [124]. Oral fibroblastlar cilt fibroblastlarına kıyasla daha fazla hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve KGF üretir. Bu da oral yaraların cilde kıyasla yoğun reepitelizasyonunu açıklar [125].

2.2.5. Remodelasyon ve maturasyon safhası

Yeniden epitelizasyon gerçekleştiğinde, granülasyon dokusu içindeki miyofibroblastlar MMP'leri ve metaloproteinazların doku inhibitörlerini (TIMPs) sentezlemeye devam eder [126]. MMP'ler, remodelasyon için gerekli bir adım olan bozunma için ECM'nin belirli bileşenlerini hedef alır [127]. MMP'ler ECM'yi yeniden oluşturmak için çalışırken, matris sentezi önemli ölçüde yavaşlar. Böylece granülasyon dokusunda bulunan tip III kollajen kademeli olarak azalır ve tip I kollajen ile değiştirilir

[128]. ECM modifikasyonunun ardından, TIMP'ler MMP'leri bloke etmeye başlar ve daha fazla ECM bozunmasını durdurur [129]. TIMP ve MMP ekspresyonu arasındaki dengesizlik, anormal ECM modifikasyonuna ve hatta kronik yaralara yol açabilir [130]. Miyofibroblastlar yara iyileşme sürecini tamamladığında, aracılı apoptoza uğrar [131]. Granülasyon dokusu içindeki hücreler yara yeniden şekillenmesinin ardından apoptoza uğramadığında hipertrofik skarlar oluşma ihtimali artar [132]. Makrofajlar, fibrolitik bir fenotipe sahip oldukları, aşırı ECM'yi parçaladıkları ve ECM artıklarını ve apoptotik hücreleri yuttukları için yara yeniden şekillenmesi sırasında önemlidir [133].

2.3. Yara İyileşmesi Tipleri

2.3.1. Primer yara iyileşmesi

Doku bütünlüğünün bozulmasının ardından bant, sütur veya stapler gibi materyaller kullanılarak yara dudaklarının birleştirildiği iyileşme tipidir. İyileşmede ödem minimal seviyede ve çok az skar meydana gelir. Enfeksiyon ise görülmez. Kollajen lifleri ve aralarındaki bağların oluşumu matris proteinlerinin orantılı üretimi ve depolanmasıyla gerçekleşir. Yara bölgesi eski sağlam halinin %85-90 gücünü tekrar kazanır [134]. Patolojik mikroorganizmalar tarafından enfekte olmayan cerrahi girişim sonrası oluşan iyileşme şekli ideal bir örnektir [135]. En çok hedeflenen iyileşme profili olarak yara oldukça ideal görüntüye sahiptir [136].

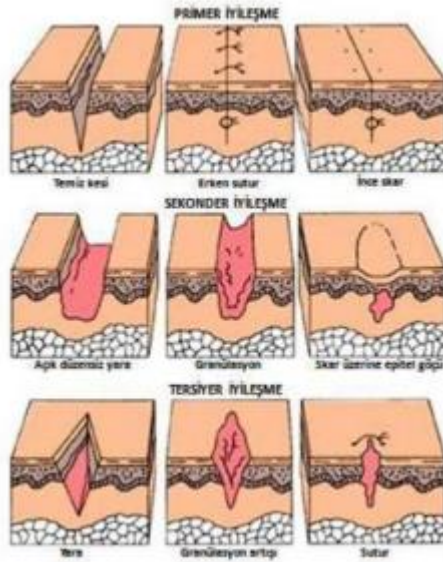
2.3.2. Sekonder yara iyileşmesi

Sütur vb. materyallerle yara dudaklarının birleştirilmediği, doku kaybının bulunduğu, yaraların granülasyon oluşumu ardından kontraksiyon ile epitelizeasyonunun gerçekleştiği iyileşme şeklidir [134]. Primer iyileşmedeki gibi evrelerin aynısı gerçekleşir ancak primer iyileşmede kollajen sentezi maturasyon ve lifler arasındaki bağların oluşumuyla yara gerilimi ön planda olurken, sekonder iyileşme için epitelizeasyonun tamamlanması yara gerilim kuvvetinden önceliklidir [135]. Sekonder yara iyileşme süreci primere kıyasla daha uzun sürer. Enfekte yaralar ve yanık yaraları örnek verilebilir [136].

2.3.3. Tersiyer (gecikmiş) yara iyileşmesi

Yara yüzey alanı büyük olan dokularda, yabancı cisimle bakteri kontaminasyon riski görülmesi durumunda yaralanmanın ilk birkaç günü enfeksiyon riskini azaltmak için yara dudakları primer olarak kapatılmaz [134]. Bu süreçte yara yüzeyi steril serum ile

temizlenir. Yara dokusunun normal iyileşme safhalarının yaşanmasına izin verilir. Daha sonra enfeksiyon riski azalan bölge primer olarak suture edilir. Bu şekilde primer yara iyileşmesine eşdeğer yara gerilim kuvveti elde edilir [135]. Enfekte travmatik yaralar, yabancı cisim reaksiyon riski olan yaralar örnek verilebilir [136].



Şekil 2.2 Yara iyileşmesi tipleri [137]

2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.4.1. Lokal faktörler

Oksijenizasyon Tüm yara iyileşmelerinde kritik öneme sahip olan oksijenizasyon özellikle hücre metabolizması ve ATP yoluyla enerji üretimi için önemlidir. Yaraların enfeksiyondan korunması ve anjiyogenezin başlamasını sağlar. Keratinositlerin farklılaşması ve göçünde rol oynar. Reepitelizasyonu artırır. Yara kontraksiyonunu destekler ve fibroblast proliferasyonu arttırarak kollajen sentezini geliştirir. Kronik yaralar özellikle hipoksiktir [138].

Enfeksiyon Yaralanma sırasında bölgedeki mikroorganizmalara alttaki dokulara geçişi için erişim sağlanır. Cilt yaralandığında lokal bakteriyel enfeksiyon meydana gelebilir ve iyileşme sürecinin gecikmesine neden olabilir [5]. Enfeksiyona yanıt olarak, insan organizması lökosit göçü ve sitokin salınımı ile inflammatuar mekanizmaları başlatır [9]. Bununla birlikte, fagositik aktivite lökositler bakteriler tarafından endotoksin salınımına neden olur. Bu da artmış proinflammatuar sitokinler, daha yüksek MMP aktivitesi ve

azalmış büyüme faktörü salınımı nedeniyle lokal nekroz ve iltihaplanma ile sonuçlanır [139].

Kanama Granülasyon dokusu oluşumunu bozar ve iyileşme sürecini yavaşlatır [140].

Ödem Yara bölgesindeki oksijenizasyonu ve beslenmeyi olumsuz etkiler [11].

Yabancı cisim Yara bölgesindeki yabancı cisimler enfeksiyonun artmasına, travmaya ve iyileşmenin gecikmesine neden olur [141].

Dikişler Bakteriyel adezyon için bir yüzey görevi görerek inflamatuvar tepkiyi arttırabilir [142].

Lokal Anestezi Lokal anestezikler yara iyileşmesi üzerinde inhibitör bir etki gösterir. Bu etki esas olarak yara iyileşmesinin inflamatuvar ve proliferasyon fazında görülür [143].

Yara lokalizasyonu Yaralanmanın bulunduğu bölgenin anatomik özelliği gereği beslenme özelliği ve vaskülaritesi iyileşme sürecini etkiler [144].

Uygunsuz örtü ve sargılar Yara bölgesinin nemli tutulması, hava geçişlerinin sağlanması, dış etkenlerden korunması önemli hususlardır. İdeal sargı mevcut eksudayı içerisine alarak dokudan uzaklaştırabilmelidir [145].

2.4.2. Sistemik faktörleri

Yaş Yaşlanma, bozulmuş yara iyileşmesi için önemli bir risk faktörüdür. Yaşlıların inflamatuvar yanıtında, bölgeye lökosit göçünün gecikmesi, fagositoz olarak makrofaj aktivitesinin azalması ve büyüme faktörü/sitokin salınımının azalması gibi çeşitli değişiklikler vardır [146]. Yaşlılar ayrıca gecikmiş yeniden epitelizasyona ve anjiyogeneze, fibroblast aktivitesinin ve kollajen yeniden şekillenmesinin azalmasına neden olabilir [9].

Cinsiyet hormonları Östrojen, lökosit infiltrasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak antiinflamatuvar olarak etki eder. Ayrıca, östrojen molekülleri keratinositlerin ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü etkileyebilir. Yara iyileşmesinde reepitelizasyonu ve anjiyogenezi artırabilir [147]. Androjen hormonları yaralar üzerinde kronik inflamatuvar etkiye sahiptir, bu nedenle inflamatuvar sitokinlerin ve lökosit göçünün artması nedeniyle yara iyileşme sürecini engelleyebilir [148].

Stres Stres sinir sistemi ve hipotalamusta çalışır, bu nedenle epinefrin, norepinefrin, kortizol ve glukokortikoid hormonlarının salınımını artırabilir. Bu moleküller, sitokin salınımında ve lökositlerin bağışıklık tepkisinde bir azalmaya neden olabilir. Bu da iltihaplanma mekanizmalarının bozulmasına ve yara iyileşme sürecinin gecikmesine neden olabilir [149].

Diabetes mellitus Bu hastalık lökositlerin göçünü ve aktivasyonunu etkiler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırabilir ve kronik inflamasyona neden olabilir. Diyabet ayrıca cilt mikrovaskülaritesini etkileyerek hipoksik bir ortama ve azalmış anjiyogeneze yol açabilir. Ek olarak, bu hastalık keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını da değiştirebilir ve böylece ECM'nin yeniden epitelizasyonunu ve yeniden şekillenmesini geciktirebilir [146].

Obezite Obezitede bozulmuş yara iyileşmesiyle ilişkili hücresel ve moleküler mekanizmalar azalmış cilt mikro-perfüzyonu, aşırı proinflamatuvar sitokin salınımı ve azalmış bağışıklık tepkisiyle ilişkilidir [150].

İlaçlar Sistemik olarak iltihabı ve ağrıyı tedavi etmek için kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), fibroblast çoğalmasını, yara geri çekilmesini ve anjiyogenezi yavaşlatarak yara iyileşmesi üzerinde olumsuz bir etki göstermiştir [151]. Topikal olarak uygulandığında ise NSAID formülasyonları yara iyileşmesini teşvik edebilir ve lokal ağrıyı azaltabilir [152]. Steroidlerin sistemik antiinflamatuvar etkileri büyüme faktörlerinde ve sitokinlerde bir azalmaya neden olabilir, böylece yara iyileşme mekanizmalarını ve fibroblast çoğalmasını engelleyebilir [153].

Alkol Konak bağışıklığının baskılanması ve enfeksiyona karşı duyarlılığın artmasıyla etkisini gösterir. Çalışmalar, alkolün iltihabın başlangıcındaki etkisinin, nötrofillerin ve proinflamatuvar sitokinlerin yeniden toplanması/aktivitesinde bir azalma, ardından iyileşmenin daha sonraki bir aşamasında sitokinlerde ve lökositlerde bir artış olduğunu ortaya koymaktadır [154]. Alkol alımı ayrıca yeniden şekillendirme mekanizmalarını bozar, kollajen sentezini azaltır ve hücre dışı MMP konsantrasyonlarını değiştirir [9].

Sigara Hipoksi, sigarayla ilişkili ana mekanizmalardan biridir. Bu nedenle yara iyileşmesini bozabilir, eritrosit çoğalmasını, oksijenasyonu, kan akışını ve yaralı dokulardaki anjiyogenezi azaltabilir [9]. Sigara içmek ayrıca trombosit agregasyonunu ve yapışkanlığını artırır, kan viskozitesini artırır ve tromboz ve emboli riskini artırır. Dahası, sigara bileşikleri ayrıca fibroblast göçünde, çoğalmasında ve kollajen yeniden şekillenmesinde azalmaya neden olabilir [154].

Beslenme Yetersiz beslenme, iltihabı uzatarak, anjiyogenezi, fagositozu ve fibroblast metabolizmasını azaltarak ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesini uzatarak yara iyileşmesini engelleyebilir [5]. Yara iyileşmesi, rejeneratif süreç için çok fazla protein, karbonhidrat, yağ asidi, vitamin ve mineral gerektirir. Yara iyileşmesi için gerekli besinlerden bazıları araşidonik asit yolunun ve hücre membran sentezinin düzenlenmesi

için omega-3 yağ asitleri, keratinosit proliferasyonunu artırmak için A vitamini, kollajen sentezinden sorumlu C vitamini ve karbonhidratlardır [146].

2.5. Yara İyileşmesinde Sitokin Aktivitesi

Yara iyileşmesi çeşitli hücreler, kontrollü anjiyogenez, hücre dışı matris, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından koordine edilir. Bu durum plazmada üretilen proteinler arasındaki etkileşimleri de içeren dinamik bir süreçtir [155]. Yara iyileşme sürecinin büyük bir kısmı, çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerin salgılanmasıyla düzenlenir [156]. Sitokinler, bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücrelerin aktivitesini etkileyen birçok hücre tipi tarafından salgılanan hücre dışı sinyal proteinleridir. IL'ler, lenfokinler, INF ve TNF bu gruptadır [157].

Yara iyileşmesinin inflamasyon fazında aktif olan pro-inflamatuar makrofajlar olan M1 makrofajlar tarafından TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi pro-inflamatuar sitokinler üretilir [158]. Hem kan monositleri hem de doku makrofajları önemli bir inflammatuar sitokin olan IL-1 β üretir. İnflamazom aktivasyonunda rol oynaması yanında IL-1 β , kemik iliğinden türetilen lökosit mobilizasyonunu ve karaciğerden türetilen akut faz protein üretimini artırarak inflamasyonu artırır [159]. T hücreleri ve makrofajlar IL-6 salgılar. B lenfositlerinin büyümesini teşvik etmenin yanı sıra, IL-6 kemik iliğinde nötrofil üretimini ve karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarır [160]. Ek olarak endotel hücrelerinin lökosit alımını etkiler [161]. TNF- α , TGF- β ve C-reaktif protein (CRP), yara iyileşmesinde de rol oynayan IL olmayan sitokinlerdir. TNF- α , düşük konsantrasyonlarda yara iyileşmesinin inflammatuar fazında inflamasyon sürecini başlatabilen proinflammatuar bir sitokindir [162]. Yara iyileşmesinin inflammatuar fazının erken evresinde TNF- α , nötrofil ve makrofaj alımında rol oynar ve düzenleyici bir aktivite gösterir [163]. Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda, yara iyileşmesinin remodeling fazında ECM oluşumunu bozarak yara iyileşme sürecini inhibe edebilir. TNF- α esas olarak makrofajlar tarafından sentezlenir. TNF- α , sırayla, TNF reseptörü(TNFR) tip 2 ile bağlanır ve mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar (MAP-K) ve nükleer faktör-kappa β (NF- $\kappa\beta$) sinyal kaskadını aktive ederek yara iyileşme sürecini teşvik eder [164].

İyileşmenin ilerleyen aşamalarında inflammatuar fazın azalmasıyla antiinflammatuar fenotipine dönen M2 makrofajlar tarafından antiinflammatuar sitokinler olan TGF- β ve IL-10 üretilir [158]. TGF- β , yara iyileşme sürecinin erken evrelerinde nötrofil ve

monositlerin toplanmasından sorumludur [165]. M2a makrofajlar yara iyileşmesinin proliferatif aşamalarında önemli rol oynar. IL-4 ve IL-13 M2a makrofajların önemli uyaran sitokinleridir. Kollajen öncülleri M2a makrofajları tarafından üretilir böylece yara iyileşmesinde fibroblast üretimini uyarır. Yara iyileşmesinin proliferatif fazı, M2a makrofajları tarafından kolaylaştırılan ECM ve anjiyogenez süreci için kritik öneme sahiptir. M2b makrofajlar ise IL-10 üretimini arttırarak enflamasyonu azaltır [158]. IL-2 makrofajları ve NK hücrelerini aktive eder ve B-lenfositlerin ve T-lenfositlerin çoğalmasını teşvik eder. IL-2, THC aktivasyonunda önemli bir rol oynar ve cilt yara iyileşmesi için gerekli olan TH-1 ve TH-2'nin gelişimi ve aktivasyonunda rol oynar [166].

2.6. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, yara bölgesinde salınırlar ve düz kas hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri ve bağışıklık hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan sinyal proteinleridir [167]. Epidermal büyüme faktörü (EGF),trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositler tarafından salgılanır ve cilt rejenerasyonunu kolaylaştırır [168]. EGF, keratinositlerin göç mekanizmasındaki bileşenleriyle etkileşime girer ve reepitelizasyon için gerekli olan keratinositlerin kasılmasını sağlar [169]. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) doku onarımı ve rejenerasyonunda önemli bir rolü olan polipeptit büyüme faktörleri ailesini içerir [170]. Yaralı dokuda keratinositlerin göçünün temel düzenleyicileridir [171]. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), yara iyileşme aşamalarının hepsinde hücrel reaksiyonları destekler. Rejenerasyon, protein ve kollajenlerin sentezi ve anjiyogenezde rol alır [172]. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) otokrin, parakrin ve endokrin şeklinde işlev gösteren IGF-1 ve IGF-2 birçok hücre tipi için mitojen ve sağ kalımları için güçlü bir uyarıcıdır. Diğer büyüme faktörleriyle birlikte kombine olarak yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri vardır [173]. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), yara iyileşmesinde görülen baskın formudur. Makrofajlar, keratinositler, fibroblastlar ve trombositler tarafından üretilirler [174].Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenez ve vaskülogenezde en önemli sinyal büyüme faktörüdür. VEGF yara iyileşmesinde rol oynar. Trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositler tarafından salgılanır [174]. Keratinosit büyüme faktörü (KGF) FGF ailesinin bir üyesidir [175]. Keratinositler reepitelizasyon sürecine dahil olur, yara yatağının kapsamını yeniden oluşturmak için cilt hücreleri ve kollajenden zengin ECM ile etkileşime girer

[176]. KGF, keratinositlerin çoğalmasını ve göçünü uyarır [177].Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) rejenerasyonu ve yara iyileşmesi için endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından yara bölgesinde salgılanır [178].

2.7. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması

Yaş, vasküler anomaliler, hastalıklar, sigara kullanımı ve yetersiz beslenme gibi faktörler yara iyileşmesi ve skar formasyonu açısından klinisyenler için kontrol edilemeyen durumlar arasındadır [179]. Yara bölgesinin debridmanı, enfeksiyon kontrolü, nem dengesi ve yara kenarlarının durumu kronik yaralar için önem teşkil eder [180].

Debridman, bir yaranın tedavisindeki ilk adımdır ve iyileşme hızını %72'den fazla artırır [181].Biyofilm, hücre dışı matriste bulunur ve kronik yaradaki enfeksiyonların %80'inin nedeni olarak kabul edilir [182]. Enfeksiyon riski genellikle topikal antibiyotikler, gümüş pansuman veya diğer topikal bileşenlerle kontrol edilir. Yara havaya maruz bırakılmamalı ve cilt kuru görünüyorsa pansuman üzerine nemlendirici eklenmelidir. Öte yandan, aşırı drenaj varsa, temiz ve kurutulmuş olması gerekir. Aşırı büyüme durumunda yara kenarı epitelizeasyon için çıkarılmalıdır [176].

Bitki özleri ve fitokimyasallar, hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinlerle olan etkileşimleriyle iltihabı düzenlemeye çalışırlar. Bunun sonucunda ileri seviyede anjiyogenez, fibroplazi ve epitelizeasyon gerçekleşir [19]. Dolayısıyla doğal maddelerin yeni kan damarlarının gelişmesine, bağ dokusunun oluşumuna ve cilt hücrelerinin yenilenmesi gibi yara iyileşmesi için önemli birtakım olaylara teşvik eder [20].

2.7.1. Fitokimyasallar

Sağlıklı beslenme ile ortalama yaşam beklentisi arasında yakın bir bağlantı olduğu için 'nutrasötikler' veya 'fonksiyonel gıdalar' kavramları sağlığına önem veren insanlar arasında popülerdir [183]. Sağlık açısından faydalı geleneksel gıdaları keşfetmek için

kapsamlı araştırmalar yapılıyor. Çeşitli fonksiyonel gıda malzemeleri arasında otlar ve baharatlar bol miktarda biyofonksiyonel molekülleri içerir [184].

2.8. Nigella Sativa

Şifalı bitkilerden çörek otu olarak da adlandırılan, geleneksel tıpta tarihsel olarak değerli olan Ranunculaceae ailesine ait Nigella sativa L.'dir. Çörek otu, Doğu Akdeniz, Kuzey Afrika, Hindistan Yarımadası ve Güneybatı Asya'nın geniş bir bölgesine özgüdür. Mısır, İran, Yunanistan, Suriye, Arnavutluk, Türkiye, Suudi Arabistan, Hindistan ve daha birçok ülkede yetiştirilmektedir [185]. Çörek otu, uçucu yağ, macun, toz ve ekstrakt formunda bulunur. Geleneksel tıpta astım, bronşit, romatizma, baş ağrısı, sırt ağrısı, anoreksi, amenore, paraliz, inflamasyon, zihinsel zayıflık, egzama ve hipertansiyon gibi birçok hastalık/durum için endikedir [186].

Tablo 2.1 NS tohumlarının bileşimi [187]

BİLEŞEN	% ARALIĞI
Karbonhidratlar	33-34
Yağ	31-35,5
Protein	16-19,9
Lif	4,5-6,5
Nem	5-7
Saponinler	0,013

2.8.1. Nigella sativa fitokimyasal bileşimi

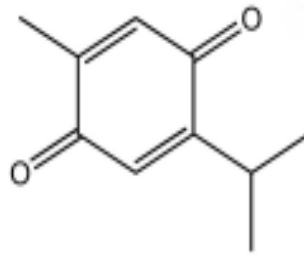
Majör ve minör sekonder metabolitlerden oluşan çörek otunun biyoaktif fitokimyasalları farklı sınıflara ayrılmıştır [24]. Çörek otu tohumu, özellikle de esansiyel yağı, çoğunlukla farmakolojik etkilerinden ve terapötik faydalarından sorumlu olan bileşenler içerir. Bunlar TQ, timohidrokinon, timol, karvakrol, nigellidin, nigellisin ve α -hederindir [188]. Yeterli miktarda protein ve yağ ile kayda değer miktarda esansiyel yağ asitleri, amino asitler, vitaminler ve mineraller içerir [189].

2.8.1.1. Terpenler ve Terpenoidler

TQ ve karvakrol, 4-terpineol, α -pinen, timol, t-anetol, timohidrokinon (THQ), ditimokinon, p-simen, seskiterpen, longifolen ve diğer birkaç bileşik gibi türevleri, çörek otunun ana kimyasal grubu olan terpenler ve terpenoidler ailesini oluşturur. Farmakolojik

özelliklerindeki çok yönlülük, temelde en yaygın miktarda bulunan TQ olan kinin bileşenlerinin varlığından kaynaklanmaktadır [24]. TQ, inflamatuvar molekülleri ve NF- κ B sinyal yollarını kontrol ederek antikanser olarak etki eder [190]. Proinflamatuvar sitokinler, elastaz, miyeloperoksidaz, lipid peroksidasyonu ve NO'yu kontrol edebilir [191]. Farklı bakteri suşlarına karşı antibakteriyel özelliklere, diabetes mellitus gibi hastalıkları kontrol etme ve kan kolesterol seviyesini düşürme yeteneği vardır [192]. Hepatik oksidatif stresi düşürebilme gibi birçok özelliği bulunmaktadır [193].

TQ, ikincil metabolizma sırasında bitkilerde γ -terpinenden sentezlenen bir monoterpen benzokinon bileşiğidir. Kimyasal olarak 2-izopropil-5-metilbenzo 1,4 kinon olarak bilinen, 164,20 g/mol mol kütleline sahip, C₁₀H₁₂O₂ (281) ve CASRN: 490–91 moleküler formülüne sahip sarı kristal bir maddedir [194].



Thymoquinone

Şekil 2.3 TQ kimyasal yapısı [24]

2.8.1.2. Fitosteroller

Çörek otundan elde edilen yağ çeşitli steroller içerir; bunların arasında β -sitosterol (%44-54) ana steroldür (286).

2.8.1.3. Alkaloidler

Çörek otunun alkaloidleri, alkaloid iskeletlerine bağlı olarak sınıflandırılabilir. İzokinolin alkaloidleri, örneğin nigellisimin ve nigellisimin-N-oksit ve pirazol veya indazol alkaloidleri, nigellidin ve nigellisindir. Diterpen ailesine ait olan çörek otunun güçlü lipid metabolizmasını teşvik edici aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir [195].

2.8.1.4. Tokoller

Tokoferoller, serbest radikalleri temizleyen ve biyolojik zarlardaki lipid peroksidasyonunu engelleyen önemli doğal antioksidanlardır. Kromanol halkasındaki

metil grubunun yerlerine göre ayırt edilen alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) gibi dört tokoferol izomeri vardır [196].

2.8.1.5. Polifenoller

Tohumlardan toplam 19 polifenol tanımlanmıştır. Bunlar kaftarik asit, gentisik asit, kafeik asit, klorojenik asit, p-kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit, kikorik asit, hiperozid, izokersitrin, rutin, mirisetin, fisetin, kuersitrin, kuersetin, patuletin, luteolin, kaempferol ve apigenindir [197]. Kuersetin, osteoporoz, akciğer kanseri ve kardiyovasküler problemler gibi çeşitli hastalıklara karşı koruma sağlar [198]. Bir antioksidan polifenol olan kaempferol, hücrelerin oksidatif hasarını önlemeye yardımcı olur. Ayrıca kaempferolün kanda düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu ve trombosit oluşumunu engelleyerek arterioskleroza önlediği gösterilmiştir [199].

2.8.2. Farmakokinetik

Genel olarak, çalışmalar intraperitoneal ve oral TQ uygulaması arasında 8 ile 25 kat arasında değişen doz farkıyla değişik sonuçlar ortaya koymaktadır. Oral uygulama, intraperitoneal uygulamaya göre çok daha yüksek dozlardan sonra toksisite belirtileri ortaya çıktığı için daha iyi tolere edilebilmektedir [200].

TQ'nun metabolizması hakkında pek fazla şey ortaya konmamıştır. Nagi ve ark. [201] TQ'nun dihidrotimokinona (DHTQ) indirgenebileceğini öne sürmüştür. Bu teori Mansour ve ark. [202] tarafından desteklenmiştir. Oral TQ'nun gastrointestinal sistemde daha az toksik metabolitlere veya karaciğerde DHTQ dönüştürülebileceğini varsaymıştır. Buna karşılık, intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde, TQ'nun sistemik dolaşıma tamamen emilimi meydana gelmektedir [202]. Khalife ve ark. [203], TQ'nun fizyolojik koşullarda GSH, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ile reaksiyona girdiğini kanıtlamıştır. Bu, NADH ve NADPH ile kısa reaksiyon süresinden sonra GSH ile hızlı reaksiyonu ile glutatyonil-dihidrotimokinon ve DHTQ oluşumunu tetikler. Bu sonuçlar, hücresel antioksidan savunmanın muhtemelen TQ'nun enzimatik olmayan metabolik aktivasyonu yoluyla modüle edilebileceğini göstermektedir [203].

TQ'nun sıçan, tavşan ve köpek modellerinde ilaç etkileşimi açısından yapılan çalışmalarda siklosporin A[204] , sildenafil[205] ve fenitoinin[206] biyoyararlanımını azaltırken, glibenklamid[207] ve amoksisilininkini[208] arttırdığı bildirilmiştir.

Karbazepamin[209] ve teofilin[210] üzerinde ise farmakokinetik parametrelerde bir değişiklik göstermemiştir.

2.8.3. Farmakodinamik

Çörek otunun sağlığa olan faydaları ve biyoaktif TQ'su, sinir sisteminden deri sistemine, metabolik bozukluklardan çeşitli kanserlere kadar hemen hemen her fizyolojik sistemi kapsamaktadır [24].

NS tohumlarının kullanımları büyük ölçüde antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodölatör, antikanser, nöroprotektif, antimikrobiyal, antihipertansif, kardiyoprotektif, antidiyabetik, gastroprotektif , nefroprotektif ve hepatoprotektif özellikler dahil olmak üzere çok çeşitli tıbbi özelliklerine dayanmaktadır [211].

2.8.3.1. Antioksidan etki

Çörek otunun sağlığa olan faydaları büyük ölçüde antioksidan özelliğine dayanmaktadır. Potansiyel bir doğal antioksidan kaynağı olan çörek otu, ROS seviyesini düşürürken süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimleri ve glutatyon (GSH) gibi moleküllerin seviyesini artırır [198], [199]. TQ tedavisi, antioksidan ilişkili genlerin (SOD ve CAT) yanı sıra c-Jun N-terminal kinaz (JNK), hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinaz (ERK)1/2, p53, protein kinaz B (Akt) 1 ve NF-κB gibi sinyal genlerinin yukarı regülasyonunu içeren bir mekanizma ile hücre içi ROS'un azalmasına ve H₂O₂ kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruma sağlar [212].

2.8.3.2. Antiinflamatuvar etki

Önemli bir biyoaktif madde olan TQ, antiinflamatuvar etkiden sorumlu ana bileşiktir [213]. İnsan preadipositlerindeki düşük dereceli inflamasyonda, taze ekstrakte edilmiş nigella sativa yağı (NSO), IL-6 seviyesini düşürürken, depolanan NSO, IL-1β seviyesini düşürür [214].

2.8.3.3. İmmünomodölatör etki

Sheik ve ark. [215], yaptıkları çalışmada makrofaj hücre popülasyonunun arttırması, ayrıca makrofajların fagositik aktivitelerinin uyarılması, çörek otunun bilinen etkileridir. Koshak ve ark. [216], TQ'dan zengin özütün T lenfositlerde IL-2, IL-6 ve

PGE2'yi ve monositlerde IL-6 ve PGE2'yi azaltarak bağışıklık tepkisini desteklediğini bildirmiştir.

2.8.3.4. Nörolojik bozukluklara karşı koruma

Çörek otu ve TQ, nörodejeneratif bozukluklar olan Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı, iskemik felç ve akut beyin hasarı, anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere bir dizi nörolojik duruma karşı tedavi edici vaatlerini göstermiştir. Çörek otu ve TQ'nun nöroprotektif potansiyelleri çoğunlukla antioksidatif ve antiinflamatuvar özelliklerden kaynaklanmaktadır [217].

2.8.3.5. Nöroinflamasyona karşı koruma

Uyarılara yanıt olarak mikrogial aktivasyon, nöroinflamasyonun ilerlemesi ve ateşlenmesi ile ilişkilidir.. IFN γ veya H₂O₂ ile aktive edilen BV-2 mikrogial hücrelerinde, TQ tedavisi GSH, SOD ve CAT'ı artırarak ve lipid hidroperoksitleri (LPO), sitokinleri ve kemokinleri azaltarak oksidatif stresi ve inflamasyonu hafiflettiği gösterilmiştir [218].

2.8.3.6. Antikanser etkiler

Yapılan çalışmalarda, çörek otu tohumlarının kimyasal bileşenlerinin kemopreventif olduğunu ve hücre proliferasyonunu inhibe etmede ve apoptozu tetiklemede güçlü olduğunu göstermektedir [219]. Antioksidan potansiyeli sayesinde, çörek otunun ana biyoaktif maddesi olan TQ'nun, kanserin ilerlemesini engellemede çeşitli sinyal sistemlerini düzenlediği tespit edilmiştir [220].

2.8.3.7. Antidiyabetik etkiler

Çörek otu ve esansiyel yağı antidiyabetik ajanlar olarak büyük potansiyellere sahiptir. Diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmalarda, antioksidan enzim aktivitesini ve kan lipid profillerinin düzenlenmesini artırır [221]. Endotel disfonksiyonunu iyileştirir [222]. Doku rejenerasyonunun ve yara iyileşmesinin arttırılması ile diyabet hastalığının sonuçlarını hafifletmiştir [223].

2.8.3.8. Kardiyoprotektive ve antihipertansif etkiler

Oksidatif stresi azaltarak I/R kaynaklı kalp hasarına karşı kalp fonksiyonlarını iyileştirmiştir [224]. Çörek otu tohumu etanolik ekstraktı ile yapılan ön tedavi, kardiyak biyobelirteçleri ve antioksidan durumu iyileştirerek izoproterenol kaynaklı miyokard enfarktüsüne karşı umut verici bir kardiyoprotektif etki sergilemiştir [225].

2.8.3.9. Hepatoprotektif etkiler

Çörek otu ve onun TQ, timol ve a-hederin gibi biyoaktif bileşiklerinin hepatoprotektif rolünü vurgulamıştır. Çörek otu ve bileşenleri, lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin inhibisyonu, antioksidan enzimlerde ve toplam tiyol ve GSH seviyesinde artış, yağ birikiminde azalma ve inflamasyonun ve diğer histopatolojik özelliklerin önlenmesini içeren bir dizi mekanizma yoluyla hepatoprotektif etki sağlar [226], [227].

2.8.3.10. Akciğer koruyucu etki

İnflamasyon ve oksidatif stres, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner fibrozis, akut akciğer hasarı ve akciğer kanseri gibi çeşitli akciğer bozukluklarının patogeneğinde önemli bir rol oynar [228]. NS özütleri, NSO ve TQ ayrı ayrı bu patolojik olayları inhibe ettiği kimyasal kaynaklı akciğer hasarı üzerine bir çalışmada gösterilmiştir [229].

2.8.3.11. Yara iyileşmesi üzerine etkileri

Çörek otunun antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özelliği ile diyabetik sıçanlarda kontrol sıçanlarına kıyasla cilt yaralarının %20 ila %40'ını iyileştirmiştir [223]. Bannai ve ark. [230], çörek otu tohumunun sıcak metanol özütünün yara bölgelerinde kabuk oluşumunu ve granülasyon dokusu oluşumunu artırarak tavşanlardaki enfekte yaraları iyileştirdiği bildirilmiştir.

2.8.3.12. Çörek otu esaslı terapötiklerin güvenlik değerlendirmesi

N. sativa tohum özleri ve biyoaktif bileşenleri genellikle düşük toksisiteye sahip kimyasallar olarak kabul edilir ve geniş bir güvenlik marjına sahiptir [231], [232]. Ancak yapılan çalışmalarda Ns özütleri içerisinde sulu ve uçucu olmayan yağ özütlerinden ziyade uçucu yağ bileşimli özütlerin toksisiteye neden olduğu bildirilir [233].

Birçok toksikolojik çalışmada TQ'nun ölümcül dozu (LD50) bildirilmiştir. Öldürücü olmayan toksik dozu gibi, TQ'nun öldürücü dozu da uygulama yoluna göre değişir; burada intraperitoneal TQ'nun LD50'si, oral yoldan çok daha düşüktür. Sıçanlarda LD50, intraperitoneal enjeksiyon ve oral yoldan uygulandığında sırasıyla 57,5 mg/kg (45,6mg/kg-69,4mg/kg, %95 güven aralığı) ve 794,3 mg/kg (469,8 mg/kg-1118,8 mg/kg güven aralığı) olmuştur. İntraperitoneal uygulama sonrası hayvanlarda ölüm öncesi karın kası kasılmaları ve ataksi ile 6 saat süren uykulu ve azalmış tepkiler gözlenmiştir. 24 saat sonra ölümden kurtulan hayvanlarda ise bu semptomlar tamamen kaybolmuştur. Oral uygulamada ise ölümden önce artan uykulu durum ve dispenik hal mevcut olup 24 saat sonra kurtulan hayvanlarda bu semptomlar kaybolmuştur. Üstelik intraperitoneal enjeksiyon ve oral gavajlardan sonra TQ'nun LD50 değerleri, antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktiviteleri için etkili dozlarından 10-15 kat ve 100-150 kat daha yüksektir [234]. Bu gözlemler TQ'nun terapötik penceresinin nispeten geniş olduğu ve oral TQ'nun intraperitoneal olarak verilenden daha güvenli olduğu sonucuna varılır.

Oral TQ, gastrointestinal sistemde daha az toksik metabolitler üretmek için biyotransformasyona uğrayabilir veya karaciğerde metabolize olup DHTQ üretebilir. Oysa TQ'nun intraperitoneal uygulanması sistemik dolaşıma taşınmasını kolaylaştırır ve toksisitesini arttırır [202], [235].

2.9. Vitis vinifera

Vitacea ailesine ait olan asma üzümü türü *Vitis vinifera* L., gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde geniş uygulamaları olan en iyi bilinen meyve mahsullerinden biridir. VV'nın ana yetiştirme bölgeleri arasında Avrupa'da Fransa, İtalya ve İspanya, Asya'da Çin ve Amerika'da Amerika Birleşik Devletleri, Arjantin ve Şili bulunmaktadır [236]. Geleneksel tıpta, çeşitli fenolik kimyasallar ve antioksidanlar içerdikleri için kanama, iltihaplanma, ishal ve diyabetle bağlantılı karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için günümüzde kullanılmaktadır [237]. İlaç endüstrisinde VV, antioksidatif, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, antikanser, antibakteriyel ve antiviral aktiviteleri nedeniyle kullanılan bir hammadde kaynağıdır [238]. VV'nın veya bitkiden elde edilen türetilmiş aktif bileşiklerinin, antibakteriyel ve antikanser potansiyelli ajanlar olarak uygulandığına dair raporlar vardır [239]. VV ayrıca kozmetik endüstrisinde, esas olarak

değerli antioksidan, antibakteriyel ve cilt bakım özellikleri ile belirlenen aktif bir bileşen olarak kullanılmaktadır [240], [241].

Tablo 2.2. *Vitis vinifera* bileşimi [242]

BİLEŞEN	100 gr başına miktar
Karbonhidratlar(gr)	18.2–19.8
Yağ (gr)	10.6–16.7
Protein (gr)	8.7–9.8
Lif (gr)	40.2–43.7
Enerji (Kcal/100 gr)	216.8–237.4

2.9.1. *Vitis vinifera* fitokimyasal bileşimi

VV, flavonoidler ve flavonoid olmayan bileşikler içerirler. Flavan-3-ol, flavonoller ve antosiyaninler flavonoidleri oluştururken non-flavonoidleri ise yağ asitleri, amino asitler ve vitaminler oluşturur. Bu açıdan VV zengin bir sekonder metabolit kaynağıdır. Aynı zamanda karakteristik stilben türevlerini de içerir [243].

2.9.1.1. Fenolik asitler

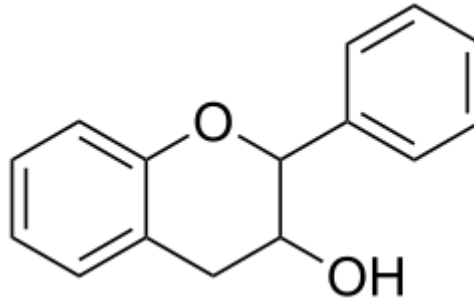
Fenolik asitler, aromatik halkadaki hidroksil gruplarının sayısına ve konumuna göre hidroksibenzoik asitler ve hidroksisinnamik asitler olarak ikiye ayrılan çeşitli bir bileşik sınıfıdır [244]. Fenolik bileşikler, kateşinler, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein ve plak agregasyonunun inhibisyonunda ve oksidasyonunda önemli bir rol oynar [245]. Dismutazlar gibi antioksidan enzimlerin konsantrasyonunu artırdığından, antiinflamatuvar ve antidiyabetik özelliklere sahiptir [246]. Ayrıca, üzüm çekirdeklerinin polifenolleri, iltihabı ve alerjik reaksiyonları da inhibe ederler [247]. Üzüm çekirdeğinde bulunan polifenollerin %40,3'ü flavan-3-ollerden, %26.2'si fenolik asitlerden, %22.7'si antosiyaninlerden, %6.7'si flavonollerden ve %4.2'si hidroksisinnamik asitlerden oluşur [248].

Flavan-3-ol'ler üzüm çekirdeğinde bulunan en yaygın fitokimyasallar arasındadır [249]. Flavan-3-ol'ler hem üzüm çekirdeklerinde hem de kabuklarında bulunur ve çekirdeklerde genellikle daha yüksek konsantrasyon içerir [250]. Flavan-3-oller üzüm çekirdeğinde monomer, oligomer ve polimer olmak üzere üç farklı formda bulunur [251].

Yapılan çalışmalarda kateşinin üzüm çekirdeğinde en yüksek miktarda bulunan monomerik flavon-3-ol olduğu bilinmektedir [252]. Üzüm çekirdeğinde bulunan flavan-3-ollerin oligomerik ve polimerik yapıdaki bileşiklerini ise güçlü antioksidatif olan proantosiyeninler oluşturur [253].

Serbest radikalleri temizleme ve antioksidan aktivitesinin yanı sıra, pantosiyeninler vazodilatör, antikarsinojenik, antialerjik, antiinflamatuvar, antibakteriyel, kardiyoprotektif, immün uyarıcı, antiviral etkiler gösterir. Ayrıca fosfolipaz A2, COX ve lipooksijenaz enzimlerinin inhibitörleridir [254].

Antosiyeninler, birçok meyve ve sebzedeki kırmızı, mavi ve mor renklerden sorumlu doğal pigmentlerdir [255]. Tanımlanan antosiyeninler çoğunlukla delfinidin, siyanidin, petunidin, pelargonidin, peonidin ve malvidinin 3-O-glukozitlerdir [256].



Şekil 2.4 Flavon-3-ol kimyasal yapısı

2.9.1.2. Yağ asitleri ve vitaminler

VV tohumları ayrıca zengin bir yağ asidi, vitamin ve mineral kaynağıdır [243]. VV tohum yağı yüksek besin değerine sahip bir ham maddedir [257]. Yağdaki bileşimlerinde ortalama linoleik ve oleik yağ asitleri büyük çoğunlukta olmakla birlikte %90 doymamış yağ asitleri kalanında ise doymuş yağ asitleri bulunur [258].

2.9.1.3. Stilbenler

Stilbenler, ağırlıklı olarak üzüm kabuklarında bulunan, kimyasal yapısı C6-C2-C6 olan ve 1,2-difeniletilen omurgası ile karakterize edilen fitoaleksinlerdir [259]. En çok bilineni resveratrol'dür. Yaşlanmanın etkilerini hafifletici ve yaşlanmayı geciktirici etkisi olduğu bilinen resveratrol güçlü bir antioksidandır [260].

2.9.2. Farmakokinetik

Bazı çalışmalarda, üzümler çekirdeğinden elde edilen prosiyanidinler, kuersetin ve flavonoller gibi polifenoliklerin plazmaya hızlı bir şekilde emildiğini, plazma konsantrasyonlarının alımdan iki veya üç saat sonra zirveye ulaştığını göstermiştir [261]. Günlük şarap tüketimi üzerine yapılan bir araştırmada plazmada fenolik bileşiklerin toplam konsantrasyon seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Kateşin ve epikateşinin glukuronid ve metil glukuronid gibi metabolitleri plazmada eser miktarda tespit edilmiştir. Bu sonuçlar fenolik bileşiklerin sindiriminin başarılı bir şekilde yapılp kana geçebildiğini göstermektedir [262].

Oral yolla alınan antosiyaninlerin çoğu konjuge edilir, kolon bakterileri tarafından sindirilir ve idrar veya dışkıyla atılır [263]. Ayrıca, fenolik bileşikler tükürük ve gastrik inkübasyonlardan etkilenmeyerek bağırsaktaki sindirimi sırasında emiliminin azaldığı bilinmektedir. Gastrointestinal lümende fenolik bileşiklerin sindirimi ve emilimi sürecinde yer alan mekanizmalar karmaşıktır. Bazı sonuçlar, fenolik bileşiklerin demire şelat oluşturabildiğini bununda biyoyararlanımı azalttığını göstermiştir [264]. Fenolik bileşiklerin emildikten sonra pankreas proteinleriyle afinitesi olduğu bulunmuştur [265].

Flavonoidler genellikle plazma ve idrarda glukuronidasyonlu ve/veya sülfatlanmış türevler olarak geri kazanılmaktadır. Doğal formları hiç veya eser miktarda bulunurken, antosiyaninler için tanımlanan tek metabolitler değişmemiş glikozitlerdir [266].

2.9.3. Farmakodinamik

2.9.3.1. Yaşlanma karşıtı etkisi ve UV-koruyucu aktivitesi

Letsiou ve ark. [267], VV yaprak özütlerinin UV etkisindeki insan dermal fibroblastları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre cilt yaşlanma karşıtı genlerin transkripsiyonel düzenlenmesiyle ilişkili olan VV özütünün koruyucu etkisini ortaya koymuştur [267].

2.9.3.2. Antiinflamatuvar etki

Sangiovanni ve ark. [268], yaptıkları çalışmalarda VV'nin sedef hastalığındaki enflamasyon ve oksidatif stres ajanlarının neden olduğu insan keratinositlerinde enfeksiyonu engelleme yeteneğinin olduğunu ortaya koydu. Aynı çalışmada üzüm

özütlerinin antiinflamatuvar özelliklerinin varlığını gösteren TNF-a ve IL-8'i ve NF-κB tarafından yönlendirilen transkripsiyonun inhibe edildiğini göstermişlerdir [268].

2.9.3.3. Cilt beyazlatıcı etkisi

VV yaprak özütü, tirozinaz aktivitesini doza bağlı şekilde azaltarak cilt rengini açılmasında etkisi vardır [269].

2.9.3.4. Antioksidan aktivite

Üzüm fitokimyasallarının in vivo çalışmalarda moleküler mekanizmalarının oksidatif stresin neden olduğu patolojileri inhibe ettiği ve sağlık gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir [270]. Üzüm özütlerinde bulunan antioksidatif moleküllerin ana koruyucu mekanizması serbest radikalleri temizlemekle ilgilidir. Bu mekanizma, DNA hasarı onarımını, proliferasyonda gen ifadesinin modülasyonunu, metabolizmayı ve hücre sağ kalımını ve ayrıca antioksidan savunmayı sağlar [271]. Çalışmalar, VV özütlerinin antioksidan aktivitesinin içeriğinde bulunan polifenol ve flavanollerle etkili olduğunu göstermiştir [272]. VV içeriğindeki asetat, metanol ve su özütleri de güçlü bir şekilde antioksidan aktivite gösterir..

2.9.3.5. Antimikrobiyal aktivite

Oliveira ve ark. [273], yaptığı çalışmada baskın bileşikler olarak gallik asit, p-hidroksibenzoik asit, vanilik asit ve epikateşinin bulunduğu VV özütünü *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* bakteri suşlarında ve *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* mantar suşlarında kullanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre özellikle gram pozitif bakteri suşlarına ve *Candida albicans* ve *Candida krusei* mantar suşlarına önemli derecede etkili olduğunu göstermiştir [273].

2.9.3.6. Yara iyileşmesi üzerine etkisi

VV, yara iyileştirici özellikleri için in vitro (üç makale) ve in vivo (dört makale) üzerinde çalışılmıştır. Toplam yedi yayın arasında, beşi üzüm çekirdeği proantosiyanidin ile zenginleştirilmiş ekstrakt (GSPE), bir üzüm çekirdeği yağı ve son araştırılan üzüm kabuğu tozu ile ilgilidir. Tüm İn Vitro çalışmaları, 2.5-50 µg/mL konsantrasyon aralığında GSPE ile gerçekleştirilmiştir [274]. Yapılan çalışmalarda yara iyileşmesi mekanizmalarında remodeling üzerine odaklanılmıştır. VV'nin antioksidan etkisiyle

fibrinoliz ve migrasyon inhibisyonu ve bazal hücre içi ROS üretimini %80 azalttığı görülmüştür [275].

2.9.4. Üzüm çekirdeği özütünün güvenlik değerlendirilmesi

Bombardelli ve Morazzoni [276], proantosiyanidin güvenliği hakkında bir çalışma sunmuştur. Buna göre sıçanlarda ve farelerde akut oral LD50 değerlerinin yaklaşık 4 g/kg olduğunu söylemiştir. Sıçanlarda 6 ay boyunca günde 60 mg/kg dozunda oral olarak uygulandığında herhangi bir toksik etki göstermediğini belirtmişlerdir. Proantosiyanidinler ayrıca herhangi bir mutajenik potansiyele ve teratojenik etkiye sahip olmadığını vurgulamışlardır [276].

Prosiyanidinden zengin üzüm çekirdeği özütlerinin toksikoloji açısından değerlendirildiği bir çalışmada oral yoldan alınmasında herhangi bir toksik etki gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada LD50 nin 5000mg/kg'dan daha yüksek olabileceği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmayı 2002 de diğer araştırmacılar ise LD50 nin 4000 mg/kg olarak hesaplamasıyla desteklemiştir [277]. Ancak yüksek antioksidan içeren ürünler aynı zamanda sitotoksiktir [278]. Yüksek konsantrasyonlarda fenolik bileşiklerin sağlık üzerindeki etkisinin negatif olduğu bilinmektedir [279].

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız, 02.05.2024 tarihli toplantı ve 2024/018 protokol numarası ile Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararıyla onaylandı. Denek olarak 60 adet erişkin erkek Wistar Albino cinsi ortalama 300-350 gram 4-6 aylık ratlar kullanıldı. Erkek ratların tercih edilmesinde dişi ratların menstural sikluslarından kaynaklı hormonal durumlar etkili olmuştur. Daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış genel sağlık durumu iyi olmasına dikkat edilmiştir. Deney ve kontrol grubundaki tüm deney hayvanları farklı kafeslerde aynı koşullarda beslenmeleri sağlandı. Denekler çalışma öncesinde ortama alışması için 1 hafta bekletilmiştir. Deneklerin beslenmesine dikkat edilerek, uygun ortam ısısında, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık olacak şekilde yaşam ortamı sağlanmıştır. Çalışma boyunca denekler, haftada bir kez kafesleri temizlenmiş ve dezenfekte edilmiştir.

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayından sonra, Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (ADYÜ-BAP) sunulan çalışma 2024/018 protokol numarası ile kabul edildi ve ADYÜ-BAP tarafından desteklendi (Proje no:DHFDUP/2024-0002). Çalışmamızın deney aşamaları Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

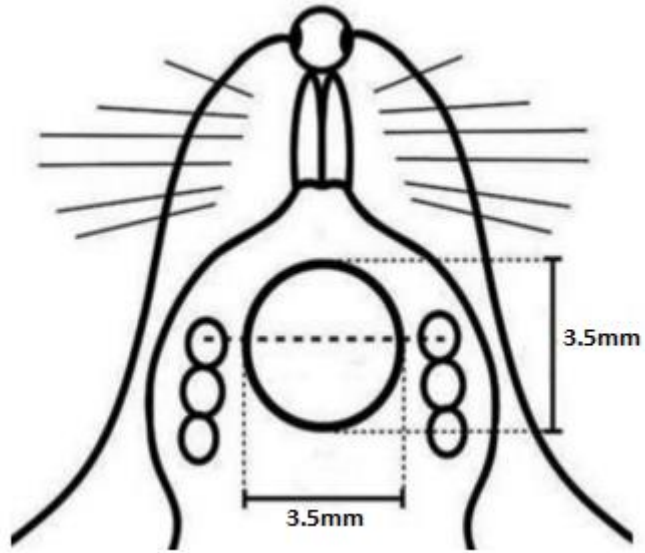
Çalışmamızda 60 adet rat bulunmaktadır. 6 tanesi palatal mukozada yara oluşturulan ve ilaç uygulaması yapılmadan aynı gün sakrifiye edilen bir kontrol grubunu oluşturur. Diğer 54 hayvan ise her grupta 18 adet ratın bulunduğu, palatinal yara modeli oluşturularak ilaç uygulanan 3 ana deney gruplarını oluşturur. Deney grupları da kendi içerisinde deneklerin sakrifiye edilecekleri günler olan 7., 14. ve 21.günlere göre 6 adet rattan oluşan 3 alt gruplara ayrıldı.

Tablo 3.1. Çalışma gruplarının şematize edilmesi

Alt grup		Deney Ana grup		
	Kontrol grubu (K) (n=6)	Sham grubu (Sh) (n=18)	Nigella sativa grubu (Ns) (n=18)	Vitis vinifera grubu (Vv) (n=18)
7.gün		6	6	6
14.gün		6	6	6
21.gün		6	6	6

3.2. Cerrahi Teknik

Tüm gruplardaki ratlar için palatal yara oluşturulmadan önce intramusküler 30 mg/kg Ketamin-HCL (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer) enjekte edilerek genel anestezi uygulandı. Ratların ağız içerisinde palatinal bölgelerinde 3,5 mm çapında biyopsi için tasarlanmış, yuvarlak, paslanmaz çelik punch frez ile tam kalınlık yara oluşturulup kanama kontrolü yapıldıktan sonra yara bölgesi sekonder olarak iyileşmeye bırakıldı (Şekil 3.1). Tüm gruplardaki deneklerde yaranın oluşturulduğu gün 0. gün olarak kabul edildi. Tüm cerrahi işlemler veteriner hekim kontrolünde, steril cerrahi koşullar altında asepti, antisepti ve sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Deney hayvanlarının beslenmelerinin uygulanacak metottan olumsuz etkilenmemesi nedeniyle ratların sakrifiye edilene kadar özel bir bakıma gerek kalmaksızın standart koşullarda beslenmeleri sağlandı buna ilaveten ağrı bakımından postoperatif dönemde hayvanlara analjezik olarak günde bir kez 3 gün süreyle Carprofen 4 mg/kg (Rmadyl, Pfizer) subkütan yolla uygulandı. Deney hayvanların genel bakımı ve kontrolleri yapıldı.



Şekil 3.1 Palatinal bölgede oluşturulan yara modeli

3.3. *Nigella sativa* ve *Vitis vinifera* Uygulaması

Tüm gruptaki ratlarda yaranın oluşturulduğu gün 0. gün olarak kabul edildi.

Kontrol grubu (K): Bu gruptaki deneklere herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Yara bölgesi oluşturulduktan sonra sakrifiye edildi.

Sham grubu (Sh): Bu gruptaki ratlara palatinal bölgede yara yeri oluşturuldu. Çalışmanın standardizasyonu sağlanması açısından sakrifiye edilecekleri güne kadar (7., 14. ve 21.günler) günde 1 kez olacak şekilde gavaj yoluyla serum fizyolojik verildi.

***Nigella sativa* Grubu (Ns):** Bu gruptaki ratlara üst çenede palatinal bölgede yara yeri oluşturuldu ve sakrifiye edilecekleri güne kadar (7., 14. ve 21.günler) günde 1 kez olacak şekilde gavaj yoluyla NSO 1 ml/kg verildi [234].

***Vitis vinifera* Grubu (Vv):** Bu gruptaki ratlara üst çenede palatinal bölgede yara yeri oluşturuldu ve sakrifiye edilecekleri güne kadar (7., 14. ve 21.günler) günde 1 kez olacak şekilde gavaj yoluyla *Vitis vinifera* yağı 1 ml /kg verildi [276].

Uygulamalar gavaj yoluyla yapılacağı için anestezi uygulamasına gerek bulunmamaktadır. Tüm denekler belirtilen sürelerin sonunda yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi.

3.4. Çörek otu yağı ve üzüm çekirdeği yağı

Kimyasal ve ısıl işlem görmemiş soğuk pres yöntemiyle üretilmiş %100 çörek otu yağı ve %100 üzüm çekirdeği yağı (Saraçoğlu Turizm ve Çevre Teknolojileri San. Ve Tic. A.Ş. TÜRKİYE) uygulanmıştır.

Tablo 3.2. Çörek otu yağı ve üzüm çekirdeği yağı enerji ve besin öğeleri

100g. için	Çörek otu yağı	Üzüm çekirdeği yağı
Enerji	3700kJ / 900 kcal	3700kJ / 900 kcal
Yağ	100g	100g
Doymuş yağ	12,7g	13,5g
Tekli doymamış yağ	31,6g	18,6g
Çoklu doymamış yağ	58,6g	67,9g
Protein, Karbonhidrat, Tuz	0 g	0 g

3.5. Kilo Kontrolü

Denekler 0.günden sakrifiye edilecekleri güne kadar her gün tartılarak kilo kontrolleri yapıldı.

3.6. Sakrifikasyon Protokolü ve Örneklerin Elde Edilmesi

Deney prosedürüne göre denekler 7., 14. ve 21. günler tamamlandıktan sonra sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işleminde önce tüm gruplardaki ratlar kas içi (i.m.) enjeksiyon ile 45 mg/kg Ketamin HCL ve 2,5 mg/kg Xylasin HCL verilerek uyutuldu. Tüm ratlardan intrakardiyak kan alındı. Alınan kanlar 10 dakika x 3000 g'de santrifüje edilerek gerekli biyokimyasal analizlerin yapılabilmesi için serum örnekleri elde edildi. Analiz gününe kadar -80 C°'de saklandı. Daha sonra deneklerin ağız içerisindeki sekonder yara bölgesi ve 1x1 cm'lik sağlıklı dokunun da olacağı şekilde örnekler alındı. Toplanan örnekler %10' luk tamponlanmış formol içeren biyopsi kaplarına konuldu.

3.7. Değerlendirme Yöntemleri

3.7.1. Histopatolojik yöntem

Alınan doku örnekleri Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Işık mikroskobunda inceleyebilmek için %10'luk formalin çözeltisinde 48 saat fikse edilip daha sonra parafin bloklama yapıldı. Bloklardan mikrotomla 3-4 µm'lik kesitler elde edildi ve preparatlar hazırlandı. Preparatlar dokudaki inflamatuvar ve morfolojik değişiklikleri incelemek için Hematoksilen Eozin ile boyandı. Daha sonra ışık mikroskobunda incelendi. Tüm örneklerin mikroskopta 100 kat büyütmeyle fotoğrafları alındı.

Histopatolojik inceleme, aynı histolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmede 7., 14. ve 21. günlere ait örnekler üzerinde aşağıdaki tabloda gösterilen her parametre ayrı ayrı skorlandırıldı.

Tablo 3.3. Histolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama [280]

	0	1	2	3
İntraepitelyal Ülserasyon	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Reepitelizasyon	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Fibroblast Proliferasyonu	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
İnflamasyon	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Vaskülarizasyon	Yok	Hafif	Orta	Belirgin
Bağ Doku Ödemi	Yok	Hafif derecede	Orta derecede	Ağır derecede
Fibrozis	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla
Mast Hücre Yoğunluğu	Yok	Az sayıda	Fazla sayıda	Çok fazla

Yeni oluşan iyileşme dokusunun ışık mikroskopi görüntüleri, görüntü işleme programı ile kantitatif olarak analiz edildi.

3.7.2. Biyokimyasal yöntem

IL-1 β , IL-6, ve IL-10 enflamasyon belirteçleri üreticinin talimatlarına göre ticari ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kitleri kullanılarak ratlardan alınan serum örneklerine uygulanarak ölçüldü. Tüm parametreler BioTek ELx800 ELISA okuyucuda okunarak değerlendirildi.

3.7.3. Yara yüzey alanının değerlendirilmesi

Oluşturulan tüm defektlerde iyileşmenin seyri, 7., 14. ve 21. günlerde ratların palatinal bölgeleri, stereomikroskopta (Carl Zeiss Stemi DV4, Germany) X8 büyütme altında fotoğraflandı (Canon EOS 1000D,Tokyo/Japonya). Fotoğraf çekiminin tamamlanmasının ardından elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Yara yüzey alanlarının ölçümleri ImageJ (ImageJ and NIH Image Software,National Institutes of Health,Bethesda,Md) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.8. İstatistiksel analiz

Sürekli veri analizinde SPSS 28.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma göre fark oluşturup oluşturmadığı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile araştırıldı. İki kategorik veri arasındaki ilişkinin araştırılmasında ki-kare testi kullanılırken, sürekli verilerin bağımsız grupların kıyaslamasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Biyokimyasal verilerde çoklu karşılaştırmalar için normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ön test ve son test ölçümlerinin ortalaması arasında fark olup olmadığı araştırılırken paired-sample t testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ratlarla İlgili Gözlemsel Bulgular

Deney süresi boyunca tüm ratların sağlık durumları, yem ve su tüketimleri, ağırlıkları ve damaklarının durumu düzenli olarak her gün kontrol edildi. Kilo miktarları ise deney boyunca %10 değişim ile sınırlı kaldı.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Kontrol ve deney gruplarındaki IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Kontrol ve deney gruplarındaki IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyeleri ortalama değerleri üzerinden karşılaştırıldığında deney süresi boyunca aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1. Kontrol grubu IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerleri

	N	ORT	SS	Min.	Max.	Percentiles		
						25th	50th(Medyan)	75th
IL-6 (ng/L)	6	2,5089	0,13766	2,35	2,71	2,3851	2,4971	2,6275
IL-10 (pg/ml)	6	20,6891	6,22013	11,81	28,79	15,6784	20,4688	26,4213
IL-1β (pg/L)	6	561,5654	41,70390	500,30	605,75	524,7532	565,9916	600,2769

N: denek sayısı Ort: ortalama SS: standart sapma Min:minimum Max: maksimum

Kontrol grubu ile deney gruplarının 7. Gün IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$)

Kontrol grubu ile sham ve Vv grupları arasında 7. Gün IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$) Kontrol grubu ile Ns grubu arasında anlamlı bir fark yoktur. ($p=0,345$)

Kontrol grubu ile deney gruplarının 7. Gün IL-1 β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$)

Tablo 4.2. Kontrol grubu ile 7. gün deney gruplarının IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1&Grup2	N	ORT1	ORT2	Z	p (2-tailed)
IL-6 (ng/L)	Kt & Sh	6	2,50	12,44	2,201	0,028*
	Kt & Ns	6	2,50	5,60	2,201	0,028*
	Kt & Vv	6	2,50	3,65	2,201	0,028*
IL-10 (pg/ml)	Kt & Sh	6	20,68	9,55	2,201	0,028*
	Kt & Ns	6	20,68	17,16	,943	0,345
	Kt & Vv	6	20,68	12,09	1,992	0,046*
IL-1 β (pg/L)	Kt & Sh	6	561,56	991,18	2,201	0,028*
	Kt & Ns	6	561,56	865,95	2,201	0,028*
	Kt & Vv	6	561,56	873,55	2,201	0,028*

N: denek sayısı ORT: ortalama p-değeri:0.05

Kontrol grubu ile deney gruplarının 14. Gün IL-6 değerleri ($p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$)

Kontrol grubu ile sham ve Vv grupları arasında 14. Gün IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$) Kontrol grubu ile Ns grubu arasında anlamlı bir fark yoktur. ($p=0,345$)

Kontrol grubu ile deney gruplarının 14. Gün IL-1 β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$)

Tablo 4.3. Kontrol grubu ile 14. gün deney gruplarının IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1&Grup2	N	ORT1	ORT2	Z	p (2-tailed)
IL-6 (ng/L)	Kt & Sh	6	2,50	3.28	2.201	0,028*
	Kt & Ns	6	2,50	3.44	2.201	0,028*
	Kt & Vv	6	2,50	2.94	2.201	0,028*
IL-10 (pg/ml)	Kt & Sh	6	20,68	4.046	2.201	0.028*
	Kt & Ns	6	20,68	21.48	0.105	0.917
	Kt & Vv	6	20,68	13.20	1.782	0.075
IL-1 β (pg/L)	Kt & Sh	6	561,56	673.57	1.992	0.046*
	Kt & Ns	6	561,56	742.22	2.201	0.028*
	Kt & Vv	6	561,56	657.65	1.782	0.075

Kontrol grubu ile sham ve Ns deney grupları arasında 21. Gün IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p<0,05$) Kontrol grubu ile Vv grubu arasındaki fark anlamlı değildir. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ile deney grupları grupları arasında 21. Gün IL-10 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ile sham grubunun 21. Gün IL-1 β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Ns ve Vv grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0,05$)

Tablo 4.4. Kontrol grubu ile 21. gün deney gruplarının IL-6, IL-10 ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması

	*Grup1&Grup2	N	ORT1	ORT2	Z	p (2-tailed)
IL-6 (ng/L)	Kt & Sh	6	2,50	2.95	2.201	0.028*
	Kt & Ns	6	2,50	2.84	2.201	0.028*
	Kt & Vv	6	2,50	2.61	1.782	0.075
IL-10 (pg/ml)	Kt & Sh	6	20,68	19.98	0.524	0.600
	Kt & Ns	6	20,68	16.54	1.153	0.249
	Kt & Vv	6	20,68	15.19	1.572	0.116
IL-1 β (pg/L)	Kt & Sh	6	561,56	649.32	1.992	0.046*
	Kt & Ns	6	561,56	572.63	0.734	0.463
	Kt & Vv	6	561,56	586.18	1.782	0.075

N: denek sayısı ORT: ortalama p-değeri:0.05

4.3. Deney gruplarının ELİSA sonuçlarının karşılaştırılması

Deney gruplarının genel ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Sh ve Ns grupları arasında IL-1 β ve IL-6 değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. ($p<0,05$) IL-10 için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p = 0,800$)

Tablo 4.5. IL-6, IL-10 ve IL-1Beta düzeylerinin Sham ve Nigella sativa grupları değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ve gruplar arası farklılıklar (Mann-Whitney U testi)

Sitokin	Gruplar	N	ORTS	U Değeri	Z Değeri	p-değeri
IL-6 (ng/L)	Sh	18	25,17	42,000	3,797	0,000**
	Ns	18	11,83			
IL-10 (pg/ml)	Sh	18	18,06	154,000	0,253	0,800
	Ns	18	18,94			
IL-1Beta (pg/L)	Sh	18	25,06	44,000	3,733	0,000**
	Ns	18	11,94			

N: denek sayısı ORTS: ortalama sıra p-değeri:0.05

Deney gruplarının genel ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Sh ve Vv grupları arasında IL-1 β IL-6 ve IL-10 arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. (p<0,05)

Tablo 4.6. IL-6, IL-10 ve IL-1Beta düzeylerinin Sham ve Vitis vinifera grupları değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ve gruplar arası farklılıklar (Mann-Whitney U testi)

Sitokin	Gruplar	N	ORTS	U Değeri	Z Değeri	p-değeri
IL-6 (ng/L)	Sh	18	26,94	10,000	4,809	0,000**
	Vv	18	10,06			
IL-10 (pg/ml)	Sh	18	14,61	92,000	2,215	0,027*
	Vv	18	22,39			
IL-1Beta (pg/L)	Sh	18	26,94	10,000	4,809	0,000***
	Vv	18	10,06			

N: denek sayısı ORTS: ortalama sıra p-değeri:0.05

Deney gruplarının genel ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Ns ve Vv grupları arasında IL-1 β ve IL-6 değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.(p<0,05) IL-10 için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0,088)

Tablo 4.7. IL-6, IL-10 ve IL-1Beta düzeylerinin *Nigella sativa* ve *Vitis vinifera* grupları değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ve gruplar arası farklılıklar (Mann-Whitney U testi)

Değişken	Grup	N	ORTS	U Değeri	Z Değeri	p-değeri
IL-6 (ng/L)	Ns	18	23,83	66,000	3,037	0,002**
	Vv	18	13,17			
IL-10 (pg/ml)	Ns	18	15,50	108,000	1,708	0,088
	Vv	18	21,50			
IL-1Beta (pg/L)	Ns	18	23,50	72,000	2,848	0,004**
	Vv	18	13,50			

N: denek sayısı ORTS: ortalama sıra p-değeri:0.05

4.4. Deney alt gruplarının ELİSA sonuçlarının kendi arasında karşılaştırılması

Deney grupları kendi alt grupları arasında IL-1 β , IL-6 ve IL-10 değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Sh ve Ns gruplarında IL-1 β , IL-6 ve IL-10 açısından alt gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. ($p < 0.05$) Vv grubunda alt gruplar arasında IL-1 β ve IL-6 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. ($p < 0.05$) IL-10 için anlamlı farklılık görülmemektedir. ($p = 0.846$)

Tablo 4.8. Sham, *Nigella sativa* ve *Vitis vinifera* gruplarının haftalık istatistiksel analizleri (Friedman Test)

Grup	Sitokin	Zaman	ORT	SS	OS	Test İstatistiği	p-değeri
Sh	IL-6 (ng/L)	7.gün	12,45	4,40	3,00	Chi-Square = 9,333	0,009**
		14.gün	3,29	0,23	1,67		
		21.gün	2,96	0,30	1,33		
Sh	IL-10 (pg/ml)	7.gün	9,55	3,71	2,00	Chi-Square = 12	0,002**
		14.gün	4,05	3,17	1,00		
		21.gün	19,99	4,01	3,00		
Sh	IL-1Beta (pg/L)	7.gün	991,19	155,23	3,00	Chi-Square = 9,333	0,009**
		14.gün	673,58	99,80	1,67		
		21.gün	649,33	59,11	1,33		
Ns	IL-6 (ng/L)	7.gün	5,60	1,85	3,00	Chi-Square = 12	0,002**
		14.gün	3,44	0,46	2,00		

Grup	Sitokin	Zaman	ORT	SS	OS	Testİstatistiği	p-değeri
		21.gün	2,84	0,15	1,00		
Ns	IL-10 (pg/ml)	7.gün	17,16	2,12	1,67		
		14.gün	21,49	1,04	2,83	Chi-Square = 6,333	0,042*
		21.gün	16,54	5,18	1,50		
Ns	IL-1Beta (pg/L)	7.gün	865,96	115,82	2,67	Chi-Square = 9,333	0,009**
		14.gün	742,22	55,81	2,33		
		21.gün	572,63	80,39	1,00		
Vv	IL-6 (ng/L)	7.gün	3,66	0,95	3,00		
		14.gün	2,94	0,44	2,00	Chi-Square = 12	0,002**
		21.gün	2,62	0,22	1,00		
Vv	IL-10 (pg/ml)	7.gün	12,09	2,83	2,00		
		14.gün	13,20	2,47	1,83	Chi-Square = 0,333	0,846
		21.gün	15,19	6,52	2,17		
Vv	IL-1Beta (pg/L)	7.gün	873,56	253,38	2,83		
		14.gün	657,65	101,05	2,00	Chi-Square = 8,333	0,016*
		21.gün	586,18	36,87	1,17		

N: Denek Sayısı ORT: Ortalama; SS: Standart Sapma OS: Ortalama Sıra p-değeri: 0,05

Sh grubu, ortalama sıralara bakıldığında 7.gün IL-6 seviyesi en yüksektir, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-6 seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Sh grubu, ortalama sıralara bakıldığında 14.gün IL-10 seviyesi en düşük, 21.gün en yüksektir. 7., 14.gün ve 21.gün IL-10 seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Sh grubu, ortalama sıralara bakıldığında 7.gün IL-1β seviyesi en yüksek, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-1β seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Ns grubu, ortalama sıralara bakıldığında 7.gün IL-6 seviyesi en yüksektir, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-6 seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Ns grubu, ortalama sıralara bakıldığında 14.gün IL-10 seviyesi en yüksektir, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-10 seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

Ns grubu, ortalama sıralara bakıldığında 7.gün IL-1 β seviyesi en yüksek, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-1 β seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0.05$)

Vv grubu, ortalama sıralara bakıldığında 7.gün IL-6 seviyesi en yüksektir, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-6 seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0.05$)

Vv grubu, ortalama sıralara bakıldığında 21.gün IL-10 seviyesi en yüksektir. Ancak 7., 14.gün ve 21.gün IL-10 seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0.05$)

Vv grubu, ortalama sıralara bakıldığında 7.gün IL-1 β seviyesi en yüksek, 21.gün en düşüktür. 7., 14.gün ve 21.gün IL-1 β seviyeleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0.05$)

4.5. Deney alt gruplarının ELİSA sonuçlarının karşılıklı karşılaştırılması

7.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-6 seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu, Vv grubu ile Sh grubu ve Vv ile Ns grupları arasındaki farklılıklar anlamlıdır. ($p<0.05$) Vv ve Ns gruplarında bu sonuçlar Sh grubuna göre daha düşüktür. Vv grubu ise Ns grubundan daha düşüktür.

14.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-6 seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. ($p=0,345$) Vv grubu ile Sh grubu ve Vv ile Ns grupları arasındaki farklılıklar anlamlıdır ($p<0.05$). Vv grubu IL-6 seviyeleri Sh ve Ns gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşüktür. ($p<0.05$)

21.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-6 seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. ($p=0,600$) Vv grubu ile Sh grubu ve Vv ile Ns grupları arasındaki farklılıklar anlamlıdır ($p<0.05$). Vv grubu IL-6 seviyeleri Sh ve Ns gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşüktür.

Tablo 4.9. Alt gruplar arası IL-6 seviyeleri arasındaki karşılaştırmaları (Wilcoxon Testi)

Gün	Grup1& Grup2	N	ORT 1	ORT 2	Z	p (2-tailed)
7.gün	Ns & Sh	6	5,60	12,45	2,201	0,028*
	Vv & Sh	6	3,66	12,45	2,201	0,028*
	Vv & Ns	6	3,66	5,60	2,201	0,028*
14.gün	Ns & Sh	6	3,44	3,29	0,943	0,345
	Vv & Sh	6	2,94	3,29	1,992	0,046*
	Vv & Ns	6	2,94	3,44	2,201	0,028*
21.gün	Ns & Sh	6	2,84	2,96	0,524	0,600
	Vv & Sh	6	2,62	2,96	2,201	0,028*
	Vv & Ns	6	2,62	2,84	2,201	0,028*

N: Denek Sayısı Ort: ortalama p- değeri: 0,05

7.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-10 seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu ve Vv ile Ns grupları arasındaki farklılıklar anlamlıdır. ($p<0,05$) Vv ve Sh gruplarında bu sonuçlar arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0,116$). Ns grubu Sh grubu ile Vv grubuna göre daha yüksek IL-10 seviyelerine sahiptir.

14.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-10 seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu, Vv grubu ile Sh grubu ve Vv ile Ns grupları arasındaki farklılıklar anlamlıdır. ($p<0,05$) Ns grubu Sh grubu ile Vv grubundan daha yüksek IL-10 seviyeleri görülmüştür. Vv grubu ise Sh grubundan daha yüksek IL-10 seviyesine sahiptir.

21.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-10 seviyeleri tüm gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0,05$)

Tablo 4.10. Alt gruplar arası IL-10 seviyeleri arasındaki karşılaştırmaları (Wilcoxon Testi)

Gün	Grup1& Grup2	N	ORT 1	ORT 2	Z	p (2-tailed)
7.gün	Ns & Sh	6	17,16	9,55	-2,201	0,028*
	Vv & Sh	6	12,09	9,55	-1,572	0,116
	Vv & Ns	6	12,09	17,16	-2,201	0,028*
14.gün	Ns & Sh	6	21,49	4,05	-2,201	0,028*
	Vv & Sh	6	13,20	4,05	-2,201	0,028*
	Vv & Ns	6	13,20	21,49	-2,201	0,028*
21.gün	Ns & Sh	6	16,54	19,99	-1,572	0,116
	Vv & Sh	6	15,19	19,99	-1,572	0,116
	Vv & Ns	6	15,19	16,54	-0,524	0,600

N: Denek Sayısı Ort: ortalama p- değeri: 0,05

7.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-1 β seviyeleri gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir. (p>0,05)

14.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-1 β seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu ve Ns grubu ile Vv grubu arasındaki farklılık anlamlıdır. (p<0,05) Vv grubu ile Sh grubu arasındaki farklılık anlamlı değildir (p>0,05). Ns grubu Sh grubuna ve Vv grubuna göre L-1 β seviyeleri daha yüksektir.

21.gün alınan örnekler ile yapılan ELİSA testi sonuçlarında IL-1 β seviyeleri Ns grubu ile Sh grubu arasında fark ortalama değerler arasında düşük görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildir(p>0,05). Vv grubu ile Sh grubu arasındaki farklılık anlamlıdır (p<0,05). Vv grubu IL-1 β seviyeleri Sh grubuna göre daha düşüktür. Ns grubu ile Vv grubu arasındaki farklılık anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.11. Alt gruplar arası IL-1 β seviyeleri arasındaki karşılaştırmaları (Wilcoxon Testi)

Gün	Grup1& Grup2	N	ORT 1	ORT 2	Z	p (2-tailed)
7.gün	Ns&Sh	6	865,96	991,19	-1,572	0,116
	Vv&Sh	6	873,56	991,19	-0,943	0,345
	Vv&Ns	6	873,56	865,96	-0,105	0,917
14.gün	Ns&Sh	6	742,22	673,58	-2,201	0,028*
	Vv&Sh	6	657,65	673,58	-0,734	0,463
	Vv&Ns	6	657,65	742,22	-1,992	0,046*
21.gün	Ns&Sh	6	572,63	649,33	-1,782	0,075
	Vv&Sh	6	586,18	649,33	-1,992	0,046*
	Vv&Ns	6	586,18	572,63	-0,314	0,753

N: Denek Sayısı Ort: ortalama p- değeri: 0,05

4.6. Histopatolojik İnceleme Sonucundaki Bulgular

Kontrol ve deney gruplarında yara bölgesinden 7.,14. ve 21. günlerde tamamlandıktan sonra alınan doku örnekleri Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalında rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Dokulardan elde edilen kesitler üzerindeki bütün histopatolojik incelemeler Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında bulunan Carl Zeiss marka Axiocam ERc5 model dijital kamera ataçmanlı mikroskop ile yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede intraepitelyal ülser, reepitelizasyon, fibroblast proliferasyonu, inflamasyon, vaskülarizasyon, bağ dokuda ödem, fibrozis ve bağ dokuda mast hücre yoğunluğu bulguları dikkate alındı. Her bir parametre 0=Yok, 1=Az, 2=Orta ve 3=Çok olmak üzere 0 ile 3 arasında skorlandırıldı [281].

Tüm parametrelerde Sham, Çörekotu ve Üzüm gruplarında Kontrol grubuna göre anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bazı durumlarda (fibrozis ve mast hücre yoğunluğu) gruplar arasında da anlamlı farklılıklar vardır. Bu sonuçlar, Sham, Çörekotu ve Üzüm uygulamalarının vaskülarizasyon, bağ doku ödemi, fibrozis ve mast hücre yoğunluğunu artırdığını göstermektedir.

4.7. Kontrol ve deney gruplarının histopatolojik bulguları

Kontrol grubundan elde edilen histopatolojik bulguların deney gruplarıyla karşılaştırması yapılmıştır. Deney grupları arasında ise anlamlı farklılıklar bulunmaktadır.

Tablo 4.12. Kontrol grubu ve deney gruplarının histopatolojik verilerin karşılaştırılması (anova-tukey)

Parametre	Grup	N	ORT	SS	F	p-değeri	Anlamlı Farklılık Gösteren Gruplar
İntraepitelyal Ülser	Kontrol	6	0.16	0.40			
	Sh	18	1.27	1.12			Sh>Kt 0.013*
	Ns	18	0.55	0.51	6.312	0.001*	Sh>Ns 0.025*
	Vv	18	0.33	0.48			Sh>Vv 0.002*
	Toplam	60	0.66	0.83			
Reepitelizasyon	Kontrol	6	0.66	0.51	17.818	0.000*	Sh>Kt 0.030*

Parametre	Grup	N	ORT	SS	F	p-değeri	Anlamlı Farklılık Gösteren Gruplar
	Sh	18	1.61	0.97			Ns>Kt 0.000*
	Ns	18	2.50	0.61			Vv>Kt 0.000*
	Vv	18	2.72	0.46			Sh>Ns 0.002*
	Toplam	60	2.11	0.95			Vv>Sh 0.000*
Fibroblast Proliferasyonu	Kontrol	6	0.33	0.51			
	Sh	18	2.50	0.61			Sh>Kt 0.000*
	Ns	18	2.38	0.69	15.848	0.000*	Vv>Kt 0.000*
	Vv	18	2.22	0.80			Ns>Kt 0.000*
	Toplam	60	2.16	0.92			
İnflamasyon	Kontrol	6	0.33	0.51			Sh>Kt 0.000*
	Sh	18	2.50	0.51			Ns>Kt 0.000*
	Ns	18	2.16	0.61	21.954	0.000*	Vv>Kt 0.000*
	Vv	18	1.83	0.61			Sh>Ns 0.006*
	Toplam	60	1.98	0.83			Sh>Vv 0.006*
Vaskülarizasyon	Kontrol	6	1,00	0,00			Sh>Kt 0,014*
	Sh	18	1,83	0,79			Ns>Kt 0,001*
	NS	18	2,11	0,47	16,186	0,000*	Vv>Kt 0,000*
	Vv	18	2,72	0,46			Vv>Sh 0,000*
	Toplam	60	2,10	0,75			
BağDoku Ödemi	Kontrol	6	0,67	0,52	12,226	0,000*	Sh>Kt 0,000*

Parametre	Grup	N	ORT	SS	F	p-değeri	Anlamlı Farklılık Gösteren Gruplar
	Sh	18	2,44	0,70			Ns>Kt 0,000*
	Ns	18	2,44	0,51			Vv>Kt 0,000*
	Vv	18	2,06	0,80			
	Toplam	60	2,15	0,84			
Fibrozis	Kontrol	6	0,50	0,55			Sh>Kt 0,000*
	Sh	18	2,39	0,78			Ns>Kt 0,000*
	Ns	18	2,67	0,49	18,288	0,000*	Vv>Kt 0,000*
	Vv	18	2,06	0,64			Ns>Sh 0,028*
	Toplam	60	2,18	0,87			
MastHücre Yoğunluğu	Kontrol	6	0,33	0,52			Sh>Kt 0,000*
	Sh	18	2,67	0,49			Ns>Kt 0,000*
	Ns	18	2,11	0,58	26,897	0,000*	Vv>Kt 0,000*
	Vv	18	1,56	0,70			Sh>Vv 0,000*
	Toplam	60	1,93	0,90			

N: Denek Sayısı Ort: ortalama SS:standart sapma p-değeri=0,05

İntra epitelya ülserasyon, kontrol grubunda en düşük değere sahip olmasının yanı sıra Sh grubu, Ns ve Vv grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Sh deney grubu, Ns ve Vv grubuna göre daha yüksek intra epitelyal ülserasyon göstermiştir ($p<0,05$).

Reepitelizasyon, kontrol grubuna göre deney gruplarında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p<0,05$). Deney gruplarında reepitelizasyon kontrol gruplarına göre daha yüksektir. Deney grupları arasında ise Ns ve Vv grupları istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,05$). Ns ve Vv grupları Sh grubuna göre reepitelizasyon yüksektir.

Fibroblast proliferasyonu, Sh, Ns ve Vv gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Deney grupları kontrol grubuna

göre daha yüksek oranda fibroblast proliferasyonu göstermiştir. Deney grupları arasında bu farklılık anlamlı değildir ($p>0,05$).

İnflamasyon, Sh, Ns ve Vv gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Deney grupları kontrol grubuna göre daha yüksek oranda inflamasyon göstermiştir. Deney grupları arasında Sh grubu Ns ve Vv gruplarına göre inflamasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ve yüksektir ($p<0,05$). Ortalama değerler arasında inflamasyon Vv grubunda en düşüktür.

Vaskülarizasyon, Sh, Ns ve Vv gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Deney grupları arasında Vv grubu ve Sh grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ve yüksektir ($p<0,05$).

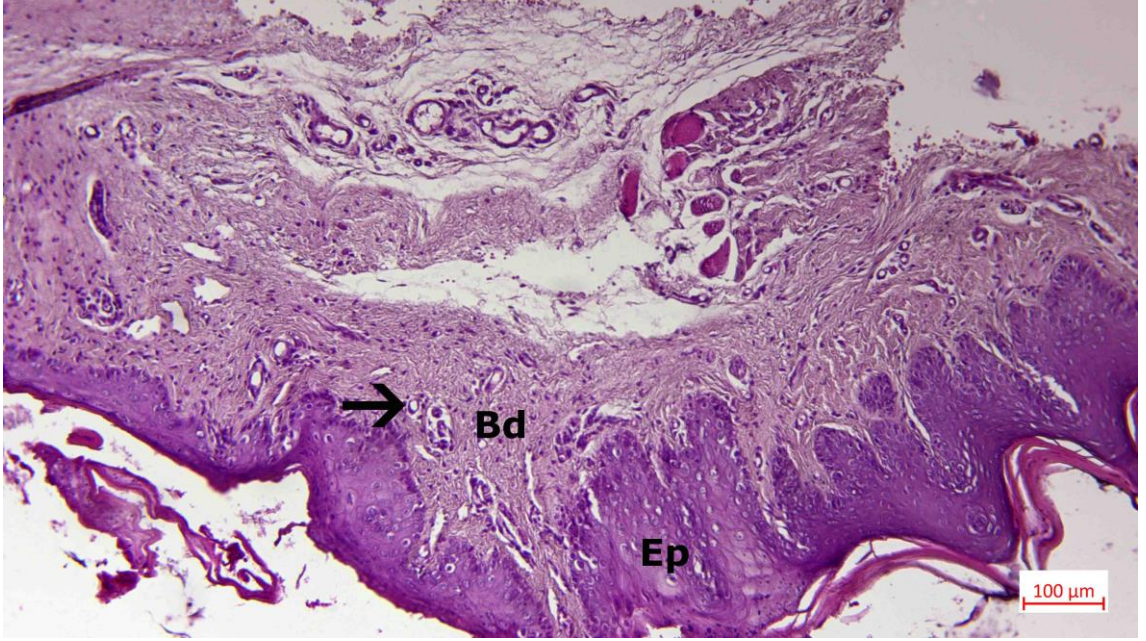
Bağ doku ödemi, deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Deney gruplarında bağ doku ödemi yüksektir. Deney grupları arasında bu fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Fibrozis, deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Deney gruplarında fibrozis yüksektir. Deney grupları arasında Ns grubu ile Sh grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ns grubu Sh grubuna göre fibrozis yüksektir.

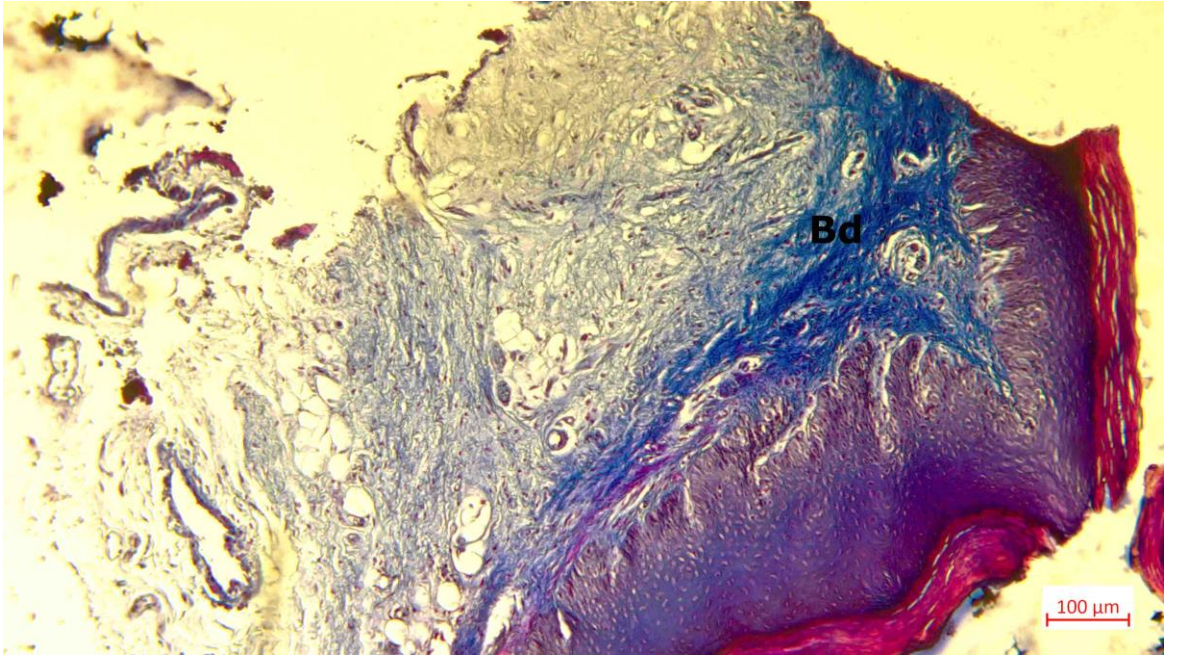
Mast hücre yoğunluğu, deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Deney gruplarında mast hücre yoğunluğu yüksektir. Deney grupları arasında Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sh grubu Vv grubuna göre mast hücre yoğunluğu daha yüksektir.

4.8. Kontrol grubuna ait histopatolojik değerlendirme

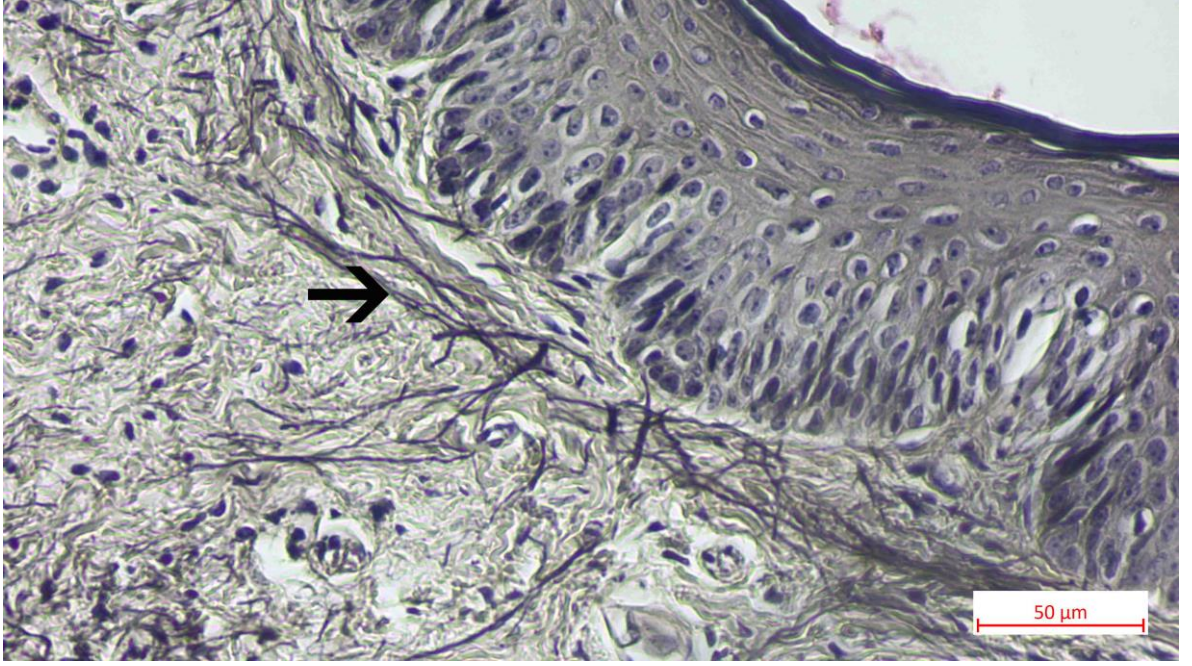
Normal doku yapılanması mevcuttur. Epitelde ve altındaki bağ doku alanında herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Epitel keratinize çok katlı yassı epitel, bağ doku sıkı bağ doku şeklinde gözlendi (Görsel 1). Kollajen ve elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 2,3). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğu normaldi (Görsel 4). Herhangi bir lezyon, fibrozis, hemoraji ve inflamasyon bulgularına rastlanmadı.



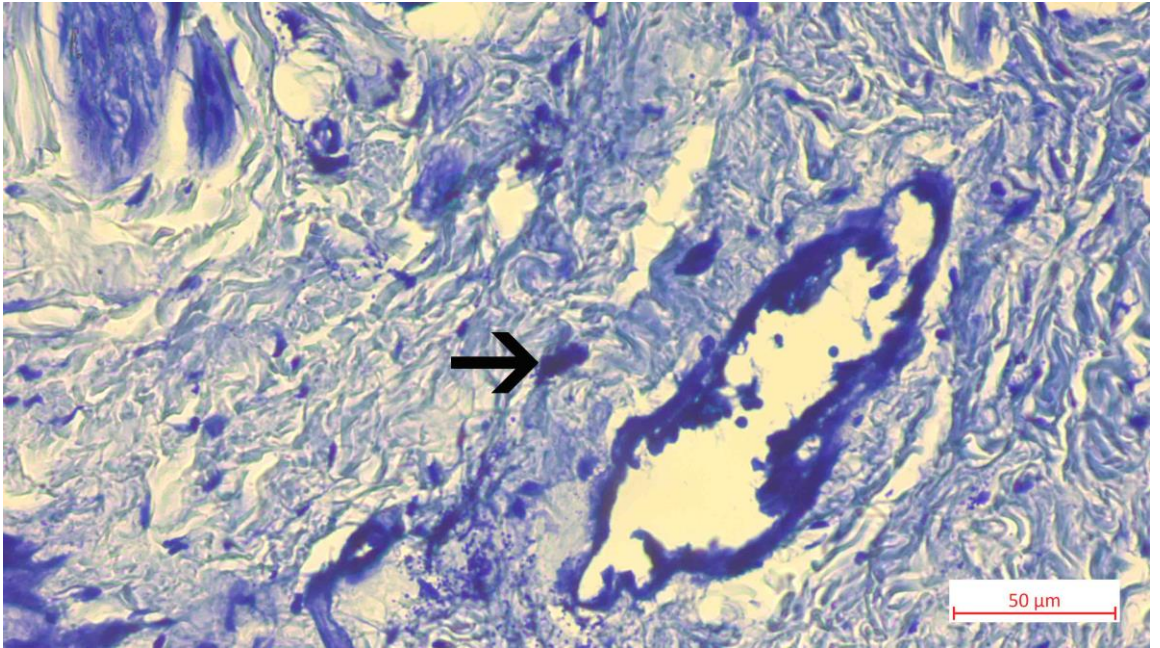
Görsel 4.1 Kontrol grubuna ait palatinal mukoza epitel ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok:** Kapiller, **Ep:** Epitel, **Bd:** Bağ doku.



Görsel 4.2. Kontrol grubuna ait bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Bd;** Sıkı bağ doku.



Görsel 4.3. Kontrol grubuna ait bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok;** elastik lif.



Görsel 4.4. Kontrol grubuna ait bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok;** mast hücresi.

4.9. Deney grupları arasında 7.gün histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Intraepitelyal ülserasyon, 7. gün alınan doku örneklerinde Sh grubu Vv ve Ns gruplarına göre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sh grubunda intraepitelyal ülserasyon diğer deney gruplarına göre yüksektir. Vv grubuyla Ns grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji İntraepitelyal Ülser skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns	Vv
İntraepitelyal Ülser	0	S	5	0	2	5
		%	83,3%	0,0%	33,3%	83,3%
	1	S	1	1	4	1
		%	16,7%	16,7%	66,7%	16,7%
	2	S	0	1	0	0
		%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%
	3	S	0	4	0	0
		%	0,0%	66,7%	0,0%	0,0%
	Toplam		S	6	6	6

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
İntraepitelyal Ülser	Sh&Ns	2,50	0,67	1,83	0,75	5,966	0,002*
	Sh&Vv	2,50	0,17	2,33	1,21	4,719	0,005*
	Ns&Vv	0,67	0,17	0,50	0,84	1,464	0,203

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Reepitelizasyon, 7. gün alınan doku örneklerinde Sh grubu Vv ve Ns gruplarına göre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sh grubunda reepitelizasyon diğer deney gruplarına göre yüksektir. Vv grubuyla Ns grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.14. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji reepitelizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns
Reepitelizasyon	0	S	2	3	0
		%	33,3%	50%	0%
	1	S	4	3	1
		%	66,7%	50%	16,7%
	2	S	0	0	2
		%	0,0%	%	33,3%
	3	S	0	0	3
		%	0,0%	0%	50%
	Toplam		S	6	6

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Reepitelizasyon	Sh&Ns	0,50	2,33	-1,83	1,17	3,841	0,012*
	Sh&Vv	0,50	2,67	-2,17	0,75	7,050	0,001*
	Ns&Vv	2,33	2,67	0,33	0,52	1,581	0,175

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Fibroblast proliferasyonu, 7. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.15. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji fibroblast proliferasyonu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns
Fibroblast proliferasyonu	0	S	4	0	0
		%	66,7%	0,0%	0,0%
	1	S	2	1	0
		%	33,3%	16,7%	0,0%
	2	S	0	2	2
		%	0,0 %	33,3%	33,3%
	3	S	0	3	4
		%	0,0 %	50,0%	66,7%
Toplam		S	S	6	6
			S	100,0%	100,0 %

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Fibroblast proliferasyonu	Sh&Ns	2,33	2,67	-0,33	0,52	-1,581	0,175
	Sh&Vv	2,33	2,50	-0,17	1,17	-0,349	0,741
	Ns&Vv	2,67	2,50	0,17	0,98	0,415	0,695

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

İnflamasyon, 7. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$). Vv grubu ortalama değerleri diğer gruplara göre daha düşüktür.

Tablo 4.16. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji inflamasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

		Kontrol	Sh	Ns	Vv
İnflamasyon	0	S	4	0	0
		%	66,7%	0,0%	0,0%
	1	S	2	0	0
		%	33,3%	0,0%	0,0%
	2	S	0	3	5
		%	0,0%	50,0%	83,3%
	3	S	0	3	1
		%	0,0%	50,0%	16,7%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
İnflamasyon	Sh&Ns	2,50	2,50	0,00	0,63	0,000	1,000
	Sh&Vv	2,50	2,17	0,33	0,82	1,000	0,363
	Ns&Vv	2,50	2,17	0,33	0,82	1,000	0,363

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Vaskülarizasyon, 7. gün alınan doku örneklerinde Sh grubu ile Ns grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Vv grubu, Sh grubu ve Ns grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Vv grubunda vaskülarizasyon daha yüksektir.

Tablo 4.17. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji vaskülarizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns	Vv
Vaskülarizasyon	0	S	0	1	0	0
		%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%
	1	S	6	3	0	1
		%	100,0%	50,0%	0,0%	16,7%
	2	S	0	2	2	3
		%	0,0%	33,3%	33,3%	50,0%
	3	S	0	0	4	2
		%	0,0%	0,0%	66,7%	33,3%
Toplam		S	6	6	6	
			100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Vaskülarizasyon	Sh& Ns	1,17	1,83	0,67	1,03	1,581	0,175
	Sh& Vv	1,17	2,67	1,50	1,05	-3,503	0,017*
	Ns& Vv	1,83	2,67	0,83	0,41	5,000	0,004*

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Bağ doku ödemi, 7. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.18. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji bağ doku ödemi skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns	Vv
Bağ Doku Ödemi	0	S	2	0	0	0
		%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	4	2	0	0
		%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%
	2	S	0	1	2	3
		%	0,0%	16,7%	33,3%	50,0%
	3	S	0	3	4	3
		%	0,0%	50,0%	66,7%	50,0%
	Toplam	S	6	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Bağ Doku Ödemi	Sh& Ns	2.17	2.67	0.50	1.05	1.168	0.296
	Sh& Vv	2.17	2.50	-0.33	1.03	0.791	0.465
	Ns& Vv	2.67	2.50	0.17	0.75	0.542	0.611

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Fibrozis, 7. gün alınan doku örneklerinde Sh ve Ns grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Ns grubunda fibrozis yüksektir. Sh ve Vv ile Vv ile Ns grupları arasında anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.19. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji fibrozis skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns	Vv
Fibrozis	0	S	3	0	0	0
		%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	3	2	0	0
		%	50,0%	33,3%	0,0%	0,0%
	2	S	0	2	0	3
		%	0,0%	33,3%	0,0%	50,0%
	3	S	0	2	6	3
		%	0,0%	33,3%	100,0%	50,0%
Toplam		S	6	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Fibrozis	Sh & Ns	2,00	3,00	1,00	0,89	-2,739	0,041
	Sh & Vv	2,00	2,50	0,50	1,38	-0,889	0,415
	Ns & Vv	3,00	2,50	0,50	0,55	2,236	0,076

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Mast hücre yoğunluğu 7. gün alınan doku örneklerinde Sh ve Vv grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). Vv grubunda mast hücre yoğunluğu düşüktür. Sh ve Ns grupları arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0,05$). Vv ile Ns grupları arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0,05$). Ns gruplarında mast hücre yoğunluğu ortalaması düşük bulunmuştur.

Tablo 4.20. 0.gün kontrol grubu ve 7.gün deney grupları histopatoloji mast hücre yoğunluğu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Kontrol	Sh	Ns	Vv
Mast hücre yoğunluğu	0	S	4	0	0	0
		%	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	2	0	0	0
		%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%
	2	S	0	2	3	6
		%	0,0%	33,3%	50,0%	100,0%
	3	S	0	4	3	0
		%	0,0%	66,7%	50,0%	0,0%

Toplam	S	6	6	6	6
		100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Mast Hücre Yoğunluğu	Sh&Ns	2.67	2.50	0.17	0.55	0.707	0.510
	Sh&Vv	2.67	2.00	0.67	0.52	3.000	0.030*
	Ns&Vv	2.50	2.00	0.50	0.55	2.236	0.076

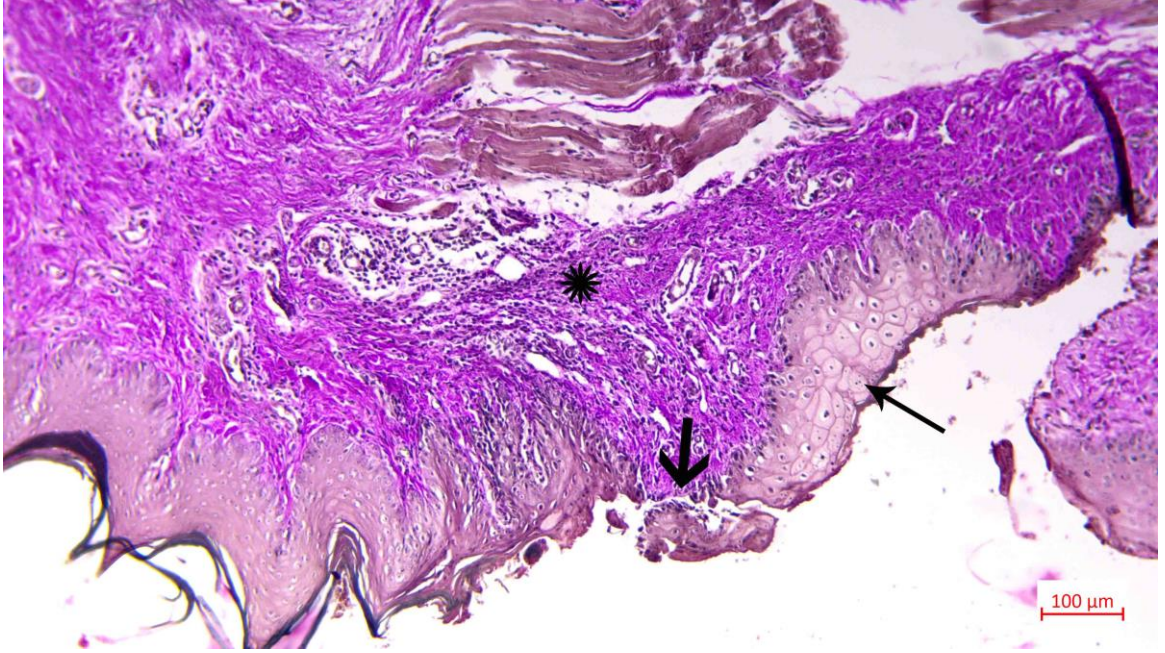
OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

4.10. Deney gruplarına ait 7.gün histopatolojik değerlendirme

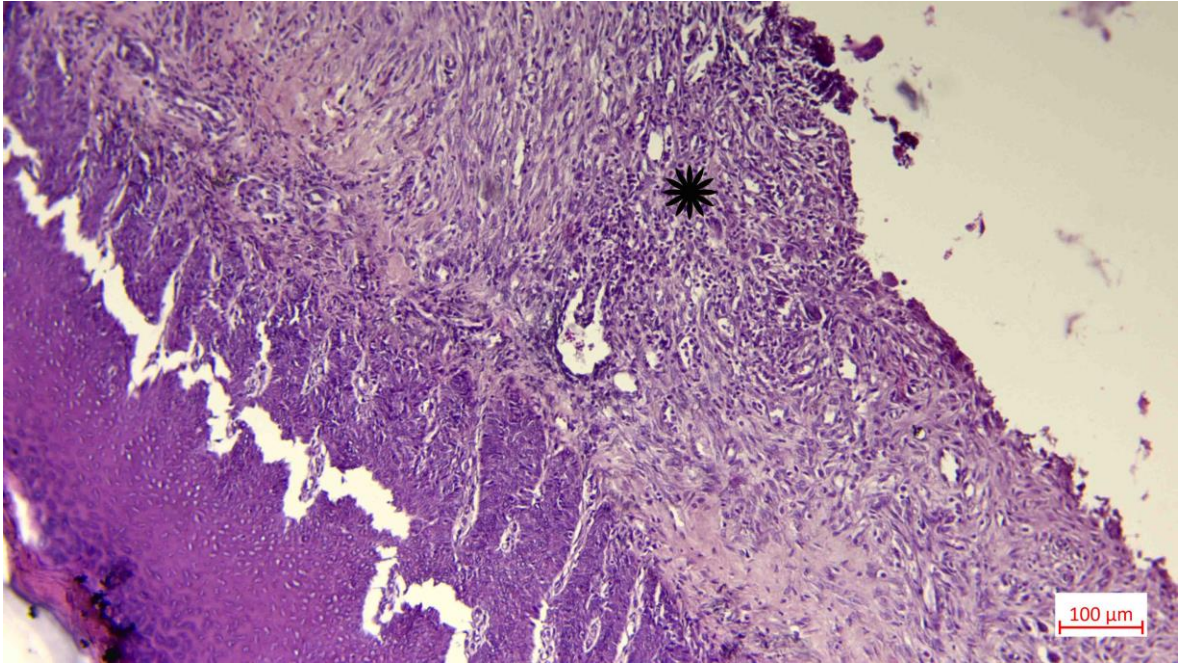
Sham grubu Epitel doku alanında epitelyal ülser ve intraepitelyal lezyon bulgularına rastlandı (Görsel 5). Ayrıca bağ doku alanında inflamasyon ve ödem bulguları gözlemlendi (Görsel 5,8). Kollajen ve elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 10). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 13).

Nigella sativa grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun olduğu gözlemlendi (Görsel 6). Bağ dokuda fibroblast proliferasyonu tespit edildi (Görsel 16). Ayrıca Bağ doku alanında inflamasyon ve fibrozis bulgularına rastlandı (Görsel 6,17). Ayrıca Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 11). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 14).

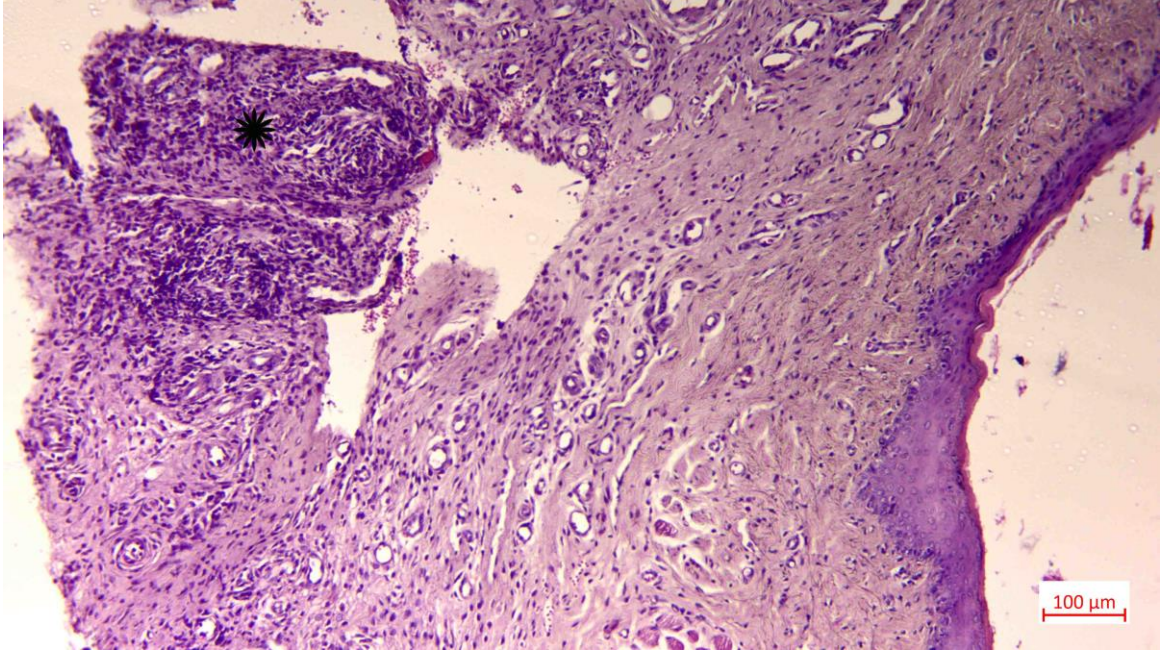
Vitis vinifera grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun olduğu gözlemlendi (Görsel 7). Bağ doku alanında inflamasyon ve vaskülarizasyon bulgularına rastlandı (Görsel 7,18). Ayrıca bağ dokuda ödem tespit edildi (Görsel 9). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 12). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 15).



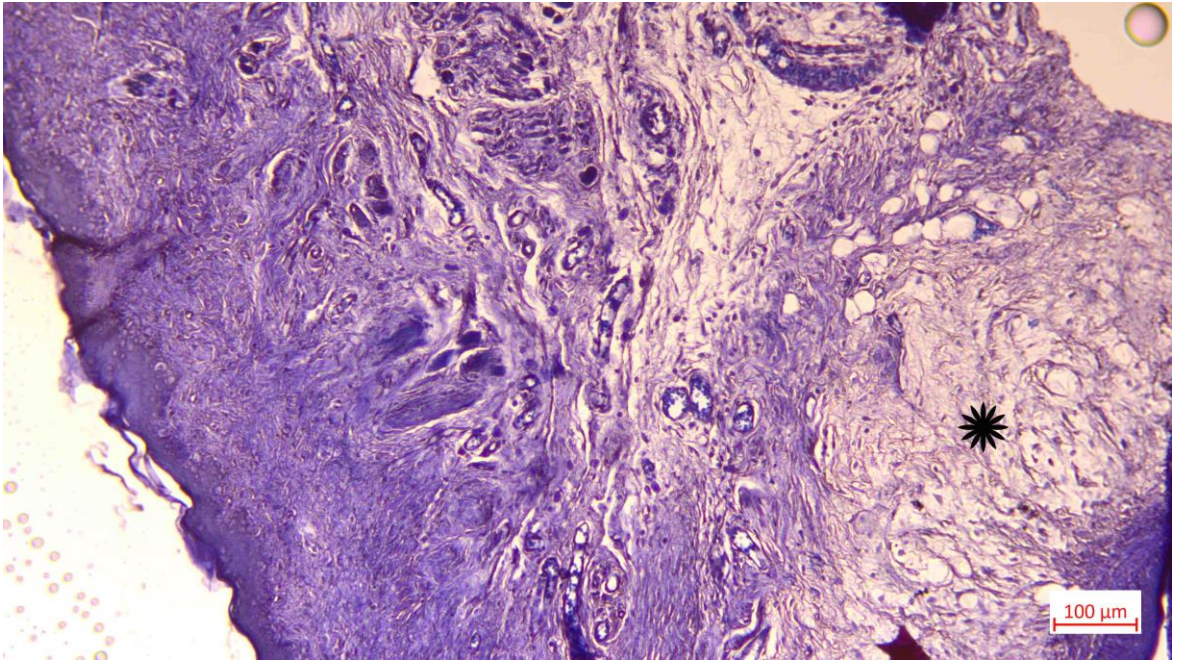
Görsel 4.5. Sham grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Kalın ok;** epitelyal ülser, **Yıldız;** İnflamasyon, **İnce ok;** Squamöz intraepitelyal lezyon.



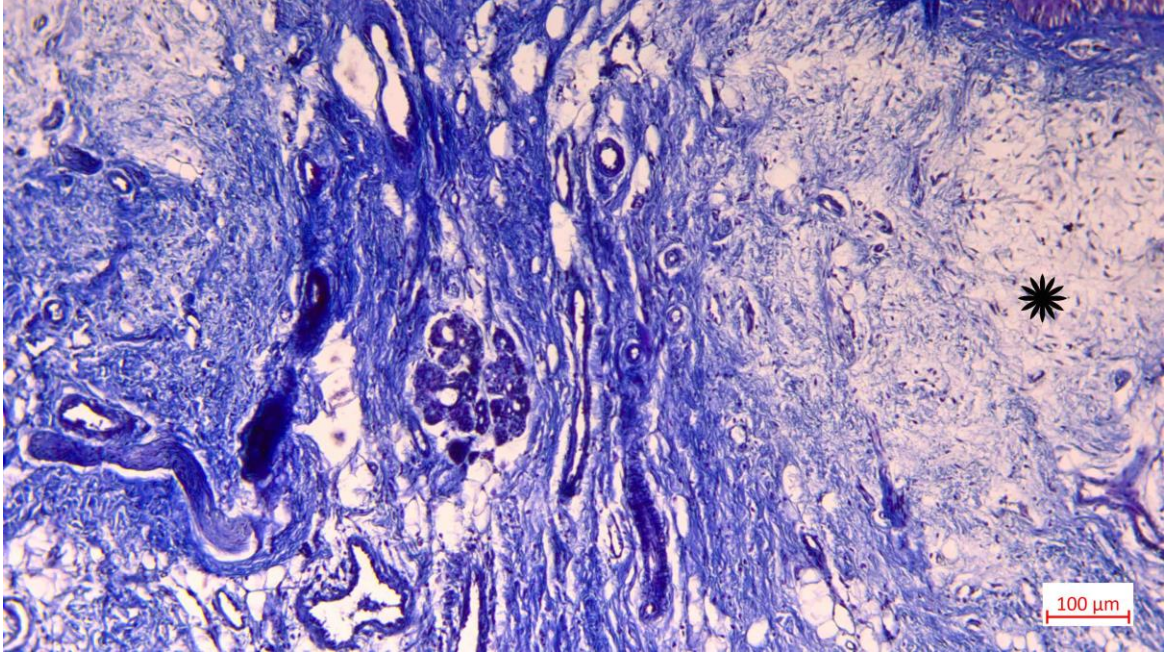
Görsel 4.6. Nigella sativa grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız;** İnflamasyon.



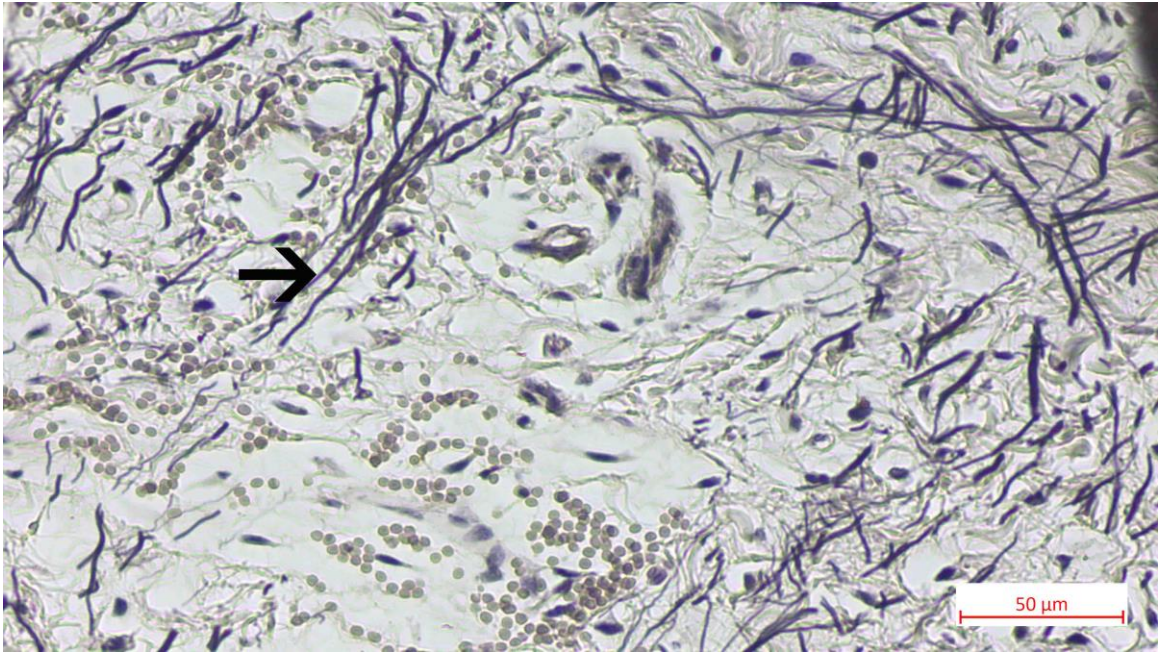
Görsel 4.7. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız;** İnflamasyon



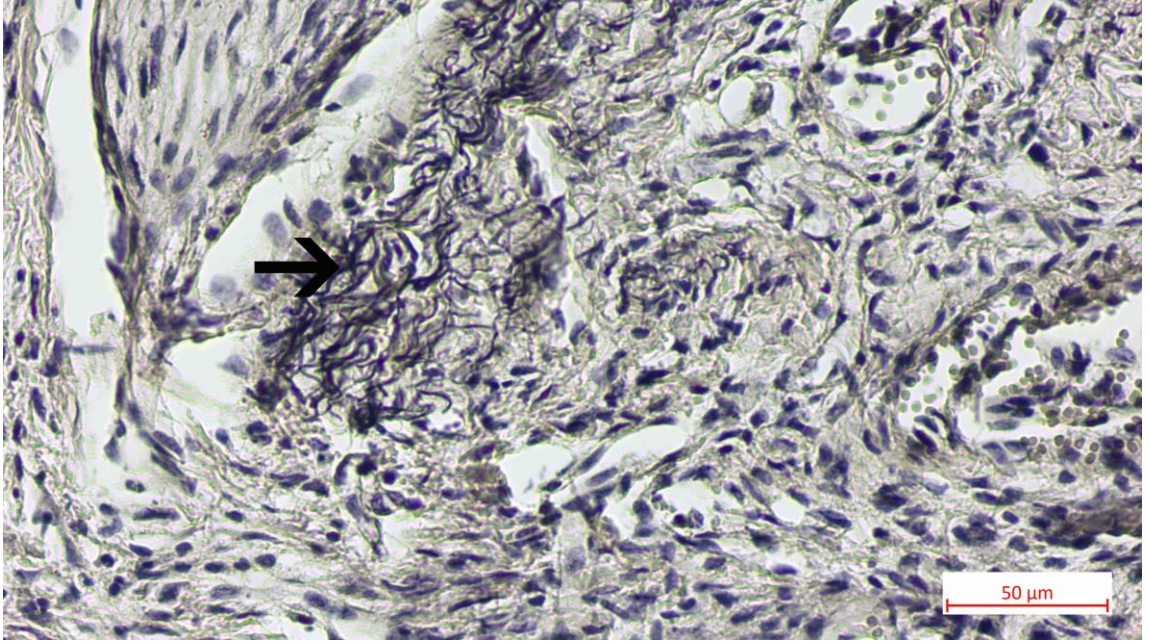
Görsel 4.8. Sham grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız;** bağ dokusunda ödem



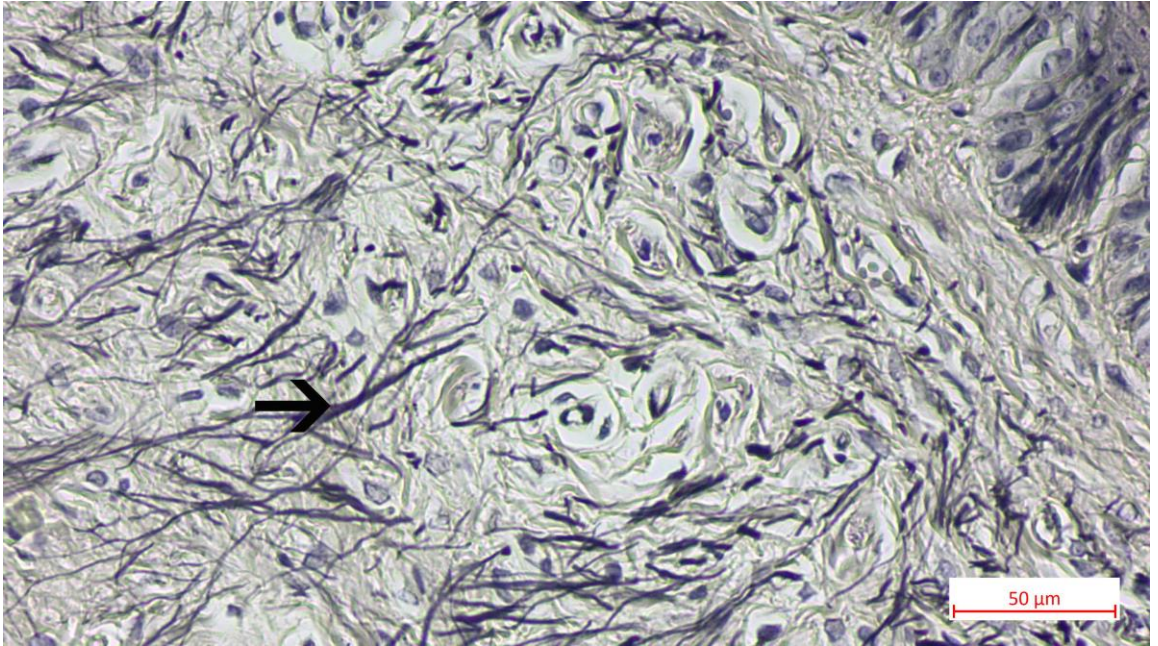
Görsel 4.9. Vitis vinifera grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız**; bağ doku ödemi



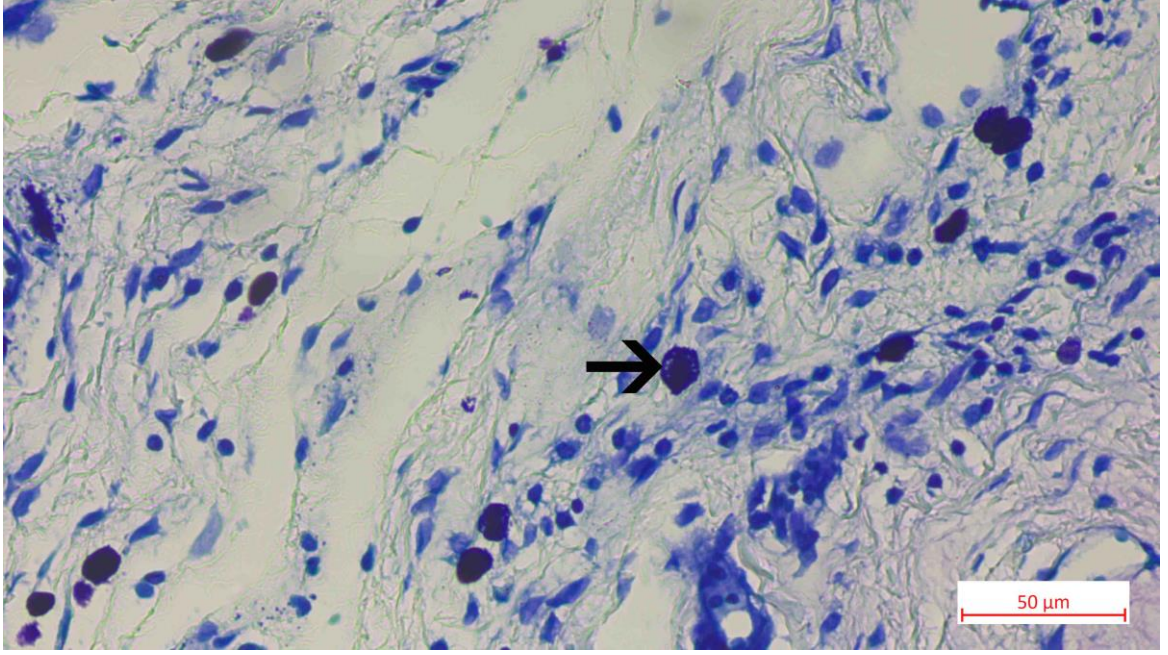
Görsel 4.10. Sham grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



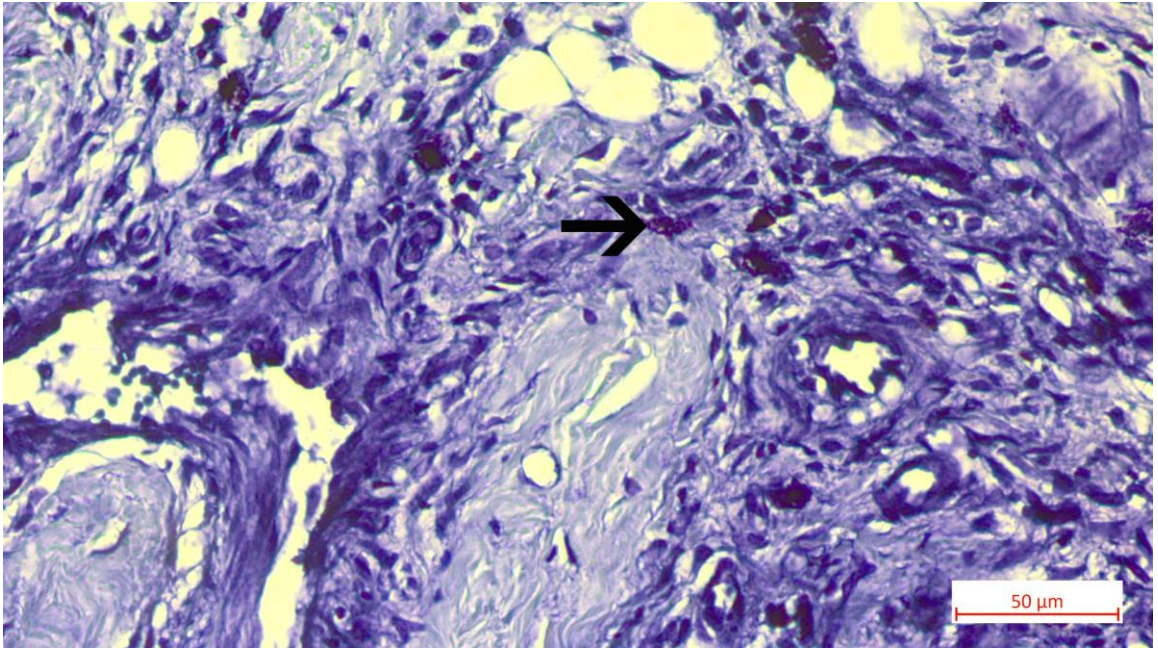
Görsel 4.11. *Nigella sativa* grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



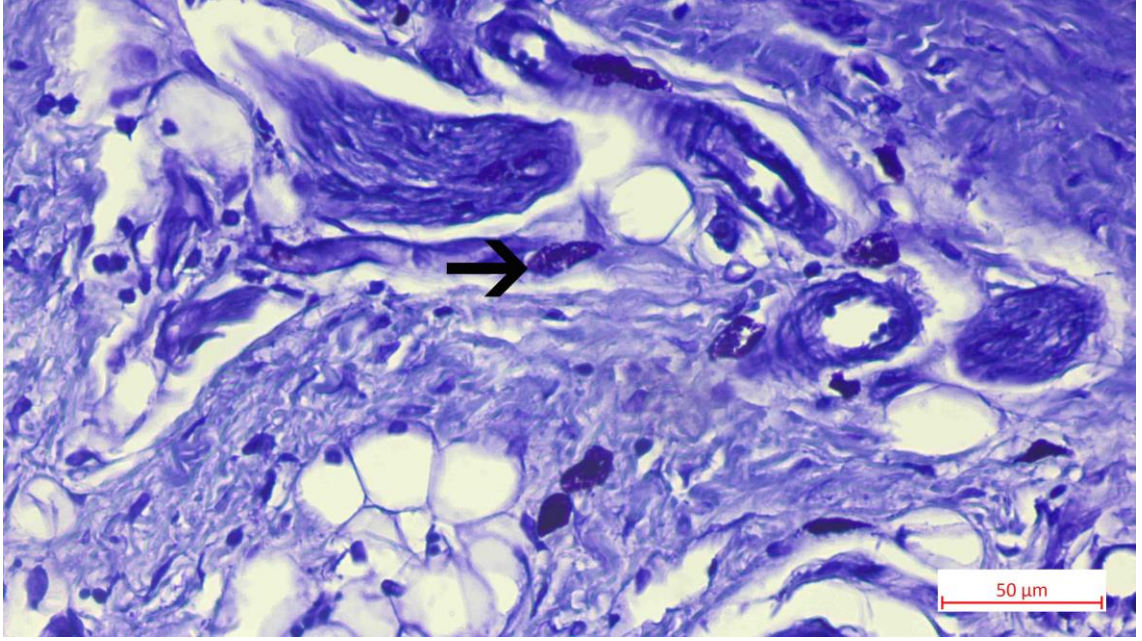
Görsel 4.12. *Vitis vinifera* grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



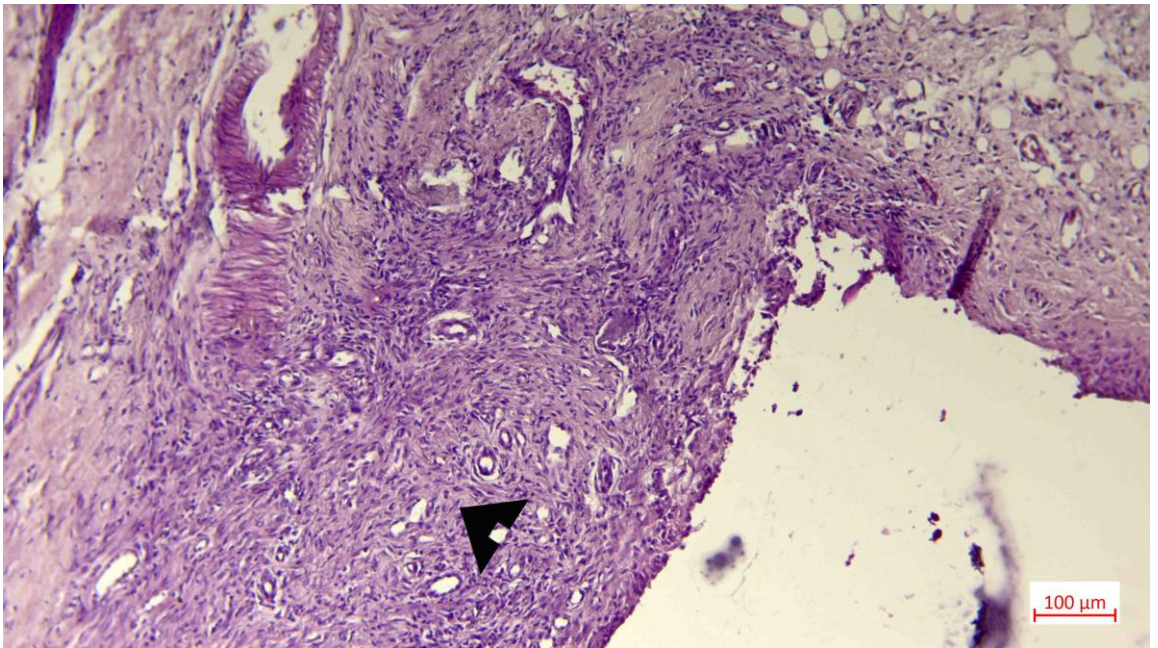
Görsel 4.13. Sham grubuna ait 7.gün ait bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; mast hücresi.



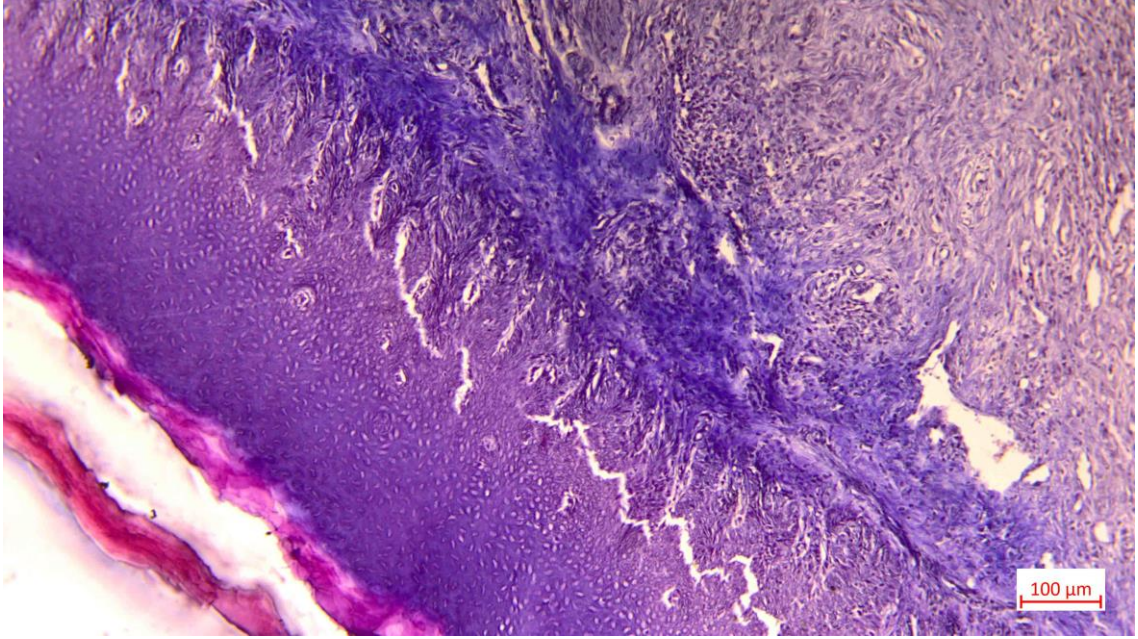
Görsel 4.14. Nigella sativa grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; mast hücresi.



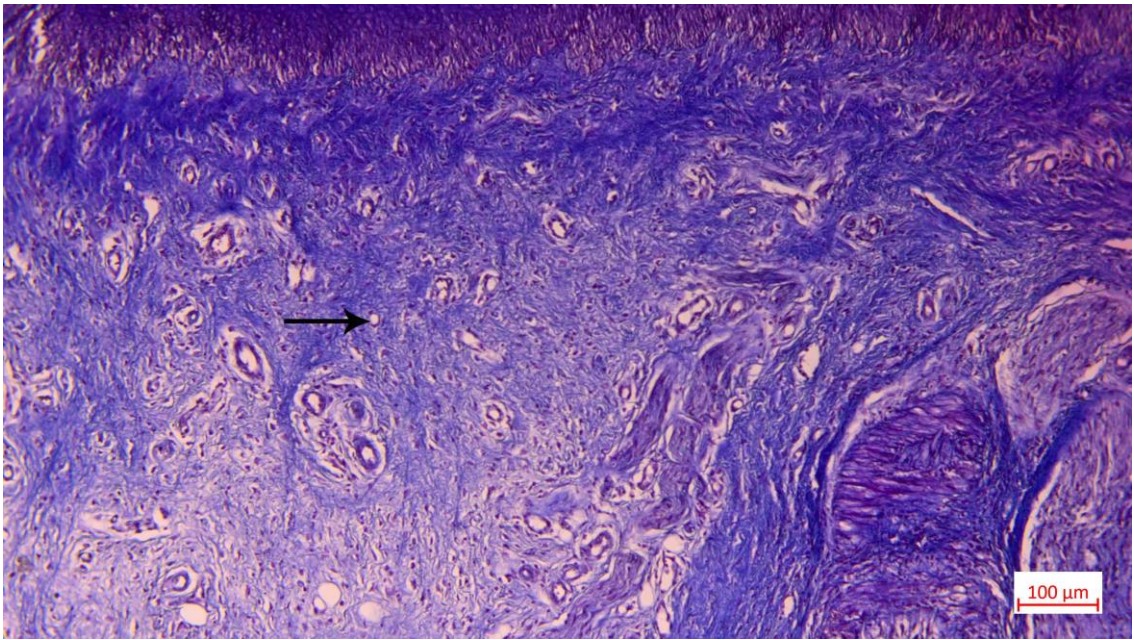
Görsel 4.15. *Vitis vinifera* grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; mast hücresi.



Görsel 4.16. *Nigella sativa* grubuna ait 7.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı**; fibroblast proliferasyonu.



Görsel 4.17. *Nigella sativa* grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). Fibrozis bulgusuna rastlandı.



Görsel 4.18. *Vitis vinifera* grubuna ait 7.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **İnce ok;** damar.

4.11. Deney grupları arasında 14.gün histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

İntraepitelyal ülserasyon, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.21. 14.gün deney grupları histopatoloji İntraepitelyal Ülser skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
İntraepitelyal Ülser	0	S	3	2	5
		%	50,0%	33,3%	83,3%
	1	S	3	4	1
		%	50,0%	66,7%	16,7%
	2	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	3	S	0	0	0
		%	0,0%	0%	0%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
İntraepitelyal Ülser	Sh&Ns	0,50	0,66	0,16	0,40	1,000	0,363
	Sh&Vv	0,50	0,17	0,33	0,82	1,000	0,363
	Ns&Vv	0,66	0,17	0,33	0,82	1,000	0,363

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Reepitelizasyon, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.22. 14.gün deney grupları histopatoloji reepitelizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Reepitelizasyon	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	3	5
		%	0%	0%	0%
	2	S	4	3	1
		%	66,7%	50,0%	16,7%
	3	S	2	3	5
		%	33,3%	50,0%	83,3%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Reepitelizasyon	Sh&Ns	2,33	2,50	-0,17	0,75	-0,542	0,611
	Sh&Vv	2,33	2,83	-0,50	0,55	-2,236	0,076
	Ns&Vv	2,50	2,83	-0,33	0,82	-1,000	0,363

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Fibroblast proliferasyonu, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.23. 14.gün deney grupları histopatoloji fibroblast proliferasyonu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Fibroblast Proliferasyonu	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	0	0
		%	0%	0%	83,3%
	2	S	2	2	1
		%	33,3%	33,3%	16,7%
	3	S	4	4	5
		%	66,7%	66,7%	83,3%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Fibroblast Proliferasyonu	Sh&Ns	2,67	2,67	0,00	0,89	0,000	1,000
	Sh&Vv	2,67	2,83	-0,17	0,75	-0,542	0,611
	Ns&Vv	2,67	2,83	-0,17	0,75	-0,542	0,611

OF: Ortalama Fark SS: Standart Sapma

İnflamasyon, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Vv grubunda inflamasyon düşüktür. Sh grubu ile Ns grubu arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ortalama değer olarak Ns grubu daha düşüktür. Ns grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.24. 14.gün deney grupları histopatoloji inflamasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
İnflamasyon	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	2	S	4	3	1
		%	66,7%	50,0%	16,7%
	3	S	2	3	5
		%	33,3%	50,0%	83,3%
Toplam		S	6	6	
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
İnflamasyon	Sh&Ns	2,83	2,33	0,50	0,55	2,236	0,076
	Sh&Vv	2,83	2,17	0,67	0,52	3,162	0,025*
	Ns&Vv	2,33	2,17	0,17	0,41	1,000	0,363

Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Vaskülarizasyon, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Ns grubu ve Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$). Ns grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Vv grubunda vaskülarizasyon Ns grubuna göre daha yüksektir. Deney grupları arasında vaskülarizasyon en yüksek değere Vv grubu sahiptir.

Tablo 4.25. 14.gün deney grupları histopatoloji vaskülarizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Vaskülerizasyon	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	2	S	6	1	5
		%	100,0%	16,7%	83,3%
	3	S	0	5	1
		%	0,0%	83,3%	16,7%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Vaskülarizasyon	Sh&Ns	2,17	2,00	0,17	0,75	0,542	0,611
	Sh&Vv	2,17	2,83	0,67	0,82	-2,000	0,102
	Ns&Vv	2,00	2,83	0,83	0,41	-5,000	0,004*

Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Bağ doku ödemi, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.26. 14.gün deney grupları histopatoloji bağ doku ödemi skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Bağdokusu ödemi	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	2	S	2	3	4
		%	33,3%	50,0%	66,7%
	3	S	4	3	2
		%	66,7%	50,0%	33,3%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

		Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Bağ Ödemi	Doku	Sh&Ns	2.67	2.50	0.17	0.41	1.000	0.363
		Sh&Vv	2.67	2.33	0.33	0.82	1.000	0.363
		Ns&Vv	2.50	2.33	0.17	0.75	0.542	0.611

Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Fibrozis, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Sh grubunda fibrozis yüksektir. Sh grubu ile Ns grubu ve Ns grubu ile Vv grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.27. 14.gün deney grupları histopatoloji fibrozis skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Fibrozis	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	2	S	0	2	5
		%	0,0%	33,3%	83,3%
	3	S	6	4	1
		%	100,0%	66,7%	16,7%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Fibrozis	Sh&Ns	3,00	2,67	0,33	0,52	1,581	0,175
	Sh&Vv	3,00	2,17	0,83	0,41	5,000	0,004*
	Ns&Vv	2,67	2,17	0,50	0,84	1,464	0,203

Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Mast hücre yoğunluğu, 14. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Sh grubunda mast hücre yoğunluğu yüksektir. Sh grubu ile Ns grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$). Sh grubu ortalama değerlerinde mast hücre yoğunluğu yüksektir. Vv grubu ile Ns grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.28. 14.gün deney grupları histopatoloji mast hücre yoğunluğu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Mast hücre yoğunluğu	0	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	1	S	0	0	0
		%	0%	0%	0%
	2	S	2	5	6
		%	33,3%	83,3%	100,0%
	3	S	4	1	0
		%	66,7%	16,7%	0,0%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Mast Hücre Yoğunluğu	Sh&Ns	2.67	2.17	0.50	0.55	2.236	0.076
	Sh&Vv	2.67	2.00	0.67	0.52	3.000	0.030*
	Ns&Vv	2.17	2.00	0.17	0.41	1.000	0.363

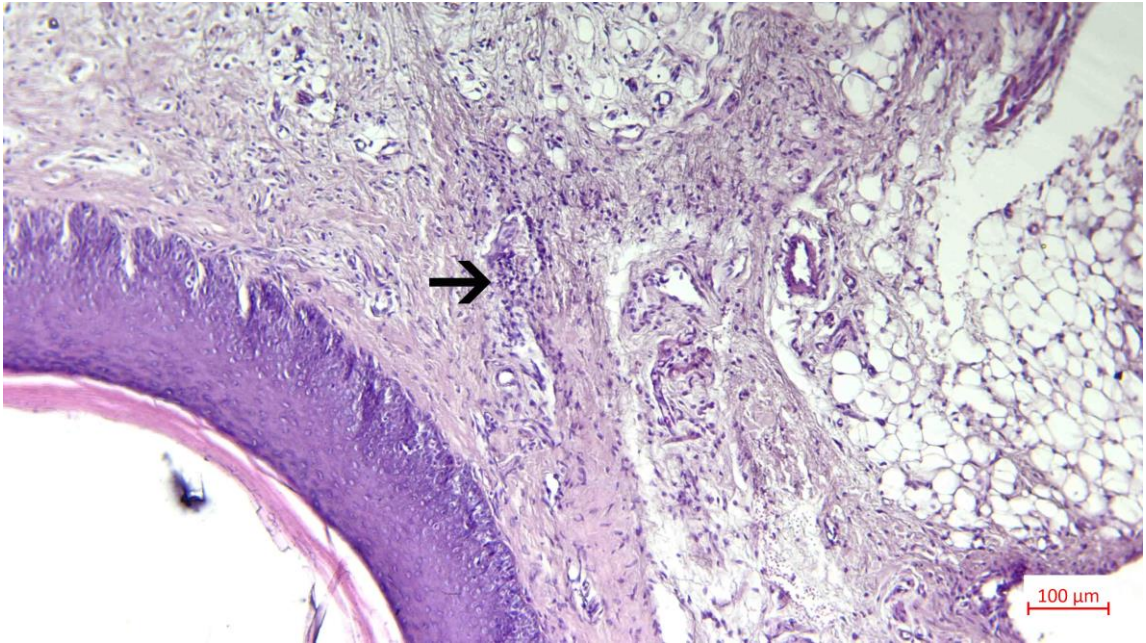
Ortalama Fark SS: Standart Sapma

4.12. Deney gruplarına ait 14.gün histopatolojik değerlendirme

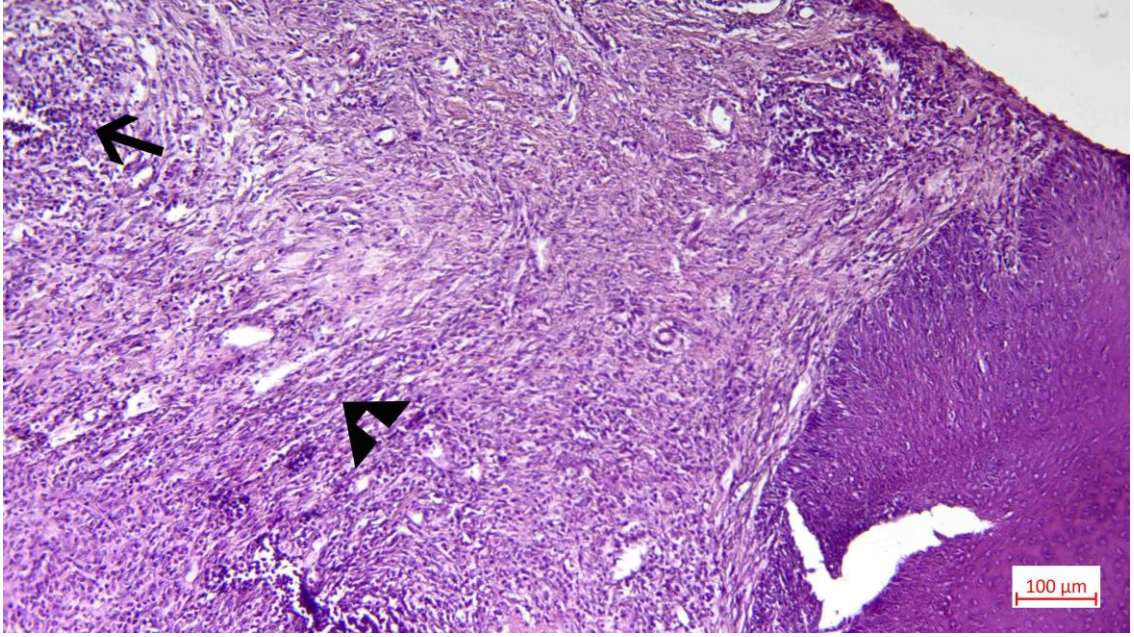
Sham grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun olduğu gözlemlendi. Bağ doku alanında inflamasyon tespit edildi (Görsel 19). Bu bulguya ilave olarak bağ dokuda fibroblast proliferasyonu, ödem, vaskülarizasyon ve fibrozis bulgularına rastlandı (Görsel 22,24,25). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 29). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 32).

Nigella sativa grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun olduğu gözlemlendi. Bağ doku alanında fibroblast proliferasyonu, inflamasyon ve vaskülarizasyon bulgularına rastlandı (Görsel 20,26). Ayrıca bağ dokuda ödem tespit edildi (Görsel 27). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 30). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 33).

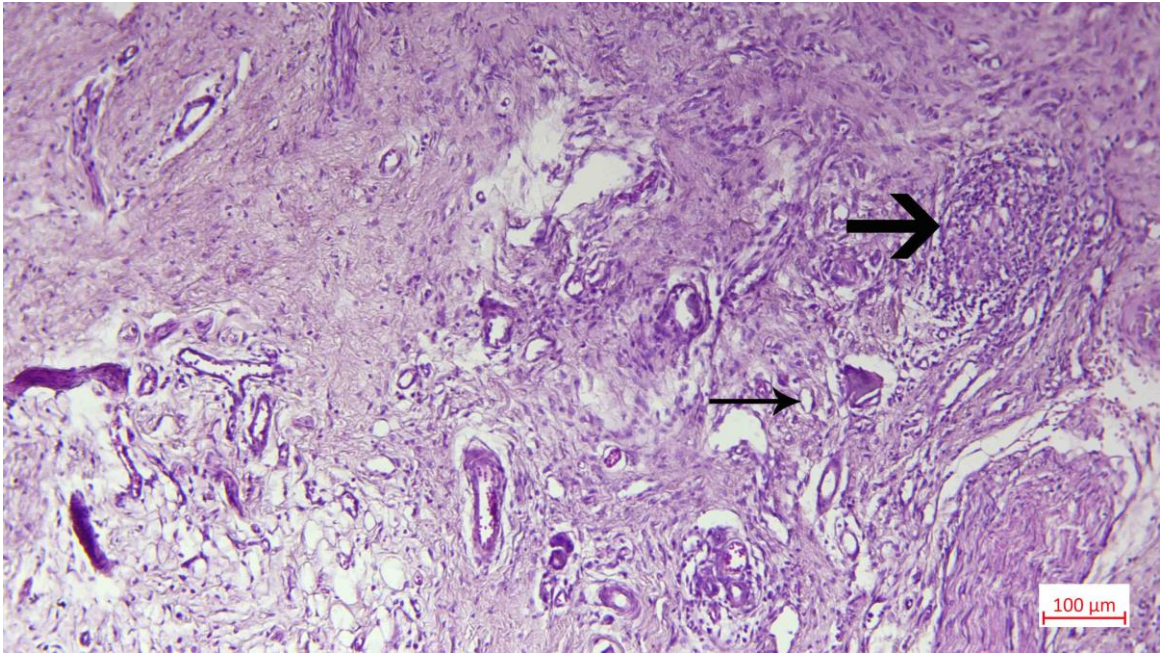
Vitis vinifera grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun olduğu gözlemlendi. Bağ doku alanında fibroblast proliferasyonu, inflamasyon ve vaskülarizasyon bulgularına rastlandı (Görsel 21,23). Ayrıca bağ dokuda ödem ve fibrozis tespit edildi (Görsel 28). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 31). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 34).



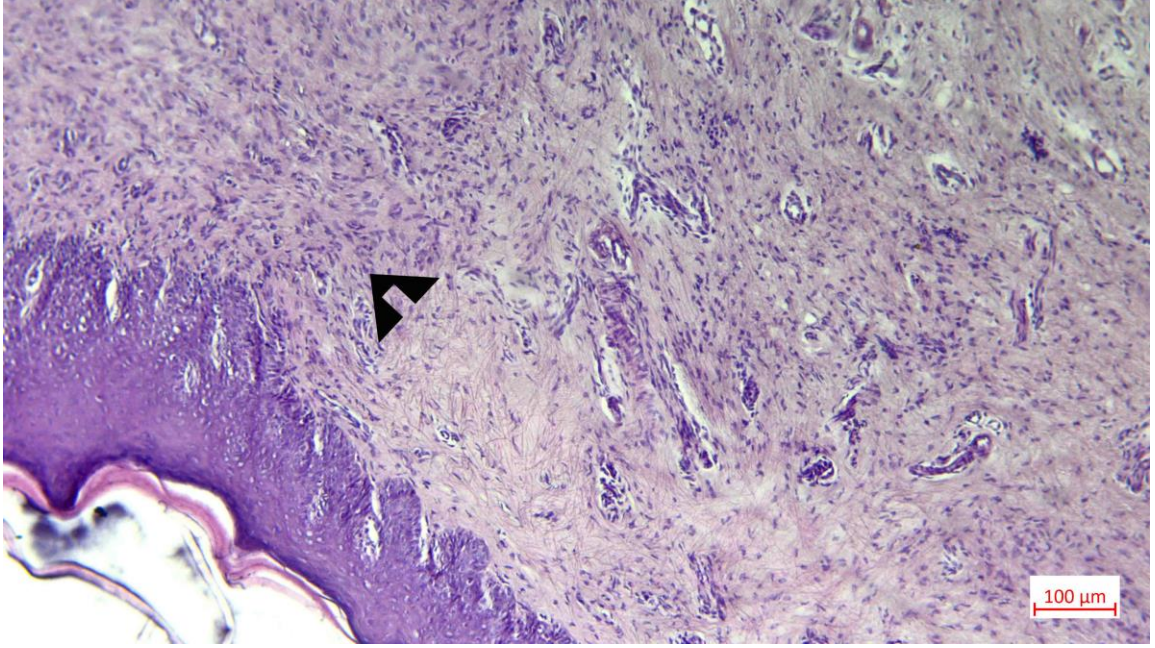
Görsel 4.19. Sham grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epitel ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Kalın Ok;** inflamasyon.



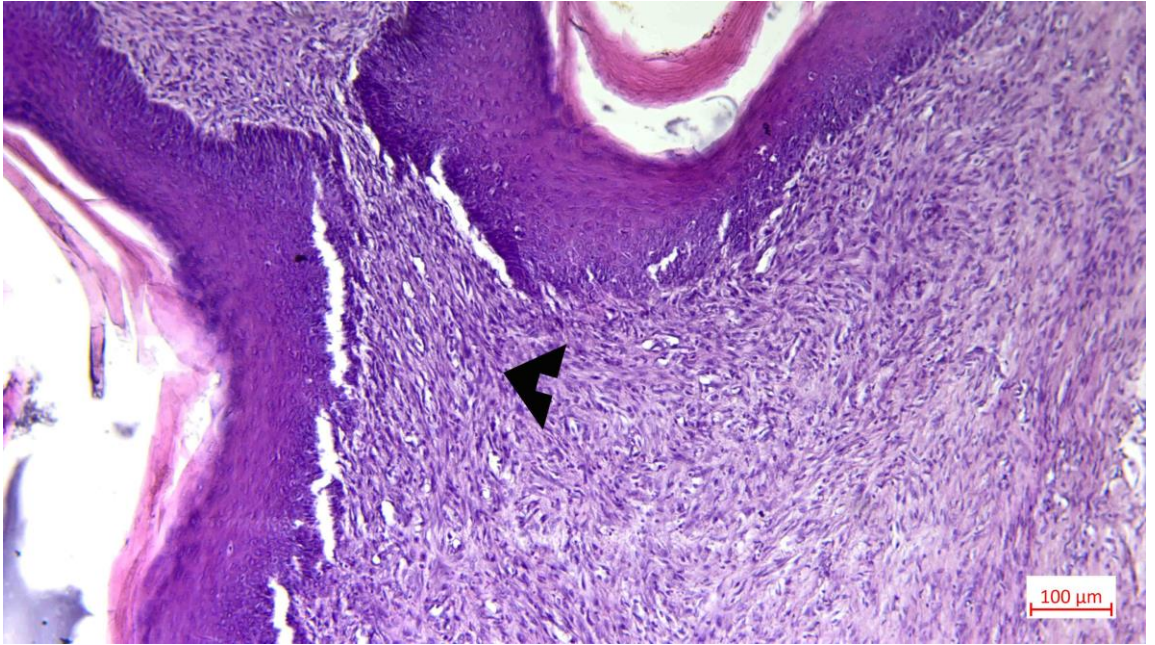
Görsel 4.20. *Nigella sativa* grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı**; Fibroblast proliferasyonu, **kalin ok**; inflamasyon.



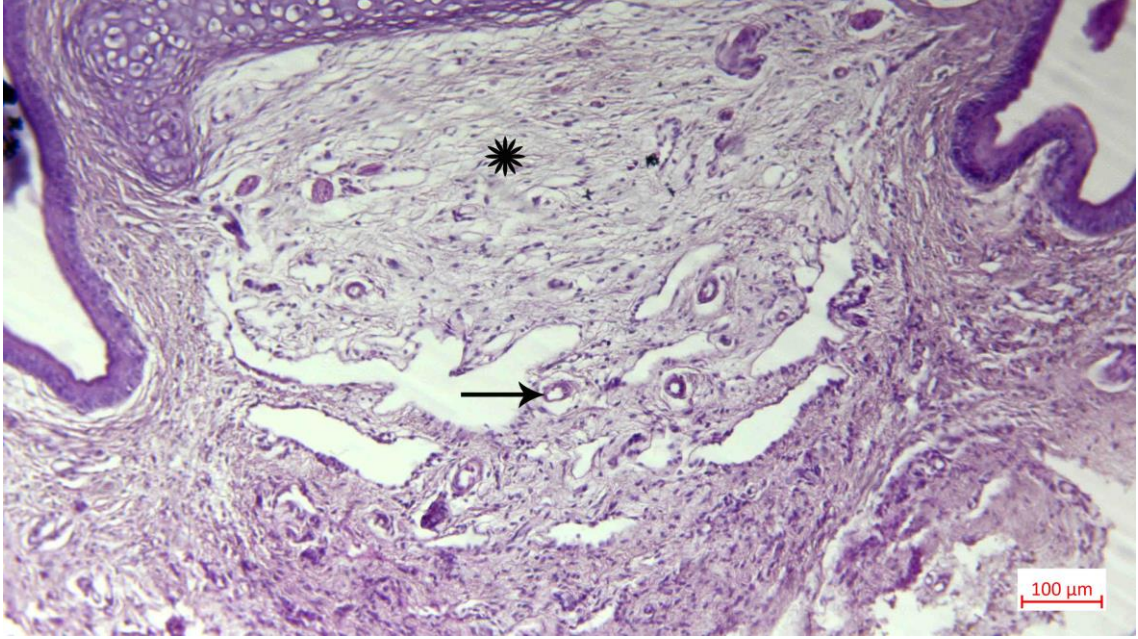
Görsel 4.21. *Vitis vinifera* grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Kalin ok**; inflamasyon, **İnce ok**; damar



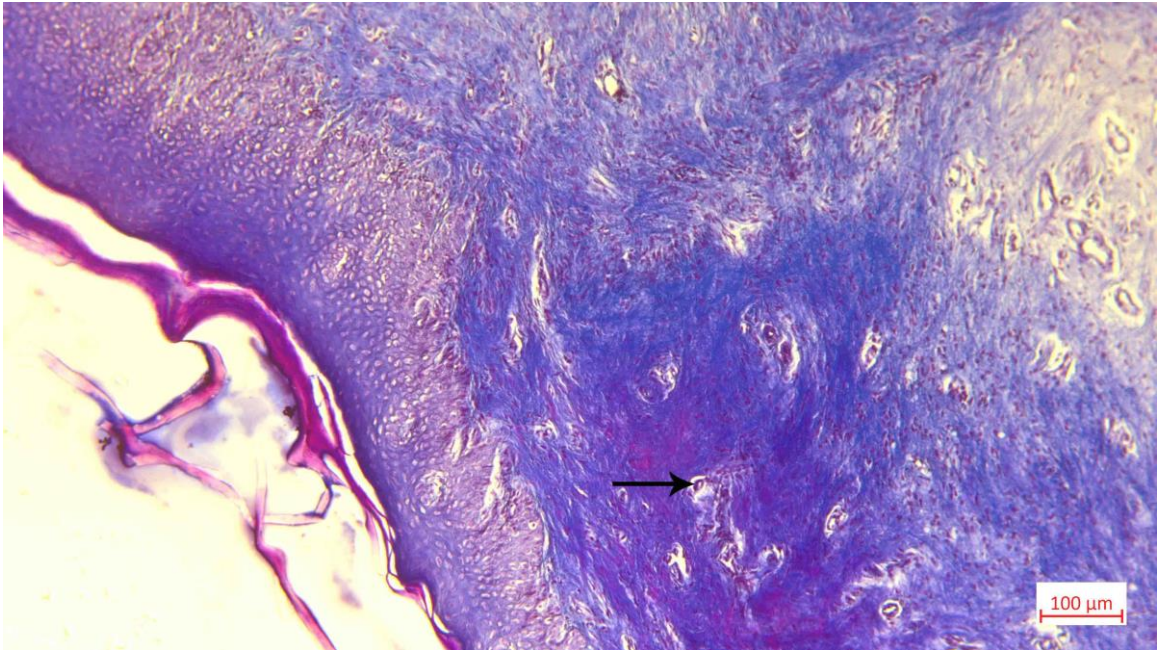
Görsel 4.22. Sham grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu.



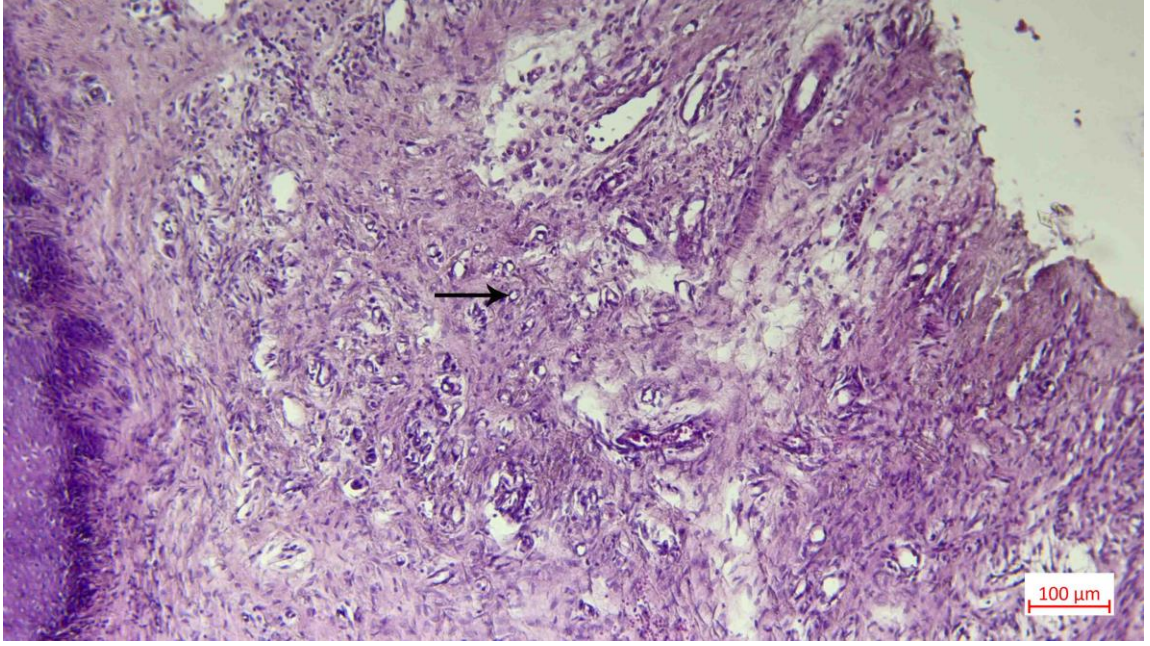
Görsel 4.23. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu



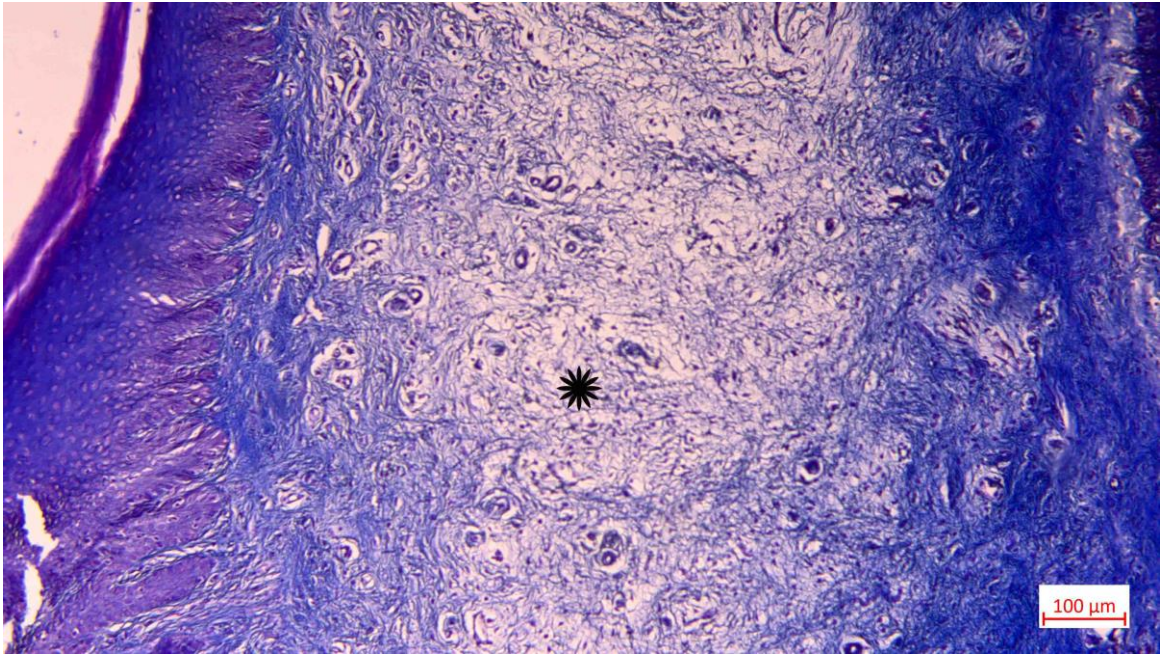
Görsel 4.24. Sham grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **İnce ok;** damar, **yıldız;** bağ doku ödemi.



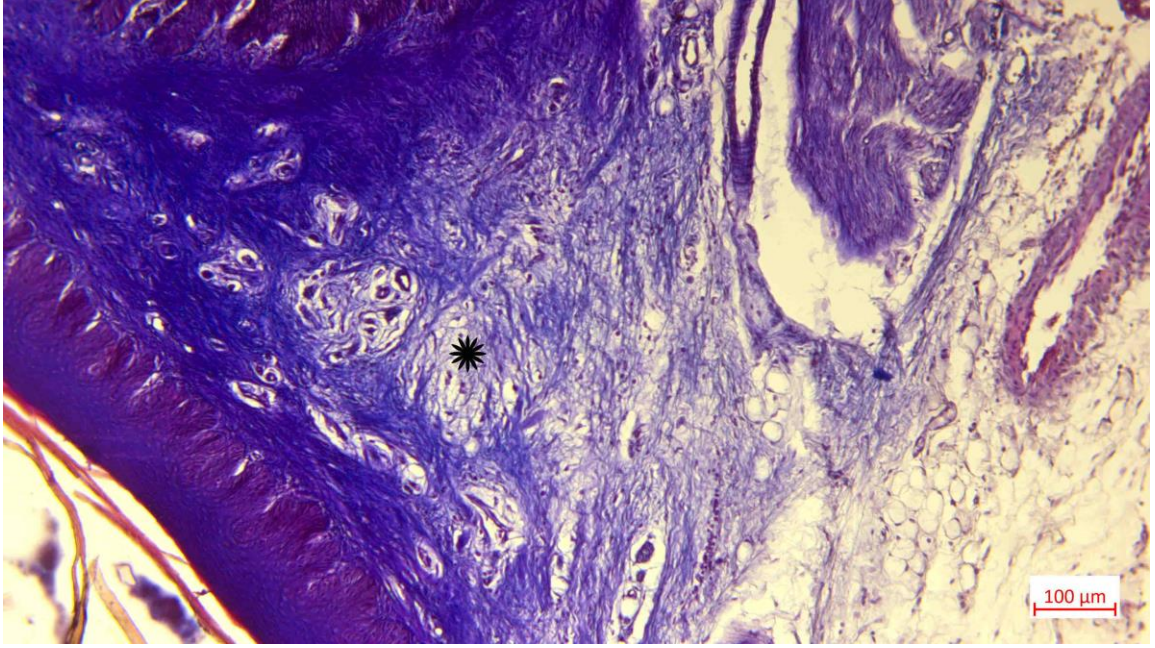
Görsel 4.25. Sham grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **İnce ok;** damar



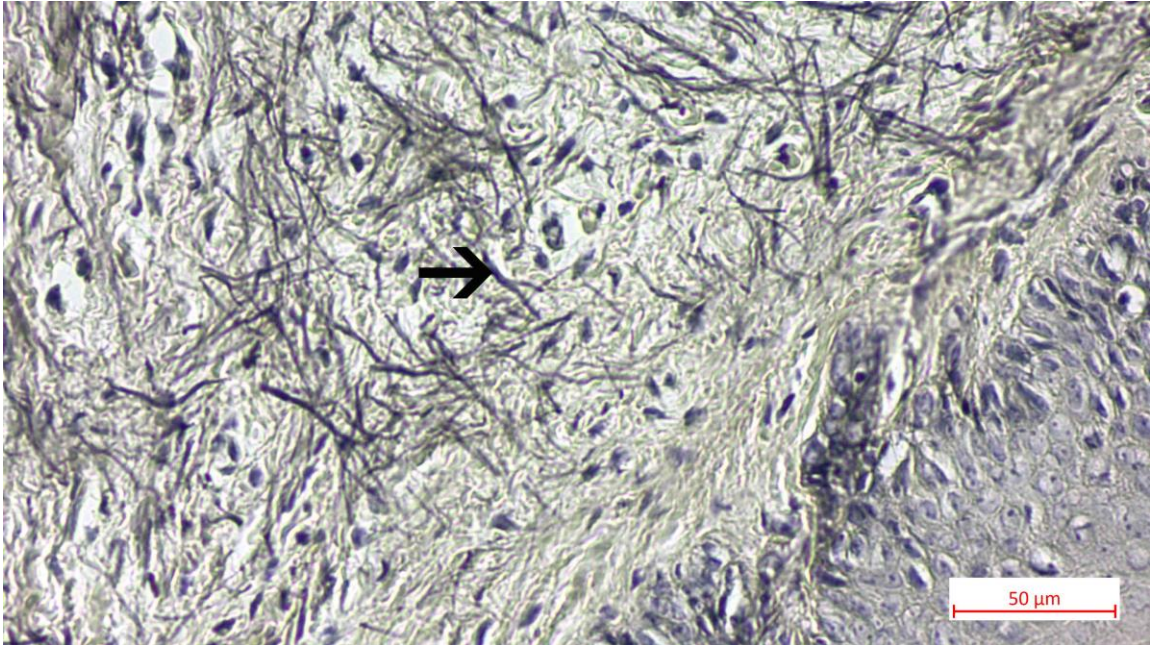
Görsel 4.26. Nigella sativa grubuna ait 14.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **İnce ok**; damar.



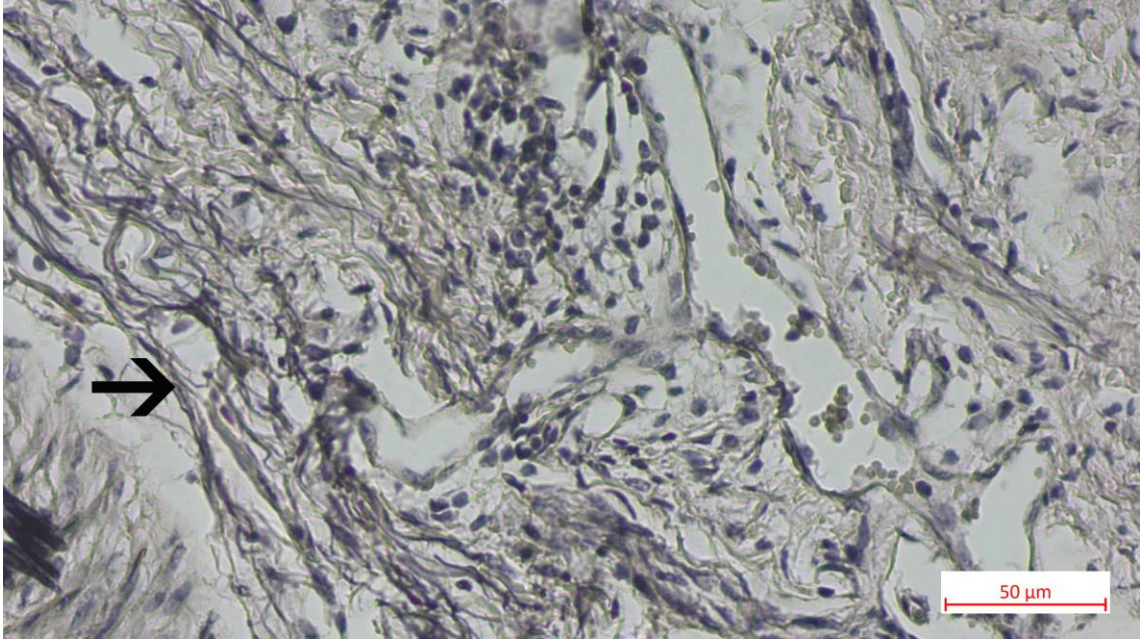
Görsel 4.27. Nigella sativa grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız**; bağ doku ödemi



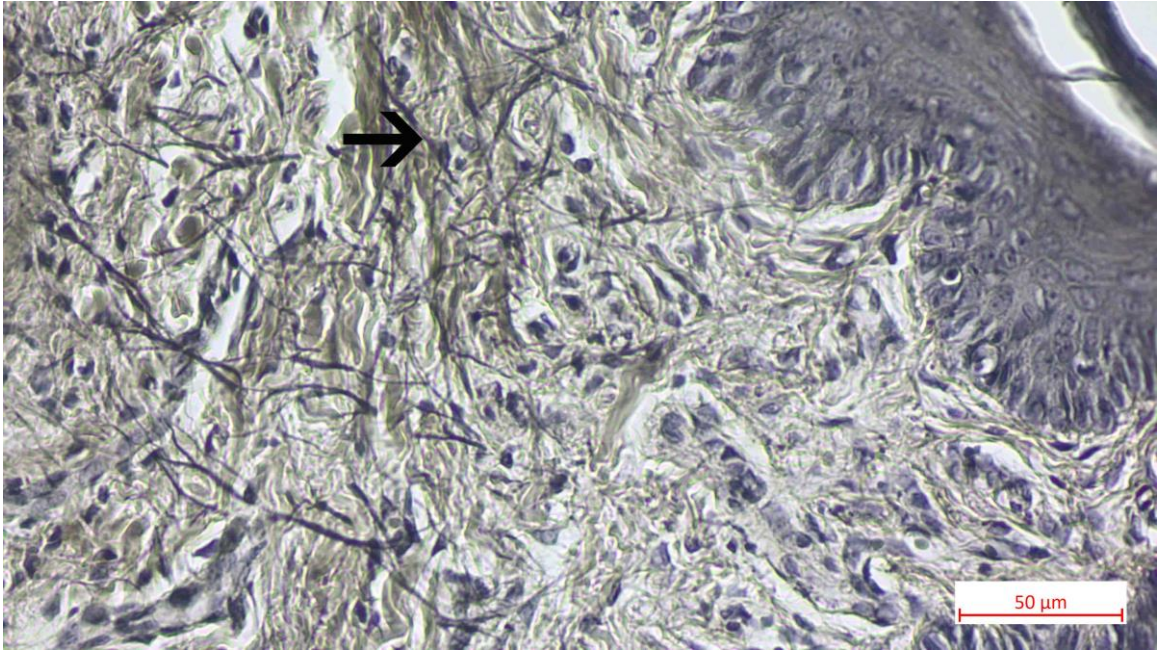
Görsel 4.28. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız**; bağ doku ödemi



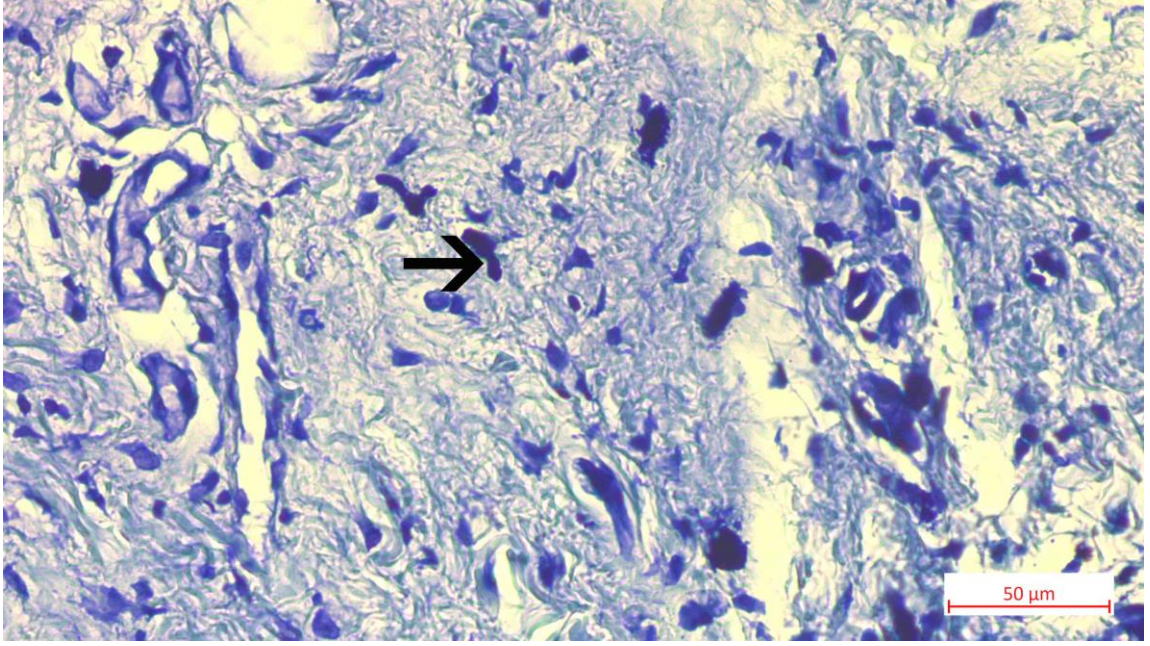
Görsel 4.29. Sham grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



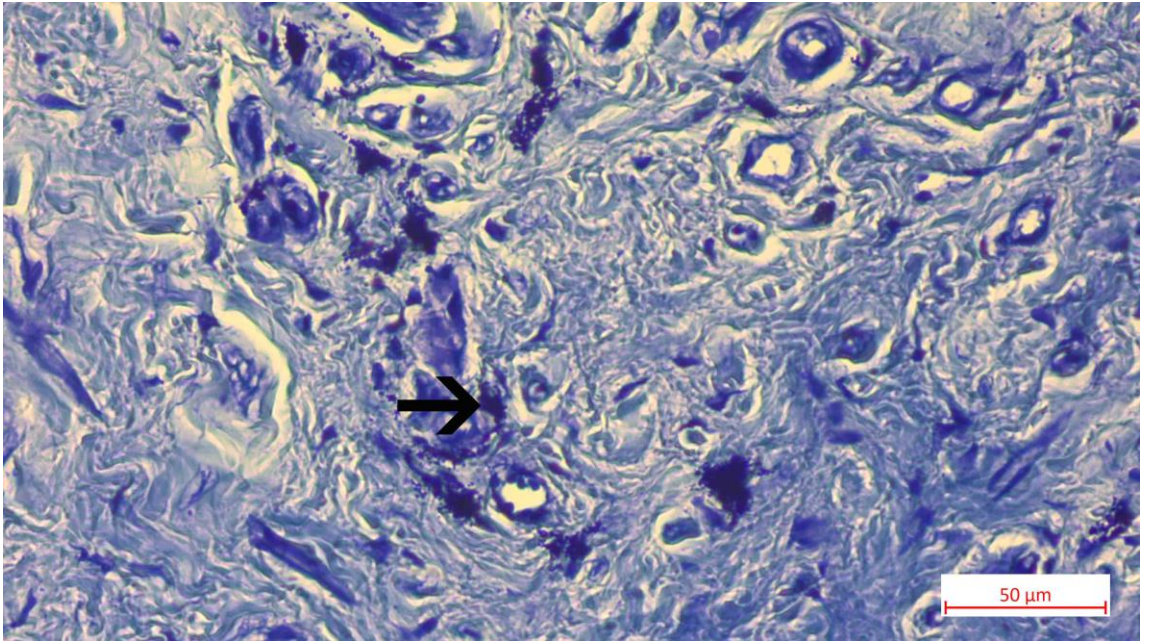
Görsel 4.30. *Nigella sativa* grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



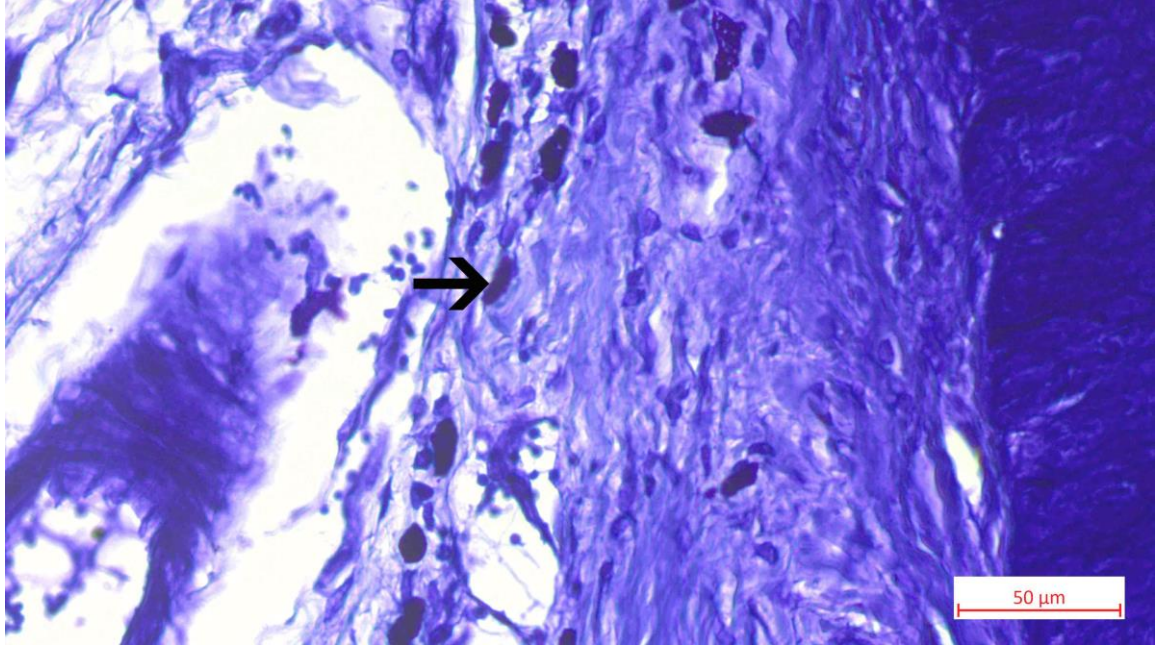
Görsel 4.31. *Vitis vinifera* grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



Görsel 4.32. Sham grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; mast hücresi.



Görsel 4.33. Nigella sativa grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; mast hücresi.



Görsel 4.34. Vitis vinifera grubuna ait 14.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok;** mast hücresi.

4.13. Deney grupları arasında 21.gün histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

İntraepitelyal ülserasyon, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.29. 21.gün deney grupları histopatoloji İntraepitelyal Ülser skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
İntraepitelyal ülser	0	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	2	3	2
		%	33,3%	50,0%	33,3%
	2	S	3	3	4
		%	50,0%	50,0%	66,7%
	3	S	1	0	0
		%	16,7%	0,0%	0,0%
	Toplam		S	6	6
				100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
İntraepitelyal Ülser	Sh & Ns	0,83	0,50	0,33	1,03	0,791	0,465
	Sh & Vv	0,83	0,67	0,17	0,75	0,542	0,611
	Ns & Vv	0,50	0,67	0,17	0,75	0,542	0,611

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Reepitelizasyon, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4.30. 21.gün deney grupları histopatoloji reepitelizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Reepitelizasyon	0	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	1	0	0
		%	16,7%	0,0%	0,0%
	2	S	4	2	2
		%	66,7%	33,3%	33,3%
	3	S	1	4	4
		%	16,7%	66,7%	66,7%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Reepitelizasyon	Sh&Ns	2,00	2,67	-0,67	1,03	-1,581	0,175
	Sh&Vv	2,00	2,67	-0,67	1,03	-1,581	0,175
	Ns&Vv	2,67	2,67	0,16	0,40	1,000	0,363

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Fibroblast proliferasyonu, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Ns grubu ve Ns grubu ile Vv grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Sh grubunda fibroblast proliferasyonu yüksektir.

Tablo 4.31. 21.gün deney grupları histopatoloji fibroblast proliferasyonu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Fibroblast proliferasyonu	0	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	0	2	4
		%	0,0%	33,3%	66,7%
	2	S	3	3	2
		%	50,0%	50,0%	33,3%
	3	S	3	1	0
		%	50,0%	16,7%	0,0%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Fibroblast Proliferasyonu	Sh & Ns	2,50	1,83	0,67	1,21	1,348	0,235
	Sh & Vv	2,50	1,33	1,17	0,75	3,796	0,013*
	Ns & Vv	1,83	1,33	0,50	0,84	1,464	0,203

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

İnflamasyon, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Ns grubu ve Ns grubu ile Vv grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Vv grubunda inflamasyon düşüktür. Sh grubu diğer gruplara göre ortalama değeri en yüksektir.

Tablo 4.32. 21.gün deney grupları histopatoloji inflamasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
İnflamasyon	0	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	0	2	5
		%	0,0%	33,3%	83,3%
	2	S	5	4	1
		%	83,3%	66,7%	16,7%
	3	S	1	0	0
		%	16,7%	0,0%	0,0%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
İnflamasyon	Sh&Ns	2,17	1,67	0,50	0,55	2,236	0,076
	Sh&Vv	2,17	1,17	1,00	0,63	3,873	0,012*
	Ns&Vv	1,67	1,17	0,50	0,55	2,236	0,076

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Vazükularizasyon, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.33. 21.gün deney grupları histopatoloji vaskülarizasyon skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
vaskülarizasyon	0	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%
	1	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%
	2	S	3	3	2
		%	50,0%	50,0%	33,3%
	3	S	3	3	4
		%	50,0%	50,0%	66,7%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-eğeri	p-değeri
Vazükülarizasyon	Sh&Ns	2,17	2,50	0,33	0,82	1,000	0,363
	Sh&Vv	2,17	2,67	0,50	0,84	1,464	0,203
	Ns&Vv	2,50	2,67	0,17	0,75	0,542	0,611

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Bağ doku ödemi, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Ns grubu ve Ns grubu ile Vv grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Sh grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Vv grubunda bağ doku ödemi düşüktür. Sh grubu diğer gruplara göre ortalama değeri en yüksektir.

Tablo 4.34. 21.gün deney grupları histopatoloji bağ doku ödemi skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Bağ doku ödemi	0	S	0	0	1
		%	0,0%	0,0%	16,7%
	1	S	0	0	2
		%	0,0%	0,0%	33,3%
	2	S	3	5	3
		%	50,0%	83,3%	50,0%
	3	S	3	1	0
		%	50,0%	16,7%	0,0%
Toplam		S	6	6	6
			100,0%	100,0%	100,0%

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Bağ Doku Ödemi	Sh&Ns	2.50	2.17	0.33	0.52	1.581	0.175
	Sh&Vv	2.50	1.33	1.17	0.75	3.796	0.013*
	Ns&Vv	2.17	1.33	0.83	0.98	2.076	0.093

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Fibrozis, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Ns grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Sh grubu ile Vv grubu ve Ns grubu ile Vv grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Vv grubu diğer gruplara göre fibrozis değeri düşüktür.

Tablo 4.35. 21.gün deney grupları histopatoloji fibrozis skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Fibrozis	0	S	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0%
	1	S	1	0	3
		%	16,7%	0,0%	50,0%
	2	S	3	4	3
		%	50,0%	66,7%	50,0%
	3	S	2	2	0
		%	33,3%	33,3%	0,0%
	Toplam		S	6	6
				100,0%	100,0%

	Grup1&Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Fibrozis	Sh&Ns	2,17	2,33	-0,17	0,75	-0,542	0,611
	Sh&Vv	2,17	1,50	0,67	0,52	3,162	0,025*
	Ns&Vv	2,33	1,50	0,83	0,41	5,000	0,004*

OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

Mast hücre yoğunluğu, 21. gün alınan doku örneklerinde deney grupları arasında Sh grubu ile Ns grubu, Sh grubu ile Vv grubu ve Ns grubu ile Vv grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Sh grubu mast hücresi yoğunluğu en yüksek iken Vv grubu ise en düşüktür.

Tablo 4.36. 21.gün deney grupları histopatoloji mast hücre yoğunluğu skorlarının dağılımı ve deney gruplarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

			Sh	Ns	Vv
Mast hücre yoğunluğu	0	S	0	0	2
		%	0,0%	0,0%	33,3%
	1	S	0	2	4
		%	0,0%	33,3%	66,7%
	2	S	2	4	0
		%	33,3%	66,7%	0,0%
	3	S	4	0	0
		%	66,7%	0,0%	0,0%
	Toplam		S	6	6
				100,0%	100,0%

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Mast Hücre Yoğunluğu	Sh&Ns	2.67	1.67	1.00	0.52	4.243	0.008*
	Sh&Vv	2.67	0.67	2.00	0.52	8.485	0.000*
	Ns&Vv	1.67	0.67	1.00	0.52	4.243	0.008*

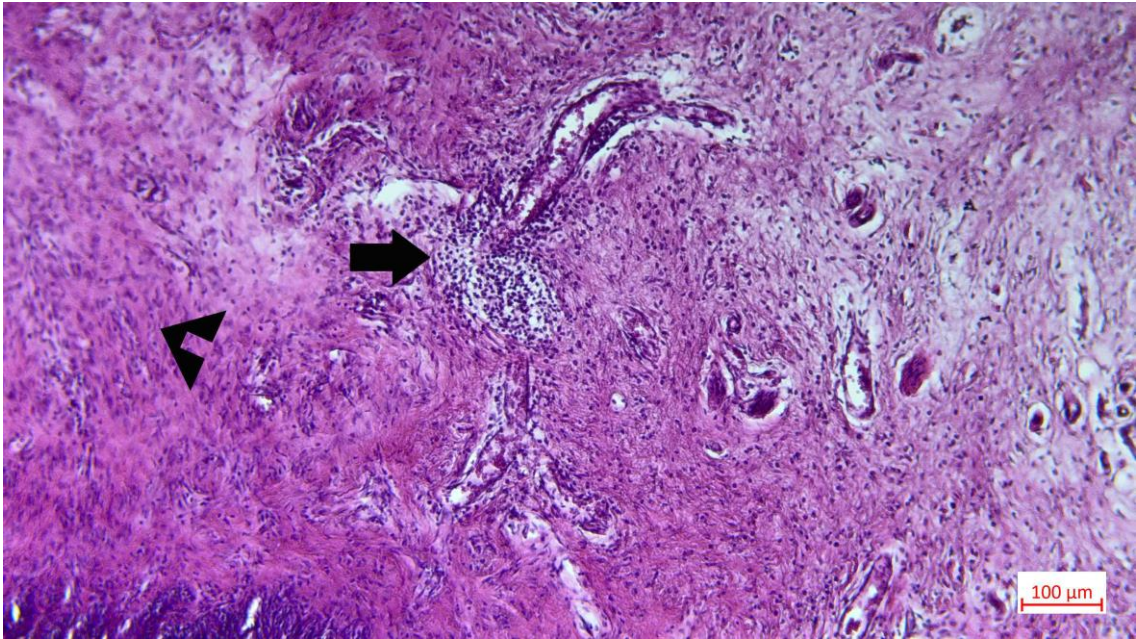
OF:Ortalama Fark SS: Standart Sapma

4.14. Deney gruplarına ait 21.gün histopatolojik değerlendirme

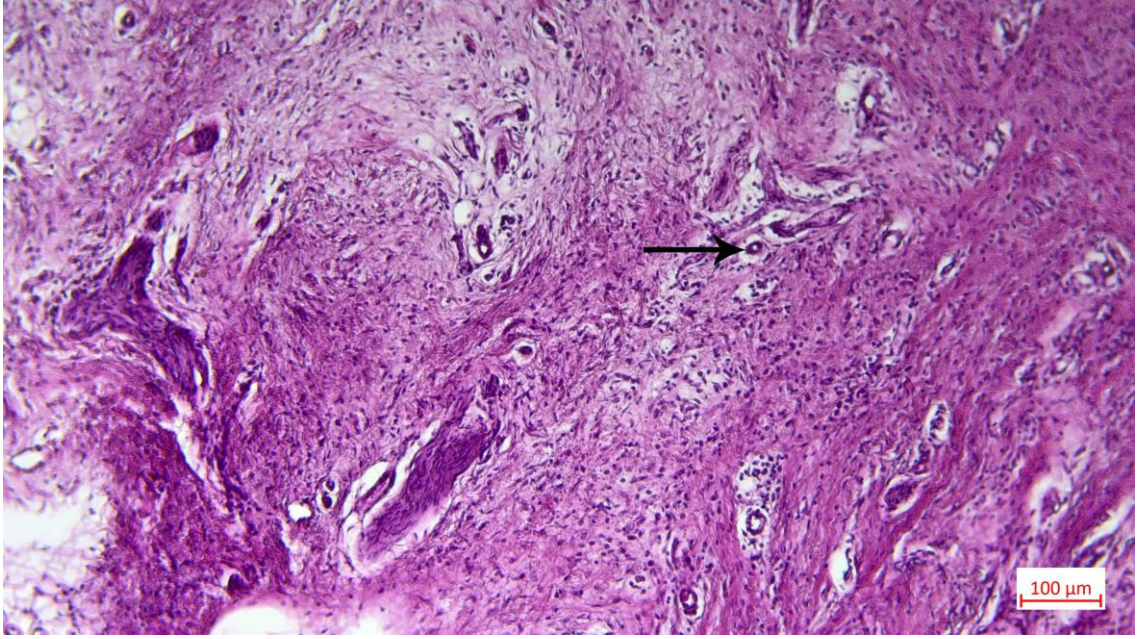
Sham grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun olduğu gözlemlendi. Bağ doku alanında fibroblast proliferasyonu, inflamasyon ve vaskülarizasyon bulgularına rastlandı (Görsel 35,36). Ayrıca bağ dokuda ödem ve fibrozis tespit edildi (Görsel 40). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 44). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 47).

Nigella sativa grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun tamamlanmış durumda olduğu gözlemlendi. Bağ doku alanında fibroblast proliferasyonu, inflamasyon ve vaskülarizasyon bulgularına rastlandı (Görsel 37,38). Ayrıca bağ dokuda ödem ve fibrozis tespit edildi (Görsel 41). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 45). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunda artış tespit edildi (Görsel 48).

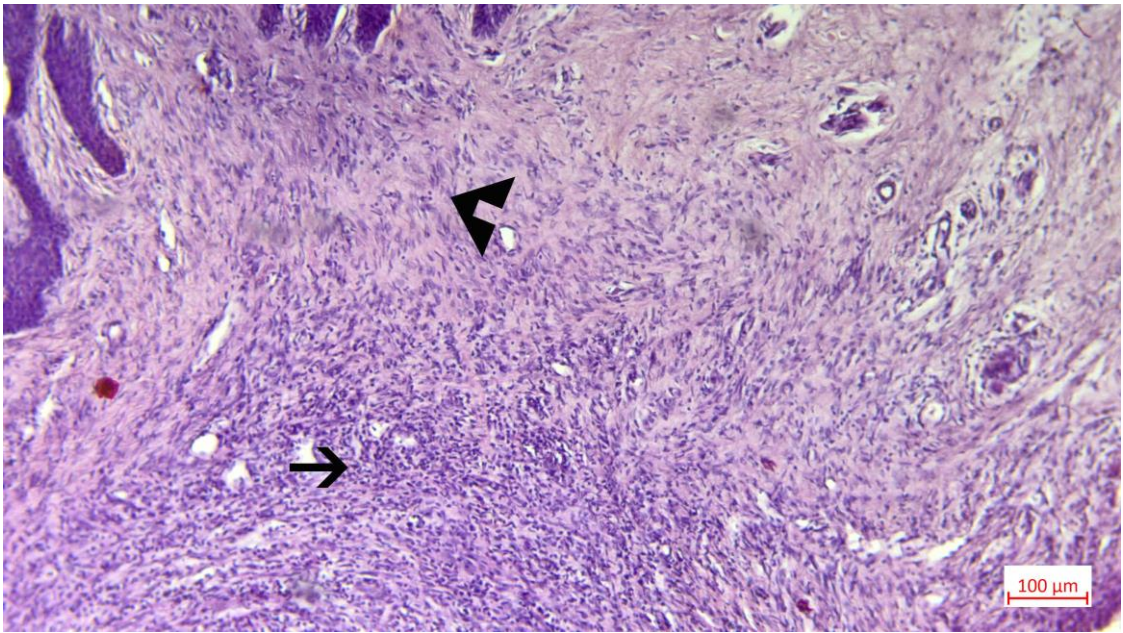
Vitis vinifera grubu Epitel doku alanında reepitelizasyonun tamamlanmış durumda olduğu gözlemlendi. Bağ doku alanında fibroblast proliferasyonu, vaskülarizasyon ve az oranda inflamasyon bulgularına rastlandı (Görsel 39,43). Ayrıca bağ dokuda ödem ve fibrozis tespit edildi (Görsel 42). Elastik lif yoğunluğu normaldi (Görsel 46). Bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğu normaldi (Görsel 49).



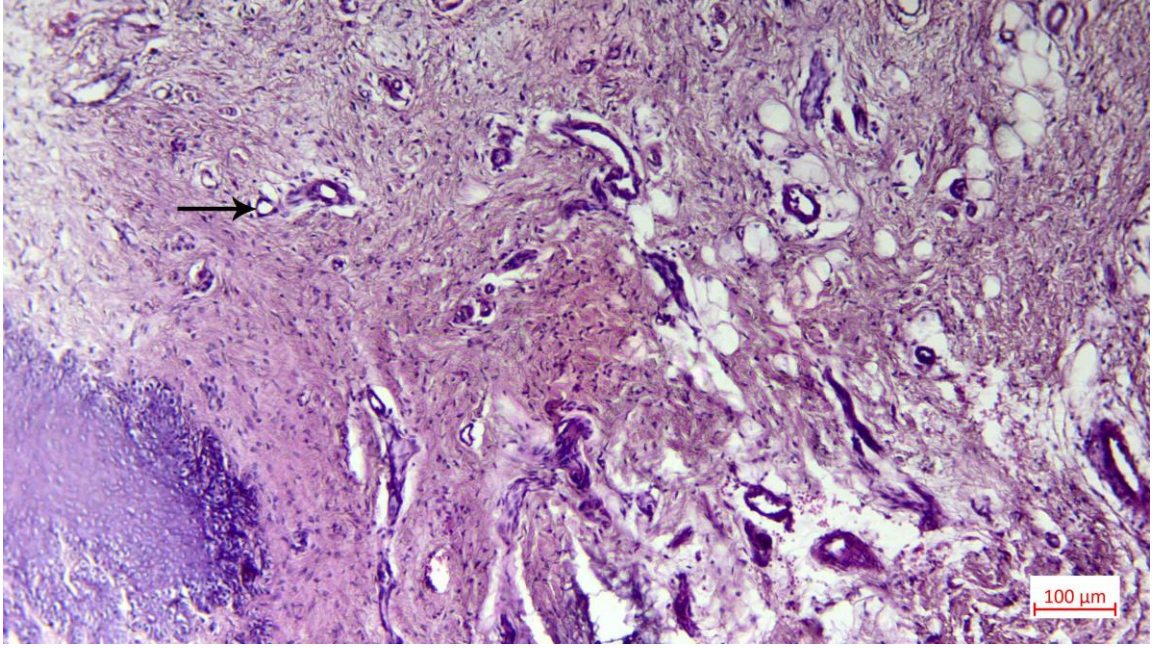
Görsel 4.35. Sham grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu, **kalın ok;** inflamasyon



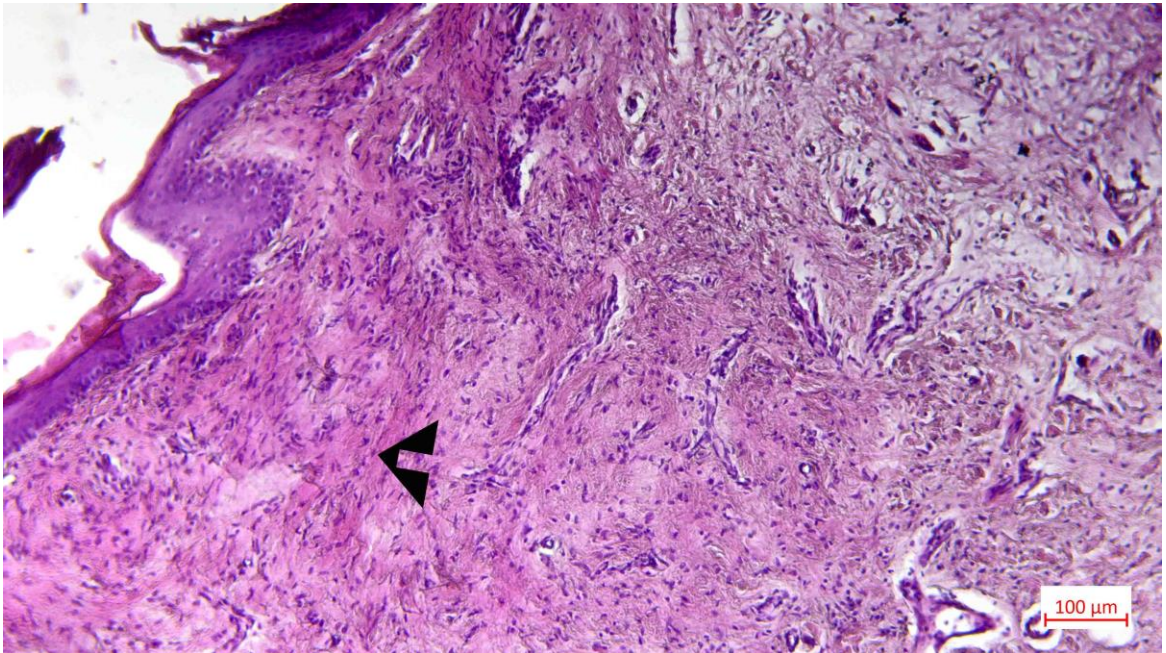
Görsel 4.36. Sham grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu, **kalın ok;** inflamasyon



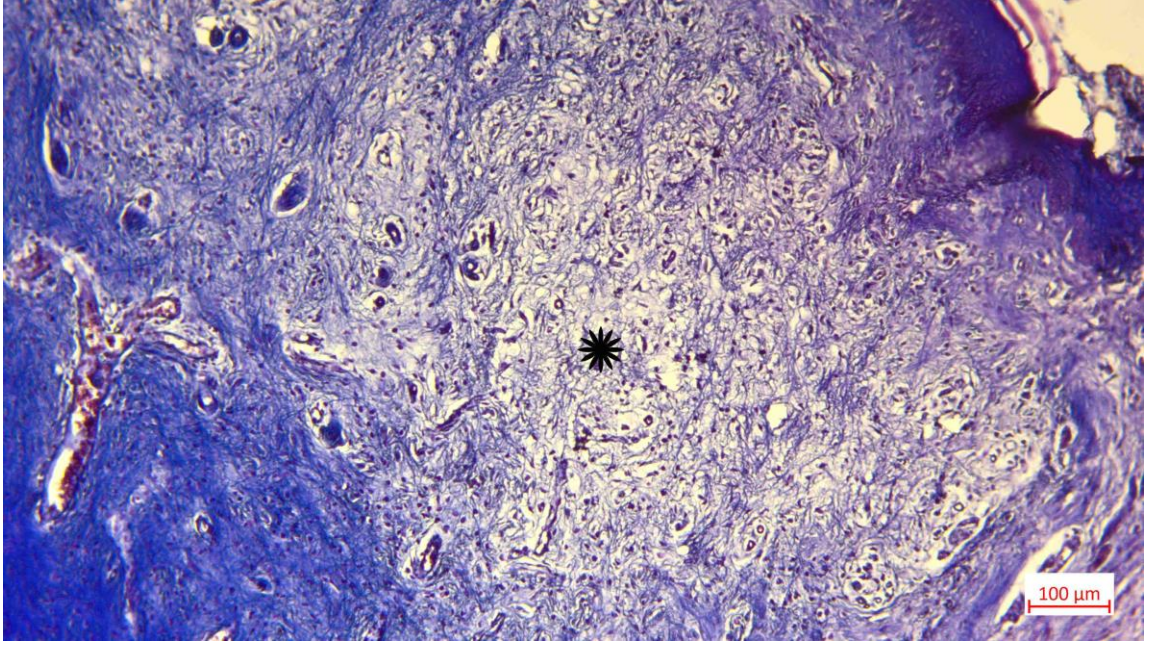
Görsel 4.37. Nigella sativa grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu, **kalın ok;** inflamasyon



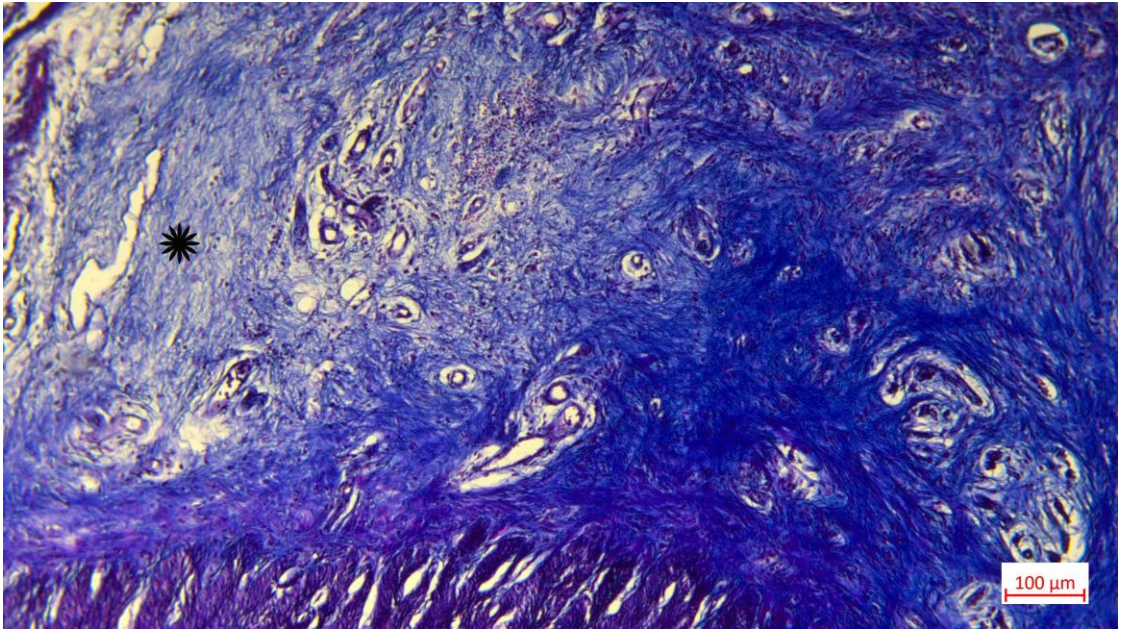
Görsel 4.38. Nigella sativa grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu, **kalin ok;** inflamasyon



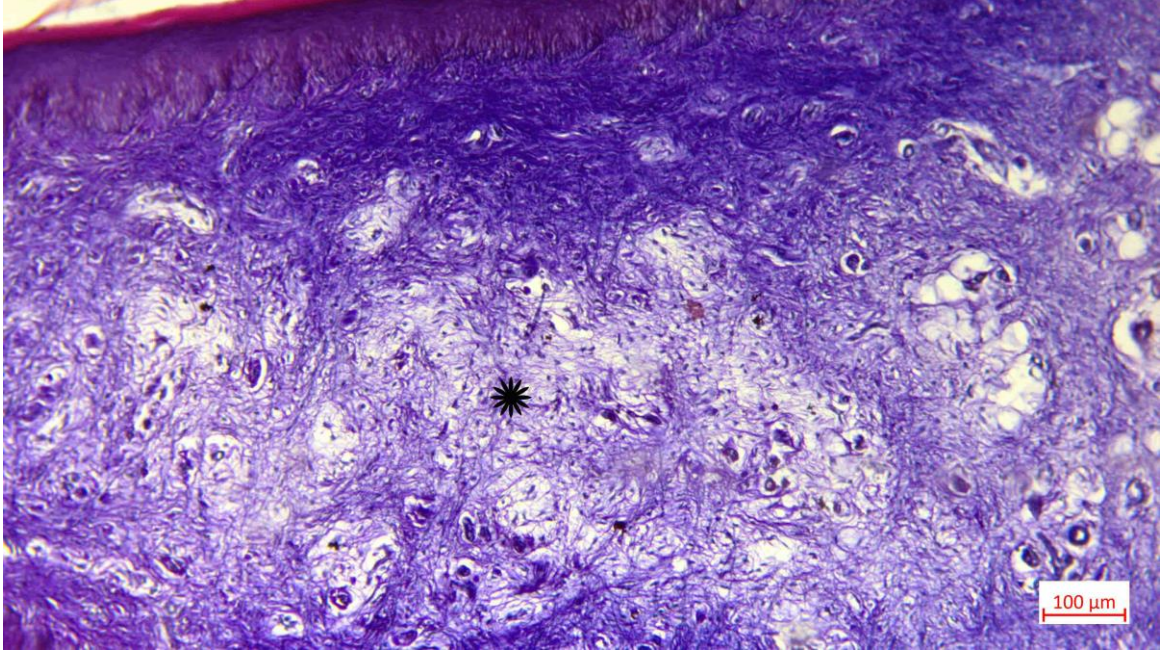
Görsel 4.39. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **Ok başı;** Fibroblast proliferasyonu



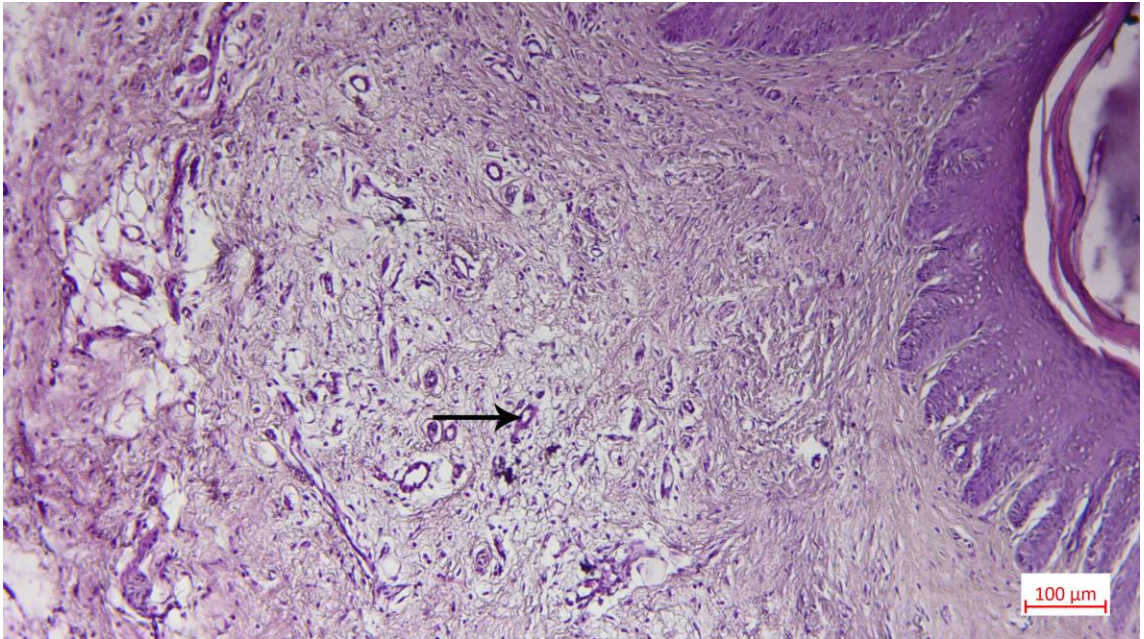
Görsel 4.40. Sham grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız;** bağ doku ödemi



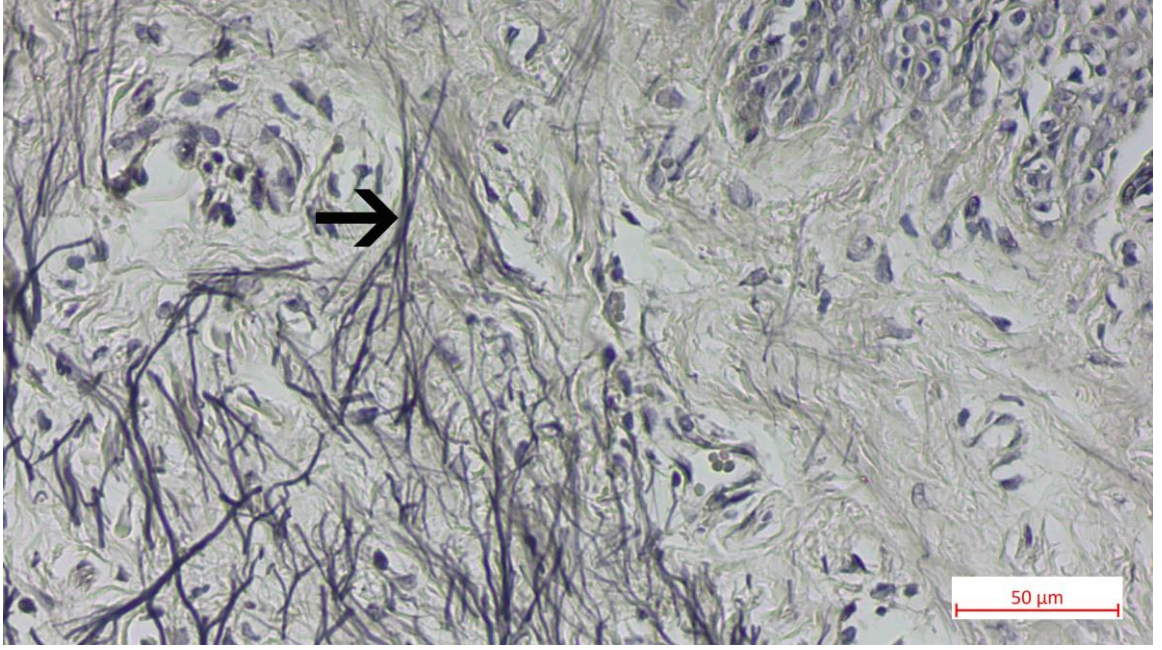
Görsel 4.41. Nigella sativa grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız;** bağ doku ödemi



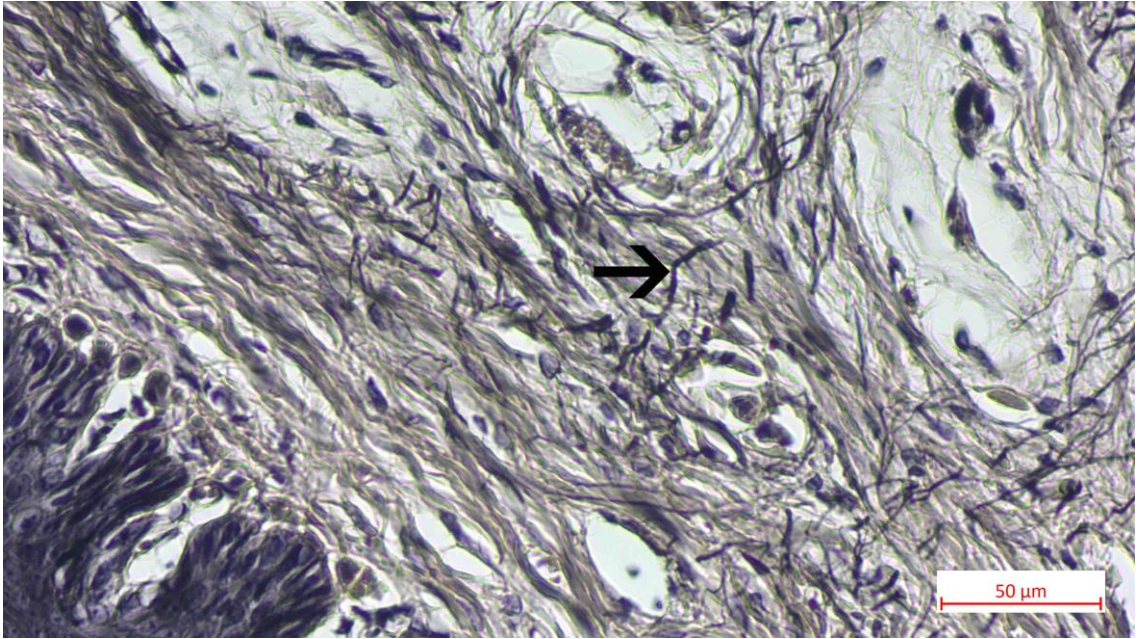
Görsel 4.42. Vitis vinifera grubuna ait 21. Gün bağ doku alanı Masson üçlü boyama (x10 Objektif büyüme). **Yıldız**; bağ doku ödemi



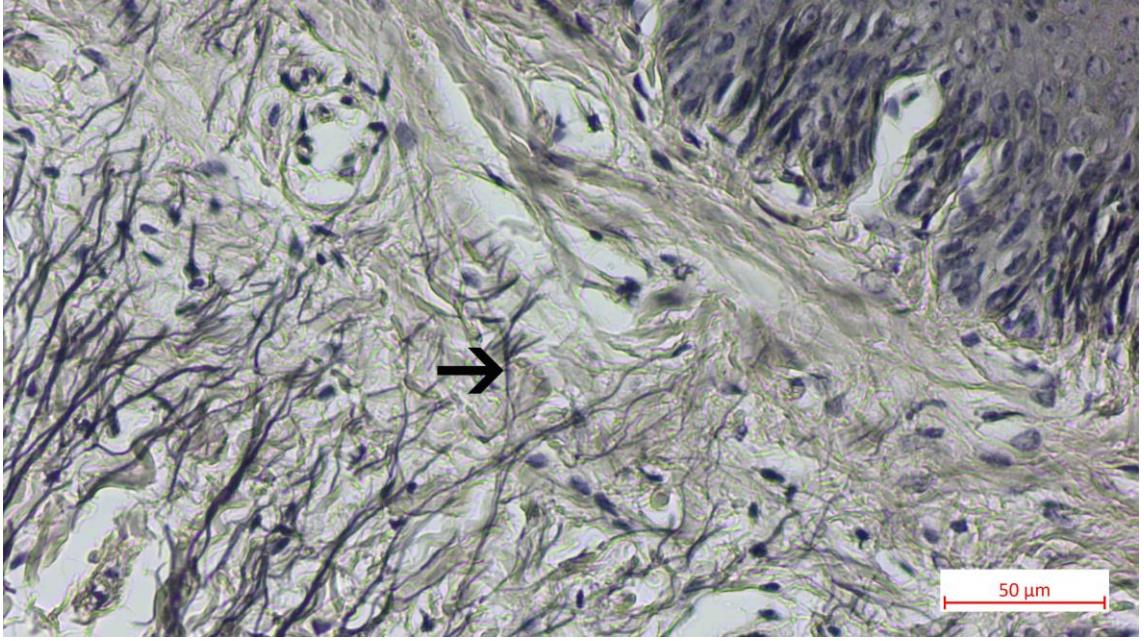
Görsel 4.43. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün palatinal mukoza epiteli ve bağ doku alanı H&E boyama (x10 Objektif büyüme). **İnce ok**; damar



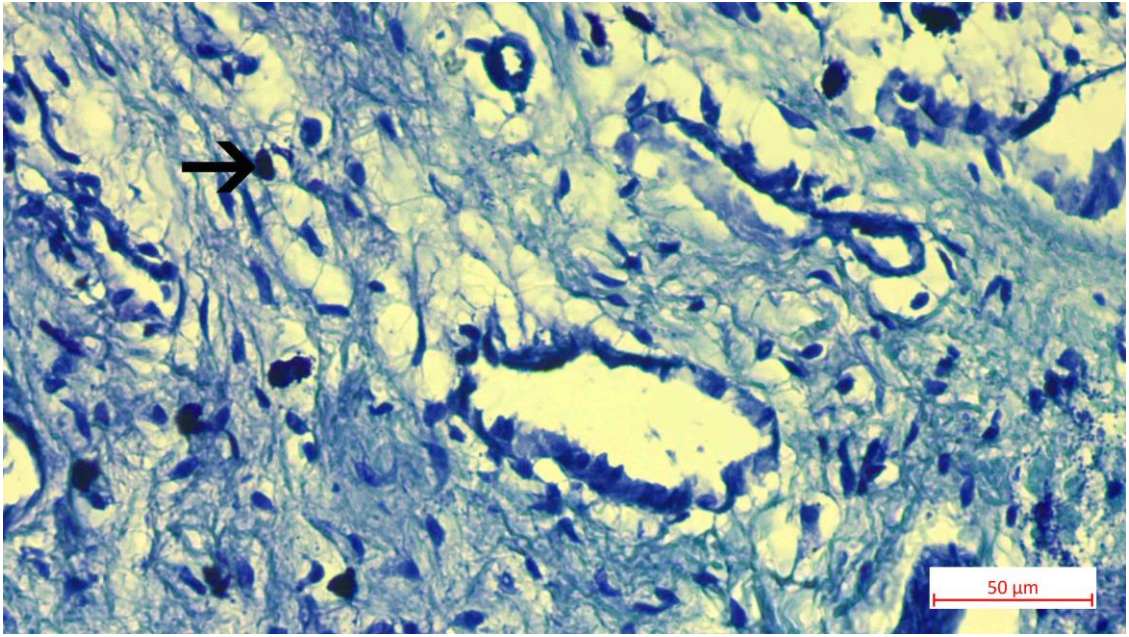
Görsel 4.44. Sham grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



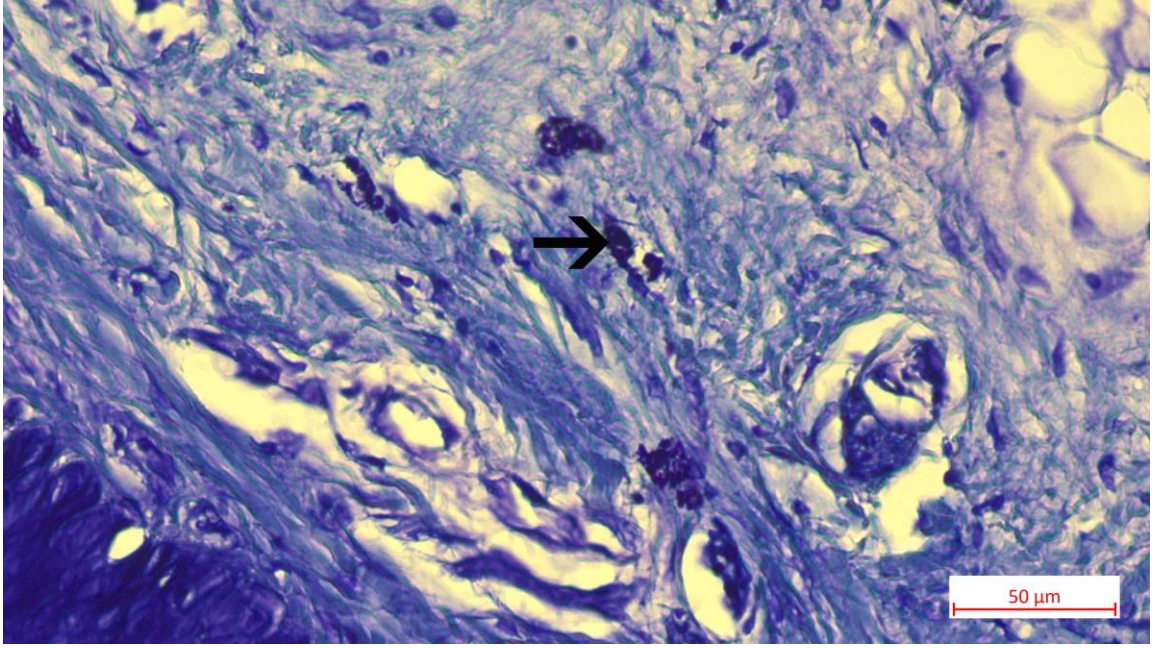
Görsel 4.45. Nigella sativa grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



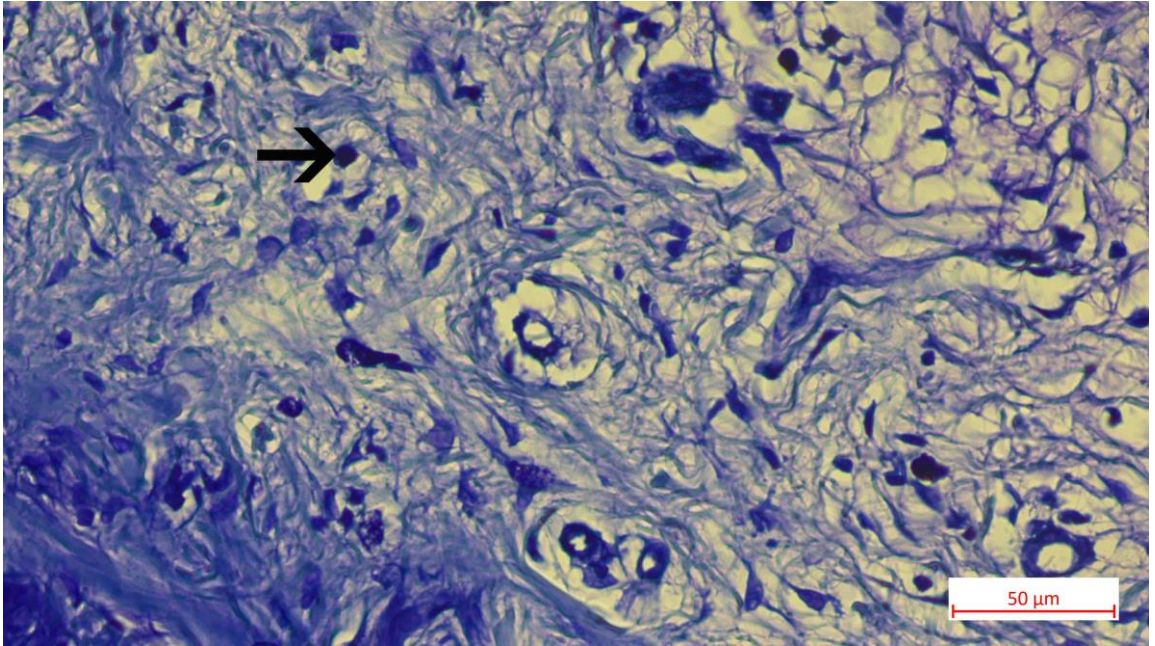
Görsel 4.46. Vitis vinifera grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Verhoeff boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; elastik lif.



Görsel 4.47. Sham grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok**; mast hücresi.



Görsel 4.48. *Nigella sativa* grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok;** mast hücresi.



Görsel 4.49. *Vitis vinifera* grubuna ait 21.gün bağ doku alanı Toluidine mavisi boyama (x40 Objektif büyüme). **Ok;** mast hücresi.

4.15. Yara Yüzey Alanı Bulguları

4.16. Yara Yüzey Alanlarının Kontrol ve Deney Grupları Arası Karşılaştırılması

0.gün sakrifiye edilen Kontrol grubu ölçümleri ile sham, Ns ve Vv grubundan 7. gün elde edilen ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,003$).

Tablo 4.37. Kontrol ve deney gruplarının 7. Gün yara yüzey alanlarının karşılaştırılması (Paired Samples Test)

Grup1& Grup2	ORT1	ORT2.	OF	SS	t-değeri	p-değeri
Kt & Sh	9.40	8.45	0.95	0.35-0.47	5.282	0.003*
Kt & Ns	9.40	5.26	4.14	0.35-0.36	18.705	0.000*
Kt & Vv	9.40	4.54	4.86	0.35-0.31	28.060	0.000*

OF: ortalama fark SS: Standart sapma

Deney grupları arasında 7.,14. Ve 21. Günlerde alınan yara yüzeyi ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 7. gün alınan ölçümlerde Sh grubu yara alanı en yüksektir. Vv grubu ise en düşüktür. 14. gün alınan ölçümlerde Sh grubu yara alanı en yüksektir. Vv grubu ise en düşüktür. 21. gün alınan ölçümlerde Sh grubu yara alanı en yüksektir. Vv grubu ise en düşüktür.

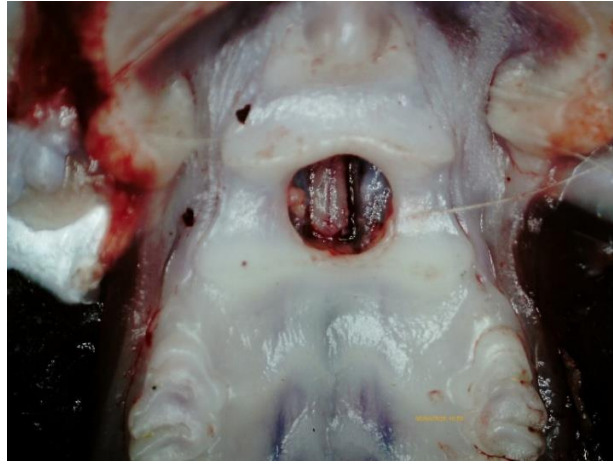
Tablo 4.38.Alt gruplar arası 7., 14. ve 21. günler yara alanı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (Paired Samples Test)

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
7.gün	Sh & Ns	8.45	5.26	3.18	0.68	11,367	0.000*
	Sh& Vv	8.45	4.54	3.90	0.49	19,467	0.000*
	Ns& Vv	5.26	4.54	0.71	0.52	3,353	0.020*
14.gün	Sh & Ns	1.83	1.31	0.52	0.17	7,053	0,001*
	Sh& Vv	1.83	1.12	0.61	0.19	8,940	0,000*

	Grup1& Grup2	ORT1	ORT2	OF	SS	t-değeri	p-değeri
	Ns& Vv	1.31	1.12	0.19	0.17	2,690	0,043*
21.gün	Sh & Ns	0.78	0.44	0.34	0.14	5.861	0.002*
	Sh& Vv	0.78	0.28	0.50	0.07	17.511	0.000*
	Ns& Vv	0.44	0.28	0.16	0.10	3.792	0.013*

OR: ortalama fark SS: standart sapma

Kontrol grubuna ait palatinal mukozada oluşturulan yara defektinin görseli ve deney alt gruplarından 7.,14. ve 21. günlerde alınmış görseller aşağıda bulunmaktadır.



Görsel 4.50. Kontrol grubu yara yüzey alanı (stereomikroskopta X8 büyütme)



Görsel 4.51 A: Sham grubu **B:** Nigella sativa grubu **C:** Vitis vinifera grubu 7. gün yara yüzey alanı (stereomikroskop, X8 büyütme)



A



B



C

Görsel 4.52. A: Sham grubu B: Nigella sativa grubu C: Vitis vinifera grubu 14. gün yara yüzey alanı (stereomikroskop, X8 büyütme)



A



B



C

Görsel 4.53. A: Sham grubu B: Nigella sativa grubu C: Vitis vinifera grubu 21. gün yara yüzey alanı (stereomikroskop, X8 büyütme)

5. TARTIŞMA

Yara iyileşme süreci karmaşıktır. Dengeyi korumak ve buna bağlı olarak tüm vücudu korumak için uyum içinde çalışan bir dizi olayı içerir. Yaranın iyileşmesi ne kadar uzun sürerse, zararlı maddelerin ve mikrobiyal toplulukların vücuda girmesi ve zarar vermesi için o kadar fazla fırsat olur [282]. Yara iyileşmesinin süresi, oksijen seviyeleri, enfeksiyonların varlığı, yaş, stres seviyeleri, vücut tipi, kronik hastalıklar, vasküler yetersizlik ve beslenme durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu faktörler vücudun yarayı iyileştirme yeteneğini etkileyebilir ve yaranın kapatılmasında ve iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir [283]. Yapılan cerrahi işlemler sonrası primer yara iyileşmesi gibi sütur materyali ile yara dudaklarını bir araya getirilemediği durumlarda geniş yüzey alanına sahip sekonder iyileşmenin beklendiği bir yara yüzeyi bulunur. Sekonder iyileşme süreci daha uzun sürer ve mikrobiyal kontaminasyona daha fazla maruz kalır [284]. Ağız cerrahisinde yara iyileşmesi ağız boşluğunda gerçekleşirken; heterojen ağız florası, çiğneme hareketleri sırasında oluşan travmalar ve mekanik temizlikteki yetersizlikler sonucu dental plak artışı gibi birçok faktörden etkilenir ve normal cilt yaralarından farklı kılar.

Orta Doğu, en az 2600 bitki türüne ev sahipliği yapmaktadır ve bunların 700'ü literatürde iyileştirici özellikleri nedeniyle alıntılanmıştır. Bu bitkilerin 450'den fazlası insan hastalıklarının tedavisi için kullanılmaya devam etmektedir. Şu anda akne, sedef hastalığı ve alerjiler dahil olmak üzere çeşitli cilt sorunlarını tedavi etmek için 40 bitki türü kullanılmaktadır [285]. Yara iyileşmesindeki sorunlar, birçok çalışmada odak noktası olmuştur. Uzun yıllardır hem kronik hem de akut yaralar için Ayurveda, Çin ve Yunan-Arap gibi birçok ülke bitkisel tıbbında yeni terapötik stratejileri ve tedavi yöntemleri geliştirmek için çalışmalar yapmıştır. Araştırmacılar, yara yönetimi ve tedavisi için düşük maliyetli, etkili ve sürdürülebilir bir uygulama yöntemi oluşturmak için yeni formüller, pansumanlar ve tıbbi bitki bileşimleri araştırmaktadır. Yara yönetimi ve tedavisi için yeni formüller, pansumanlar ve tıbbi bitki bileşimleri günümüzde hala araştırılmaktadır [16], [17].

Doğal bileşikler içeren bitki özleri, yara iyileşmesini artırma ve yara izi oluşumunu en aza indirme konusunda faydalıdır [19]. Antimikrobiyal, antioksidan ve iyileştirici özelliklere sahip bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşikler, kan pıhtılaşmasını uyarır, enfeksiyonla savaşır ve yara iyileşmesini hızlandırırlar [20]. Doğal maddelerin yara iyileşmesine katkı sağlama kapasitesine sahip olduğunu ve yara iyileşme sürecinin

tüm aşamalarında etkili tedavi yöntemi olduğunu öne süren birçok çalışma vardır. Etki şekline, dozaja ve yara iyileşmesinin belirli dönemiyle ilişkili uygulama yöntemine bağlı olarak, ilaçların etkisinde farklılıklar olabilir. Fitokimyasallar güvenli kabul edilir ve genellikle geleneksel tedavilerden daha fazla tolere edilir. Ayrıca kolay elde edilebilmesi ile daha ucuzdur [286].

Bitki özleri ve fitokimyasallar, yara iyileştirici hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinler üzerinde etki ederek iltihabı düzenleme eğilimindedir. Bu, gelişmiş anjiyogenez, fibroplazi ve epitelizasyonla sonuçlanır [19]. Başka bir deyişle, bu doğal maddeler yeni kan damarlarının büyümesini, bağ dokusunun oluşumunu ve cilt hücrelerinin yenilenmesini teşvik etmeye yardımcı olur; bunların hepsi yara iyileşmesi için önemlidir [20].

NS, siyah kimyon veya siyah tohum olarak da bilinir, Ranunculaceae familyasına ait otsu bir bitkidir. Bitkinin meyveleri, beyaz tohumlar içeren büyük kapsüller şeklindedir. Havaya maruz kaldıktan sonra siyaha döner ve hoş kokulu ve acı bir tada sahip olur [188]. İbn Sina (MS 980-1037), 12. yüzyıldan 17. yüzyıla kadar geleneksel tıp müfredatının bir parçası olan ünlü "*Tıp Kanunu*"nda NS'den bahsetmiştir. Tıp kitabında tohumları "*vücuttaki enerji üretimini artıran ve yorgunluk ve bitkinlikten, ateşten, baş ağrısından, cilt rahatsızlıklarından, yaralardan, mantardan, parazitlerden ve ölümcül hayvan saldırılarından kurtulmada faydalı olan tohum*" olarak tanımlamıştır [287]. NS'de bulunan birincil biyoaktif bileşen olan TQ, çok çeşitli faydalı özelliklere sahiptir [25]. Çeşitli çalışmalarda çok işlevli yapısı vurgulanmış ve diğerlerinin yanı sıra antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antialerjik, antioksidan, antineoplastik ve antidiyabetik yeteneklerini göstermiştir [288], [289]. Bu özelliklere sahip olmasında dolayı NS deneyimizde fitokimyasal ajan olarak kullanılmıştır.

VV odunsu bir yapıya sahip ve sarmal tırmanıcı filizler içeren bir bitkidir. Yeşilden mor ve siyaha kadar değişen renklerde küçük, soluk, yumuşak meyve çiçekleri taşır. Bu meyveler üzüm olarak bilinir [290]. VV tohumları, güçlü antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antitrombosit, antikolesterol, yaşlanma karşıtı, antimikrobiyal ve antitümör özellikleri sergilediği tespit edilen kateşin, epikateşin, flavanol, resveratrol ve proantosiyanidinler gibi polifenolik bileşiklerden oluşur [291]. Bu özelliklere sahip olmasında dolayı VV deneyimizde fitokimyasal ajan olarak kullanılmıştır.

Hayvanlar insanlık tarihinde binlerce yıldır çalışmalarda ve araştırmalarda kullanılmıştır. Hayvan modelleri, 18. ve 19. yüzyıllarda Jean Baptiste Van Helmont, Francesco Redi, John Needham, Lazzaro Spallanzani, Lavoisier ve Pasteur gibi birçok

bilim insanının yaşamın temel prensiplerini araştırmak için hayvan deneyleri yapmasıyla genişlemiştir [292]. Bunun yanı sıra hayvanlar, hayvan ve insan anatomisi, fizyolojisi, patolojisi ve farmakolojisi hakkında bilgileri geliştirmek için de kullanılmış olup birçok biyolojik alanlarda bilgilerin ilerlemesine katkıda bulunmuştur [293].

Hayvan modelleri, insan sistemlerine veya hastalıklarına benzer sistemleri veya hastalıkları analiz etmek için kullanılan deney hayvanları olarak tanımlanabilir. Deney hayvanları enfeksiyon ve hastalıklara karşı dirençli yapıya sahiptir ve insan anatomisi ve fizyolojisine benzerliği ile bilinmektedir. Hayvan modellerinin kullanımı, sunulan modelin canlı bir organizmadaki dinamik süreci ve etkileşimi araştırmasına izin vermesi gibi diğer araştırma yaklaşımlarına göre bazı avantajlara sahiptir. Ayrıca, araştırmacıların belirli değişkenlerin seviyesini etkilemelerini ve ardından ilgili mekanizmaların buna bağlı performansını gözlemlemelerini sağlar [294]. Günümüzde bazı hastalıkların teşhisi, patogenezlerinin öğretilmesi ve hastalıktan korunma ve tedavi yöntemlerinin oluşturulması için hayvanların bilimsel araştırmalarda model olarak kullanılması açısından yaygındır. Deneysel değişkenlikleri kontrol altına almadaki kolaylık, patolojiye genetik olarak uygun türlerin seğilebilmesi, istatistiksel değerlendirmede istenilen sayıda örneklemin oluşturulması, birden fazla patoloji ve risk faktörünü değerlendirilebilmesi, deney süresindeki kısalık ve koruyucu veya tedavi protokollerinin denenmesinde kolaylık hayvan modellerinin kullanılmasındaki avantajlardır [295].

Deney hayvanı olarak kullanılan ilk türler domuz, köpek, kedi, koyun ve hatta tavuk gibi evcilleştirilmiş hayvanlar olmuşlardır. Kobay, tavşan, fare ve ratlar gibi kemirgenler ise günümüzde en sık kullanılanlardır [296]. Albino Wistar ratlar, 1906 yılında biyolojik ve tıbbi araştırmalarda kullanılmak üzere Wistar Enstitüsü'nde üretilmiştir. Bilim insanları tarafından model organizma olarak hizmet etmek üzere geliştirilen ilk sıçandır. Kullanılan tüm hayvanlar arasında, Albino Wistar sıçanı en sık kullanılan hayvan modelleri arasındadır. Bu sıçanlara, çok sakin ve itaatkâr hayvanlardır. Laboratuvar koşullarına kolayca uyum sağlayabilirler. Bu nedenle bilim insanları deneyler yapmak için sıkça bu türü kullanırlar [297]. Ayrıca diğer hayvan türlerine göre genetik olarak daha benzerdirler. Bu özellikleriyle bir çalışmanın sonuçları üzerindeki genetik farklılıkların etkisini azaltır. Öte yandan deneysel sonuçları etkileyebilecek karıştırıcı değişkenlerden kaçınmak için genetikte homojenlik esastır [294]. Albino Wistar sıçanlarının genetik benzerliği araştırma çalışmalarında büyük bir artı sunar. Deney sonuçlarındaki farklılıkları azaltarak daha tekrarlanabilir sonuçlara yol açar. Bu, bilimsel bulguların güvenilir ve geçerli olmasına katkıda bulunur. Bu nedenle, bilinen

genetik özelliklere sahip Albino Wistar sıçanlarını kullanmak, bilimsel bilgiyi ileriye taşımak için birçok araştırma alanında önemli bir araçtır. Ayrıca bu sıçanlar deney sırasında, kan ve örnekleri almak ve denekleri ameliyat etmek için doğru bir seçimdir. Vücut ölçüleri gereğince laboratuvarında barınma ve beslenme açısından istenilen miktarda çalışma sayısı için yer temini etmeyi mümkün kılar [297].

Bazı hayvan türleri AIDS, Parkinson hastalığı ve hepatit gibi insan hastalıkları, psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar, toksikoloji, organ nakilleri, beslenme, uyuşturucu kullanımı, aşı geliştirme ve diş hekimliği gibi çeşitli araştırma alanları için önemli kabul edilmektedir [298]. Oral dokular üzerine yapılan birçok çalışmada araştırmacılar ratları yaygın olarak kullanmıştır. Bunun nedenleri arasında dayanıklı yapıya sahip olmasının yanı sıra, kolay temin edilebilmesi, deney sırasındaki bakımlarının kolaylığı ve düşük maliyet sayılabilir [281], [299]. Kemirgenlerin kullanıldığı araştırmalarda, dişi üreme döngüsü sırasındaki davranışsal çeşitliliği deneysel verilerin yorumlanmasını karıştıracak endişesi nedeniyle dişiler sıklıkla göz ardı edilir. Erkek cinsiyet bu endişeyi elemine etmek için tercih edilir [300]. Tüm bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda erkek Albino Wistar ratları tercih ettik.

Kullanılan hayvanların vücut ağırlığı, yaş ve gelişim evresi çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek önemli parametrelerdir [301]. 21 haftalık (~5 aylık) ve üzeri yaşta Wistar sıçanları yetişkin sıçanlar olarak kabul edilmiştir [302]. Ayrıca çalışmalar sırasında hayvanların vücut ağırlıklarının takip edilmesi genel sağlıklarını değerlendirmede önemlidir [303].

Çalışmalarda kullanılan ortam koşullarının biyolojik, çevresel ve deneysel koşullarının sabit tutulması ve varyasyonların kontrolünün sağlanması standardizasyonun sağlanması açısından önemlidir. Standardizasyonun amacı tekrarlanan deneylerde yakın veriler elde etmektir. Bu da bilimsel sonuçlara olan güveni artırır [304]. Bu açıdan araştırmalarda kullanılacak hayvan türünün, beslenme, barınma ve bakım şartlarının bilinmesi önemlidir. Sıçanların kafesleri sert, dayanıklı ve şeffaf plastik materyalden oluşabilir. Aynı kafeste belli sayıda hayvan grupları halinde barındırılabilir. Nokturnal hayvanlar olduğu için doğal fizyolojilerinin devamı açısından 12 saat karanlık 12 saat aydınlık ortam sağlanması ve nem oranının %40-60 arasında ve sıcaklığın ise 20-24 °C olduğu odalarda barındırılmaları önemlidir [305], [306]. Çalışmamızın yapıldığı Deney Hayvanları ve Araştırma Merkezi bu kriterleri sağlamıştır.

Güvenli, tekrarlanabilir, ucuz olması ve minimal travmatik anestezi ajanları invaziv hayvan deneyleri için idealdir. Ketamin hidroklorür en yaygın kullanılan enjekte

edilebilir anestezi ajandır ve hızlı etkilidir. Ksilazin hidroklorür etkili bir yatıştırıcıdır ve hayvanlarda anesteziye yardımcı olarak yaygın olarak kullanılır [307]. Ketamin-ksilazin farklı yollarla uygulanabilmesine rağmen, kas içi yol hayvanlar için daha az streslidir ve ayrıca gastrointestinal sisteme yanlılıkla enjeksiyon yapılmasını önler [308]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çeşitli laboratuvarlar tarafından önerilen ketamin ve ksilazin dozları sırasıyla 40 ila 100 mg/kg ve 5 ila 13 mg/kg vücut ağırlığı arasında değişmektedir [309]. Deney sırasında biz de hayvanların genel anestezi altına alınmasında ketamin-ksilazin intramusküler enjeksiyonunu kullandık.

Kemirgenler, eksizyonel ve insizyonel yara iyileşmesi çalışmaları için en yaygın deneysel modellerden biridir [310]. Çalışmalar öncelikle, tüm yumuşak dokuyu içeren eksizyonel yaralar oluşturarak palatinal yara iyileşmesini değerlendirmiştir [311]. Bunun nedeni eksizyonel yaralarda inflamatuvar safha insizyonel yaralardan daha dirençlidir. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında 21. gün sonunda sekonder iyileşmeye bırakılan eksizyonel yara merkezinde hala açık defekt alanı olduğu görülmüştür. Merkezi kısmında fibrin pıhtısı ve iltihaplı eksudanın varlığı hem yüzeysel hem de derin bölgelerde, skar dokusu boyunca yoğun makrofaj hücreleri bulunur. Bu açıdan sekonder iyileşmeye bırakılan eksizyonel yara modellerinin iyileşme süresi uzun sürmektedir [312]. Ratlarda oluşturulacak yara modelinin belirlenmesinde yeterli süre ve iyileşme safhalarının takibi için eksizyonel yara modelini tercih ettik.

Ratların palatal mukozası üzerine oluşturulacak eksizyonel yara defektinin boyutu hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. Zhu ve ark.[313], Çalışır ve ark.[314], Fırat ve ark.[315] ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 3 mm çapında, Mariano ve ark.[316] 4 mm çapında, Kozlovosky ve ark.[317], Maeda ve ark.[318] 5 mm çapında ve Kang ve ark.[319] 6 mm çapında defektler oluşturmuşlardır. Biz çalışmamızda ratların palatal mukozasındaki alanı dikkate alarak standart üretilmiş 3.5 mm çapındaki metal punch frez ile yara defekti oluşturduk.

Yara iyileşme süreci histopatolojik olarak değerlendirilirken biyopsi alınacak günler konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Kesi sonrası 7. gün, yara iyileşme sürecinin enflamasyondan zirveye kadar olan proliferasyon fazlarının ortasına, 14. gün ise proliferasyonun sonuna ve yeniden şekillendirme fazının başlangıcına karşılık gelir [4]. Şimdiye kadar ratlarda yapılan palatal yara modeli üzerine olan çalışmalarda Kim ve ark.[320] Artin M jelini kullandıkları çalışmada 3., 5. ve 7. günlerde, Maeda ve ark. [318] ultrasonu kullandığı çalışmalarında 7. ve 15. günlerde, Suragimath ve ark.[321] karbonatlı içecekleri kullandıkları çalışmada 3., 7., 14. ve 21. günlerde, Köşger ve

ark.[322] Arnebia densiflora'nın etkilerini incelediği çalışmada 4., 7., 14. ve 21. günlerde, Çalışır ve ark.[314] ise hümik asit kullandığı çalışmada 7., 14. ve 21.günlerde örnekler almıştır. NS'nin ratlarda kullanıldığı palatal mukozada yara iyileşmesi çalışmalarında Tabaru ve Ruzgar [323] 3., 7., 14. ve 20. günlerde, Elgohary ve ark.[324] 7., 14. ve 21. günlerde, Sari ve ark.[325] 0. ve 7. günlerde örnekler aldılar. Salah ve ark.[326] NS'nin cilt üzerine etkisini tavşanlarda incelediği çalışmada 7. ve 14. günlerde örnekler elde etmiştir. Lin ve ark.[327] Sıçanlarda yanık yaralarında kullandığı VV'nin etkileri için 1., 2., 4., 8., 16. ve 20. günlerde örnekler elde ettiler. Biz çalışmamızda 7., 14. ve 21. günlerde örnekleri elde ettik.

Sıçanlarda oral yoldan uygulandığında TQ LD50 794,3 mg/kg (469,8 mg/kg-1118,8 mg/kg güven aralığı) olmuştur. Oral uygulamada artan uyukulu durum ve dispenik hal görülebilse de bu semptomlar kısa sürede kaybolmuştur. Oral gavajlardan sonra TQ'nun LD50 değerleri, istenilen faydalı etki değerlerinden 100-150 kat daha yüksektir [234]. Bu nedenle oral TQ'nun intraperitoneal olarak verilenden daha güvenli olduğu sonucuna varılır. Ayrıca oral TQ, gastrointestinal sistemde intraperitoneal uygulanmasına göre daha az toksiktir [202], [235]. Proantosiyanidinler herhangi bir mutajenik potansiyele ve teratojenik etkiye sahip değildir. [276]. Prosiyanidin açısından zengin üzüm çekirdeği özütlerinin oral yoldan alınmasında herhangi bir toksik etki gözlemlenmemiştir. LD50 nin 5000mg/kg'dan daha yüksek bulunmuştur. Başka bir araştırma ise 4000 mg/kg olarak hesaplamasıyla bunu desteklemiştir [277]. Majumda ve ark. [328] albino sıçanlara 2 g/kg olarak uyguladıkları çörek otu yağının kollajen formasyonunu arttırdığı, Okasha ve ark. [329] sedef hastalığı benzeri cilt iltihabı olan erkek Albino Sıçanlarda 5 mg/kg olarak çörek otu yağı uygulayarak inflamasyondaki azalmayı göstermişlerdir. Niknami ve ark. [330], 2, 4 ve 8 mL/kg üzüm çekirdeği yağını ülseratif kolitli erkek wistar sıçanlara uygulamışlardır. Çalışmamızda NS ve VV LD50 açısından yüksek güven aralığı 1 ml/kg/gün olarak ve toksistike açısından oral gavaj yoluyla uygulandı.

Yara iyileşme süreci, hemostaz, inflamatuvar, proliferatif ve yeniden şekillenme gibi birbiriyle örtüşen fazları içerir [5]. Her fazdaki görülebilecek herhangi bir problem, yara iyileşmesinin zayıflamasına veya aşırı indüksiyona neden olabilir. Yara iyileşmesi sonuçları, makroskopik ve histolojik gözlemlerle , biyokimyasal ve biyomekanik ölçümlerle ayrıca bir tedavinin yara onarımının ilerlemesi üzerindeki etkisini öğrenmek için hücrel ve immünolojik yanıtların değerlendirilmesiyle ve tüm bunların kombinasyonu ile değerlendirilebilir [331].

Yara iyileşmesi için sitokinler enflamatuvar faz sırasında kendini gösterir. Sitokinlerin bu rolünü desteklemek için proinflatuar IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonunun iyileşmeyi güçlü bir şekilde yukarı regüle ettiği bilinmektedir [332]. PMNL ve makrofajlar bu sitokinlerin ana kaynağı olmasının yanında bazı hücre tiplerinde de ekspresyonları gerçekleşebilir. Bu sitokinlerin koordineli salınımı yara iyileşmesi için önemlidir. Glukortikoid ile tedavi edilen fare deneylerinde ve diyabetik fare çalışmalarında bu süreçte farklılıklar gözlenmiştir [333], [334]. Nötrofiller ve fibroblastlar tarafından ağırlıklı olarak salınan IL-1 ve TNF- α FGF nin güçlü indükleyicileridir [335]. Anjiyogezin ana düzenleyicisi olan VEGF ise yara bölgesinde makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilirken proinflatuar sitokinler her iki hücre tipinde de üretimi indükleyici rol üstlenir [336]. IL-6 nın elemine edildiği farelerde yara bölgesindeki keratinositlerin mitojenik aktivitesinde ve nötrofiller üzerindeki kemoatraktif etkilerde önemli değişikliklerin görüldüğü yara modeli çalışmasında iyileşmenin ciddi şekilde geciktiği görülmüştür [337]. Tam tersi aşırı IL-6 üretiminin ise skarlı iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir [338].

Proinflatuar sitokinler kadar antiinflatuar sitokinlerinde yara iyileşme sürecinde ciddi etkilerinin olduğu bilinmektedir. İnflatuar yanıtların sınırlandırılması/sonlandırılmasında önemli rolü olan IL-10 aynı zamanda çeşitli bağışıklık hücrelerinde olduğu gibi keratinositlerin ve endotel hücrelerinin büyümesinde ve farklılaşmasında rolü vardır [339]. IL-10'un yara onarımındaki rolü için, bu sitokine karşı nötralize edici antikörlerin uygulandığı fare deneyinde IL-10'un nötrofillerin ve makrofajların yara bölgesine infiltrasyonunu ve çeşitli kemokin ve proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu engellediği gösterilmiştir [340]. Başka bir çalışmada ise IL-10'un skarsız iyileşmedeki rolü gösterilmiştir [341].

Hijazy ve ark. [342] tarafından yapılan son araştırmalarda, pençe ödemi olan farelerde oral uygulamanın ödem, oksidatif stres ve inflamasyon gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. TQ IL-1, TNF- α , IL-6, MCP-1, CRP miyeloperoksidaz ve NF- κ B dahil olmak üzere iltihaplı pençe dokusunda proinflatuar mediatörleri azalttığı gösterilmiştir. Nourbar ve ark.[223], NS hidroetanolik ekstraktının diyabetik erkek sıçanlarda yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bir çalışma yapmıştır. NS özütü, diyabetik sıçanlarda kontrol gruplarına kıyasla yara iyileşmesini önemli ölçüde artırdı. Bu hızlandırılmış iyileşmenin kesin mekanizması araştırılmamış olsa da NS antienflatuar ve antibakteriyel özelliklerinin bu sonuçta rol oynadığına inanılmaktadır [223]. Sadiq ve ark. [343] wistar sıçanlarında kollajenin neden olduğu artritte TQ ile

oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin yanıtını incelemiştir. Çalışmada TQ'nun oral yoldan uygulanmasının, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ ve PGE gibi proinflamatuvar mediatörlerin seviyelerinde önemli ölçüde azalmaya ve IL-10 seviyesinde artmaya neden olduğunu göstermiştir [343]. Majdalawieh ve ark. [344], NS'nin C57 / BL6 ve BLAB / c hücrelerinde splenosit proliferasyonunu, makrofaj fonksiyonunu ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini nasıl etkilediğini incelemiş, NS makrofajlar tarafından anahtar proinflamatuvar mediatörlerin, yani TNF- α , IL-6 ve NO salgılanmasını baskılamıştır. Koshak ve ark. [216], NS tohumlarından elde edilen etanol, sulu ve süperkritik sıvı (SCF) ekstraktlarının 10 ve 100 μ g / mL konsantrasyonlarında insan T hücrelerinde ve monositlerinde astımla ilişkili inflamasyon mediatörleri üzerindeki etkilerini karşılaştırdılar. SCF en sağlam baskılayıcı özelliklere sahipti; ekstraktlar, T hücrelerinden ve monositlerden IL-2, IL-6 ve PGE2 salınımını azalttı [216]. Alshatwi [345], NS tohumlarından elde edilen 2.5 ve 5.0 μ g/mL konsantrasyonlardaki metanolik ekstraktın, doza bağlı bir şekilde 48 saat boyunca fitohemaglutinin ile uyarılan T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini gösterdi. NS ekstraktı ayrıca fitohemaglutinin ile uyarılan insan Periferik kan mononükleer hücrelerinde TNF- α , IL-6 ve IL-8'i kodlayan genlerin ekspresyonunu da azalttı. Tersine, fitohemaglutinin stimülasyonunun yokluğunda, NS ekstraktının varlığında gen ekspresyonu artmıştır [345]. Hikmah ve ark. [346], tarafından yapılan son çalışmada, etanol NS ekstraktının pristan-lupus (PIL) fare modelinde böbrek dokusu hasarı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, NS özütü ile tedavi edilen lupus farelerinde inflamatuvar yanıtlardan, düzenleyici T hücrelerinden (Treg'ler) ve IL-6 ve IL-23 üreten makrofajlardan sorumlu Th17 hücrelerinin yüzdesinin, plasebo veya steroidlerle tedavi edilen PIL farelerine kıyasla daha düşük olduğunu gösterdi [346]. El Gazzar ve ark. [347], alerjik astımlı bir fare modelinde TQ uygulaması (3 mg/kg, i.p.), ovalbumin ile duyarlılaştırılmış erkek ve dişi BALB/c farelerinin bronkoalveolar lavaj sıvısında proinflamatuvar üretimini azaltmıştır. Dahası, ovalbumin duyarlılığından önce TQ uygulaması, toplam inflamatuvar hücre alımını, eozinofil hücre sayısını ve IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerini önemli ölçüde azaltırken, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki IL-10 seviyelerini artırmıştır [347]. Işık ve ark. [348], ülseratif kolit bulunan sıçanlarda NS uygulaması sonucu proinflamatuvar sitokinler olan TNF, IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin NS uygulanmayan gruba göre anlamlı düzeyde azaldığını bulmuştur.

Çalışmamızda ratlarda oluşturduğumuz yara modelinde sakrifikasyon günlerinde alınan serum örneklerinden ELISA testiyle ölçülen IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyelerinde NS grubu, Sham ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılıklar bulunmuştur. 7. Gün alınan

örneklerde IL-6 seviyelerinin sham grubuna göre düşük seviyede olması ve 7. ve 14. günlerde alınan örneklerde IL-10 seviyelerinin sham grubuna göre yüksek değerlerde olması literatür verileriyle benzerlik göstermektedir. IL-1 β seviyeleri NS grubunda 7. günde kontrol gruplarına kıyasla yüksek bulunurken, sham grubuna göre sadece 14. Gün de IL-1 β seviyeleri yüksek miktarda ölçülmüştür. Haq ve ark. [349], çörek otu tohumlarının ve çözünür fraksiyonlarının farklı mitojenlere karşı lenfosit tepkisi ve polimorfonükleer lökosit fagositik aktivitesi üzerindeki etkileri in vitro olarak incelenmiştir. Araştırmaları sonucunda NS nin IL-1 β seviyesinde artışa neden olduğu bulmuşlardır. Bunu da makrofaj üzerindeki etkisine bağlamışlardır [349]. Singh ve ark. [350], NS ekstraktının tavuk periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) üzerindeki immünomodülatör etkilerini araştırdığı çalışmada tavuk PBMC'lerinde IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- β ve IFN- γ kodlayan genlerin ekspresyonunu uyarıldığını göstermişlerdir. NS uygulamasının IL-1 β seviyesindeki değişimleri incelediğimiz çalışmamızdaki sonuçlar ile literatür verileri arasında benzer sonuçlar görülmektedir.

Üzüm kabuğu, antosiyaninler ve tanenler gibi flavonoid bileşiklerden resveratrol gibi flavonoid olmayan bileşiklere kadar önemli miktarda fenolik bileşik içerir [351]. Flavonoid olmayan bir biyomolekül olan resveratrol antioksidan, iltihap giderici ve kanser önleyici özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [352]. Ayrıca, yüksek resveratrol içeren üzüm çekirdeği ekstresinin yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiş ve bu durum, doku onarımını sağlayan redoks-duyarlı süreçlerin modülasyonuna bağlanmıştır [353].

Al-Warhi ve ark. [354], tavşanlarda yara iyileşmesini inceledikleri çalışmada VV uygulamasının 7. ve 14.günde tedavi edilmeyen ve diğer gruplar arasında anlamlı ölçüde TNF- α ve IL-1 β değerlerinde azalma olduğunu bulmuşlardır. Martin ve ark. [355], sıçanlarda trinitrobenzensülfonik asidin intrakolonik damlatılmasıyla oluşturulan kolon hasarında resveratrolün etkilerini araştırdığı çalışmada, resveratrol ile tedavi edilen sıçanlarda IL-1 β sitokin seviyeleri önemli ölçüde daha düşüktü. Zheng ve ark. [356], cilt yanığı yara bölgelerinde inflamasyonu baskılamak ve vaskülarizasyonu desteklemek için resveratrol (Res) ve histatin-1 (His-1) yüklü supramoleküler bir konak-misafir jelatin (HGM) hidrojeli kullandığı çalışmada, sıçanlardaki yanık yaralarda proinflamatuvar faktörler olan IL-6, IL-1 β ve TNF- α ekspresyonunu inhibe ederek yara iyileşmesini desteklediğini bulmuşlardır. Abbas ve ark. [357], dermal resveratrol yüklü kolloidal sistemin faydalı etkilerini kanıtlamak için yaptıkları çalışmada, ikili yüzey aktif madde olarak P407/P188 içeren resveratrol kolloidal taşıyıcı ile önceden tedavi edilen sıçanlarda antiinflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve IL-8 seviyelerinde önemli ölçüde farklılıklar

görmüştür. Chu ve ark. [358], üzüm çekirdeği ekstraktının fare retinalarında ve ARPE-19 hücrelerinde Amiloid β kaynaklı proinflatuar olaylara karşı koruyucu aktivitelerini ve altta yatan mekanizmalarını araştırdığı çalışmada, üzüm çekirdeklerinin farelerin retina dokularında IL-12, IL-6, IL-1 β ve IL-18 seviyelerindeki artışları azalttığını göstermiştir. Giribabu ve ark. [359], erkek sıçanlarda streptozotosin-nikotinamid ile indüklenen tip 2 diyabetin karaciğerinde VV tohumu etanolik ekstraktının antiinflatuar, antiapoptotik ve proliferatif etkilerini araştırdıkları çalışmada, TNF- α , NF-K β , IKK- β , IL-6, IL-1 β inflammatuar belirteçlerin seviyelerinde azalma göstermişlerdir. Çalışmamızda elde edilen tüm bu veriler literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Yara iyileşmesi üzerine NS ve VV uygulamasını karşılaştırdığımız çalışmamızda, sakrifikasyon günlerinde alınan örneklerde Vv gruplarında IL-6 seviyeleri kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı ölçüde daha düşüktür. Vv grubu IL-6 seviyeleri Ns gruplarına göre de anlamlı ölçüde daha yüksek seviyede baskılanmıştır. Vv grubu IL-10 seviyeleri sham grubuna 14. Gün alınan örneklerde anlamlı ölçüde artmıştır. Ancak NS uygulaması IL-10 seviyelerini Vv grubuna göre daha yüksek eksprese olmasına neden olmuştur. IL-1 β seviyeleri 14.gün alınan örneklerde sham grubuna göre anlamlı bir fark yok iken Ns grubu ile arasında anlamlı bir şekilde daha düşüktür. Bu durum NS uygulamasının IL-1 β seviyelerini yükseltme yeteneğiyle açıklanabilir [349]. 21. Gün alınan örneklerde ise Vv grubu IL-1 β seviyeleri sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük seviyelerde ölçülmüştür. 7.,14. ve 21. gün elde edilen sitokin verilerinin toplamalarının ortalaması üzerinden yapılan istatistiksel çalışmada ise Ns grubunda IL-1 β ve IL-6 değerleri anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu bilgiler ışığında VV uygulaması NS ye göre yara iyileşmesi sırasında daha fazla miktarda antiinflatuar aktivite gösterdiği sonucuna varabiliriz.

Yara iyileşmesi, doku hasarına karşı doğal bir fizyolojik reaksiyondur. Bununla birlikte, yara iyileşmesi basit bir fenomen değildir, ancak çok sayıda hücre tipi, sitokinler, mediatörler ve vasküler sistem arasında karmaşık bir etkileşimi içerir. Kan damarlarının ilk vazokonstriksiyonu ve trombosit agregasyonu kaskadını, kanamayı durdurmak ve ardından nötrofil ile başlayan çeşitli enflamatuvar hücrelerin akışını durdurmak için tasarlanmıştır. Enflamatuvar hücreler, sırayla, anjiyogenez, tromboz ve yeniden epitelizasyonu teşvik etmek için çeşitli mediatörler ve sitokinler salgılar. Fibroblastlar, sırayla, iskele görevi göreceк hücre dışı bileşenleri ortaya koyar [360]. Proliferatif faz, enflamatuvar faz birlikte ortaya çıkar. Hücre dışı matriks oluşumu, anjiyogenez, kollajen

sentezi ve epitel proliferasyonu ile karakterize edilir. Bunu doku remodelasyonu ve skar formasyonu izler. Enflamatuvar faz, nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin infiltrasyonu ile belirlenir. Mast hücreleri inflamasyonu başlatmaya, yeniden epitelizasyonu desteklemeye ve anjiyogenezi simüle etmeye yardımcı olurlar. İnflamatuvar fazda, aktif mast hücrelerinden salınan histamin tarafından vasküler geçirgenlik indüklenir, hücre dışı matrikste bozulma ve nötrofillerin katılımı olur. Mast hücreleri, nötrofilleri bölgeye hızlı bir şekilde alınmasını sağlayan hücrelerdir [361]. Proliferasyon fazında, kollajen sentezi artar ve epitelizasyon indüklenir. Yara bölgesinde granülasyon dokusunun gelişimi, 3. günden 14. güne kadar süren bu proliferasyon aşamasını karakterize eder. Granülasyon dokusu, kollajen, fibronektin ve hyaluronik asit matrisinden yeni oluşan kılcal damarlarıyla fibroblastlar ve enflamatuvar hücrelerin bir karışımıdır. Fibroblastlar, yara iyileşmesi sırasında yaralı bölgeye doğru hareket eder ve doku geçirgenliğini artırmak için kollajen üretir. Bu nedenle kollajen üretimi iyileşme süreci için çok önemlidir. Periyodik olarak, olgunlaşma aşamasında fibroblastların sayısı azalır, bunu yeni kollajen liflerinin büyümesi ve vasküler sistemin gelişmesi izler [362].

Mukozanın lamina propriası ve epitelinin hasar görmesi ve oral mukozanın sürekliliğini kaybetmesi ülser olarak tanımlanır [363]. Mohammed ve ark. [364], NS nin buğday tohumu yağına karşı albino sıçanlarda travmatik ülserlerin iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada 3. günde aldıkları örneklerde Ns grubu ile kontrol ve geleneksel sentetik oral jel gruplarının her biri arasında Ns grubunda en düşük ülser yüzey alanı ortalaması olduğunu göstermişlerdir. Sıçanlarda deneysel olarak indüklenen mide ülserleri ve bazal mide sekresyonu üzerindeki NS sulu süspansiyonunun antiülser potansiyeli, Unani tıp pratisyenleri tarafından kullanımını rasyonelleştirmek için incelenmiştir. Nekrotizan ajanların neden olduğu mide ülseri oluşumunu önemli ölçüde önlediği göstermişlerdir [365]. Niknami ve ark. [330], VV çekirdeği ekstresi ve yağının sıçanlarda asetik asit ile indüklenen kolit üzerine koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada Vv nin sham grubuna göre ülserasyon indeksini önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda 7.gün alınan örneklerde ülserasyon Ns ve Vv grupları sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Ns ve Vv gruplarına ülserasyon Sh grubuna göre daha düşükken birbirleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Yara yüzeyinde görülen ülserasyon oluşumu VV ve NS tarafından engellenmektedir.

Hızlı reepitelizasyon, cildin ve ağız mukozasının bariyer fonksiyonunu geri kazandırmak ve enfeksiyonları önlemek için hayati önem taşır [122]. Yaralamaya karşı

enflamatuvar reaksiyon, yara yatağında matriks moleküllerinin ortaya çıkmasına neden olur. Keratinositler yaranın kenarlarından yara yatağına hızla göç eder. Fibroblastlar yeni ECM üretmeye başladıkça, trombositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen EGF ve TGF α tarafından epitelizasyon başlatılır. Yara iyileşme hızı reepitelizasyonla yakından ilişkilendirilmiştir [366]. Selçuk ve ark. [367], sıçanlarda yanık yarası modeli üzerine TQ etkisini araştırmışlardır. TQ, inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı ve reepitelizasyon oranını hızlandığını göstermişlerdir [367]. Algahtani ve ark. [368], TQ nano-emülgel formülasyonunu kullandıkları araştırmalarında epitelizasyon süresinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Sari ve ark. [369], diyabetik sıçanlarda NS nin reepitelizasyonu önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Nayak ve ark. [370], yara iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada Vv uyguladıkları grupta hayvanlar, kontrol ve standart tedaviyle karşılaştırıldığında daha hızlı epitelize olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda 7.gün elde edilen örneklerin incelemesinde NS ve VV uygulaması yapılan gruplarda sham grubuna kıyasla reepitelizasyon literatür verileriyle benzer şekilde anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Yara bölgesinde yeni doku geliştirmek için fibroblastlar proliferatif fazda yayılır ve VEGF ve tip I kollajen gibi birçok büyüme faktörü salgılar [371]. Nourbar ve ark.[223],NS nin hidroetanolik ekstraktının diyabetik erkek sıçanlarda cilt yara iyileşme süreci üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada NS ile tedavi edilen grubun doku örneklerindeki fibroblast sayısının, tedavi edilmeyen ve fenitoin ile tedavi edilen gruplarda önemli bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Hemmati ve ark. [372], VV ekstresindeki proantosiyanidinler, antioksidan özelliklere ek olarak, daha fazla kollajen lifi üretmek için fibroblastların teşviki edebileceklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda fibroblast proliferasyonu 7. Ve 14. Günlerde sham grubuna göre Ns ve Vv gruplarında ortalama değerlerde yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı değildir. Deney sonunda 21.gün alınan örneklerde sham grubunda proliferasyonun gecikmiş olarak arttığı görülmüştür.

Yara iyileşmesinin ilk evresinin geç dönemlerinde enfeksiyon ajanları ve yara iltihabı azaldıkça, epitel dokusu oluşumu için vasküler rejenerasyon başlar. Mast hücreleri ise sitokin ve diğer ürünleri salgılayarak inflamasyonun artmasına katkıda bulunur [96]. İnflamasyon fazının uzaması veya bozulması ve azalmış anjiyogenez, bozulmuş epitelizasyona ve ayrıca bozulmuş rejenerasyona aynı zamanda yara iyileşmesinde gecikmelere neden olur [373]. Al-Zamily ve Al-Temimi [374], NS yağı

ve lazerin sıçanlarda deneysel yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırdıkları çalışmada, NS yağı grubunda inflamatuvar fazın süresinin kontrol grubuna kıyasla azaldığını bulmuşlardır. Nourbar ve ark. [223], hidroetanolik ekstraktının diyabetik erkek sıçanlarda yaptıkları histolojik incelemeler, NS özütü ile tedavi edilen grupların çok az sayıda inflamatuvar multinükleer hücreye sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, ekstrakt ile tedavi edilen grupların inflamasyon oranı diğer gruplara göre daha düşük bulmuştur [223]. Han ve ark. [375], NS nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada histolojik analizlerinde NS nin inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve hücre ödemi azalttığını göstermiştir. Hemmati ve ark. [372], tavşanlarda VV uygulamasının oluşturulan tam kalınlık yara modeli üzerine olan çalışmasında VV uygulanan gruplarda 13. günde, yara bölümünün histolojik olarak dermis tabakasında daha az inflamatuvar hücrelerle ilişkili epidermin oluşumunu göstermiştir. Çalışmamızda 7. Gün örneklerinde gruplar arasında inflamasyon açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. VV uygulanan grupta mast hücresi yoğunluğu açısından sham grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Ancak 14. ve 21. Günlerde VV uygulanan grup ile sham ve Ns grubu arasından anlamlı düzeyde inflamasyon değeri düşük bulunmuştur. 14.günde mast hücre yoğunluğu ise sham grubuna göre Vv grubunda anlamlı miktarda düşüktür. Ns grubunda ise anlamlıya yakın ($p=0,076$) düşük bulunmuştur. 21. Gün örneklerde yapılan incelemelerde ise Ns ve Vv grupları sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Yara iyileşmesinin ilk aşamasının sonunda enfeksiyöz ajanlar ve inflamasyon azaldığında, epitel doku yapımı için vasküler rejenerasyon başlar [376]. Bilinen birçok büyüme faktörü arasında, VEGF yaralarda anjiyogenezi uyardığı bilinir [377]. Yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda Kumandaş ve ark. [378], NS yağının vaskülarizasyonu azalttığını bulurken, Nourbar ve ark. [223], NS ile tedavi olan grupta yara alanında yüksek düzeyde vaskülarizasyon olduğunu göstermiştir. Zhao ve ark. [379], yaptıkları çalışmada genç ve yaşlı sıçanlarda yara iyileşmesinde kontrol grubuna göre vaskülarizasyonun artmış olduğunu buldular. NS uygulamasında vaskülarizasyon için çelişki sonuçlar karşısında biz çalışmamızda Ns gruplarında anlamlı bir fark görmedik. Ağız dokularındaki yüksek vasküler ağ ve tükürükteki bileşenler, vasküler rejenerasyon koşullarını zaten optimize edebilir [380]. Al-Warhi ve ark. [354], albino tavşanlarda yara modeli üzerine çalışmalarında Vv nin vaskülarizasyonu güçlü bir şekilde uyardığını bildirmişlerdir. Ancak Vv gruplarında sham ve Ns gruplarına kıyasla anlamlı farklılıklar

bulunmuştur. 7. Gün alınan örneklerde vaskülarizasyon açısından Vv grubu diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur.

Al-Ghamdi [381] ve Mutabagani ve ark. [382], NS ekstraktının, sıçanlarda İrlanda yosununun neden olduğu pençe ödemi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Ancak biz çalışmamızda NS uygulaması yapılan gruplarda bağ dokusu ödemi açısından anlamlı bir fark bulamadık. Bu durumun incelenen doku, elde edilen örneklerin inceleme yöntemi ve zamanlamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tabaru ve Ruzgar [323] rat palatal yaralarında 7.günde ödemin minimal olduğunu ve erken dönem (3.gün) örnekleme gerektiğini bildirmişlerdir.

Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstraktının klinik olarak anlamlı çeşitli aktif redoks özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [383]. Hemmati ve ark. [384], üzüm çekirdeğinin hidroalkolik özütü, sıçan arka pençe ödemi üzerinde antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu ve ödemi azaltabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda bağ doku ödemi 21. günde alınan örneklerde VV ile tedavi edilen grupta sham grubuna göre daha düşük olarak görülmüştür.

Yara iyileşmesinin ve doku fibrozunun ilerlemesi, dokunun iltihaplanma durumuna bağlıdır. Epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere fenotipik geçişini tanımlamak için epitelden mezenkimal geçişe (EMT) terimi kullanılmıştır [385]. Tip 2 EMT esas olarak doku rejenerasyonu [386] ve fibrozda [387] rol oynar. NS ve VV uygulamasının antiinflamtuvar ve antifibrotik etkilerinin araştırılmıştır. Pei ve ark. [388], miyokardiyal fibrozis, Abidi ve ark. [389], pulmoner fibrozis, Abdelghany ve ark. [390], karaciğer fibrozu, Al-Gayyar ve ark. [391], renal fibrozis üzerine yaptıkları çalışmalarda NS nin fibrozisi tersine çevirdiği veya azaltabildiğini göstermişlerdir. Hemmati ve ark. [392], pulmoner fibrozis üzerine yaptıkları çalışmada VV nin etkisini araştırmışlar ve VV nin fibrozise olan etkisini göstermişlerdir. Bir başka çalışmada vitis cinsi bir başka asma türü olan Vitis labrusca nın kullanıldığı oral uygulamada sıçanlardaki yara iyileşmesi değerlendirilmiş ve fibrozise olumlu etkileri gösterilmiştir [393]. Liu ve ark. [394], üzüm çekirdeği ekstresinin bleomisininden neden olduğu fare pulmoner fibrozunu iyileştirmede katkısı olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda 7.gün alınan örneklerde fibrozis için NS grubu sham gruba göre anlamlı ölçüde yüksekti. Bunun nedeni TQ'nun doz ve konsantrasyonuyla ayrıca erken inceleme süresiyle alakalı olabilir. Çünkü TQ'nun düşük dozlarda anti-fibrotik, yüksek dozlarda ise pro-fibrotik olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [390], [395]. Ayrıca Tabaru ve Ruzgar [323] yaptıkları çalışmada çörek otu yağının 3-7 günlerde granülasyon ve kollojen artışı gösterdiği ve bunun geçici

bir fibrotik görünüm olduğunu bildirmişlerdir. Remodeling sürecinde fibrozisin gerilediği görülmüştür.

14.gün alınan örneklerde VV ile tedavi edilen sıçanlar sham grubuna göre anlamlı ölçüde fibrozis düşük bulunmuştur. NS uygulanan hayvanlarda ise bu değerler sham grubuna göre düşüktür. 21. günde elde edilen örneklerde ise Vv grubunda sham ve Ns grubuna göre fibrozis anlamlı düşük değerler göstermektedir. Çalışmamızda VV ile tedavi edilen gruplarda fibrozis diğer gruplara göre daha faydalı olduğu düşünülebilir.

Ratlar insanlarda yara iyileşmesi sistemini modellemek için sıklıkla kullanılan hayvanlardır. Ancak sıçanların birincil iyileşme yöntemi insanlardaki reepitelizasyonun aksine yara kontraksiyonudur [396]. Yara iyileşmesi için uygulanan fitokimyasalların terapötik etkileri, histolojik, biyokimyasal ve biyomekanik ölçümler haricinde makroskopik değerlendirmeler yaparak da tahmin edilebilir [331]. Makroskopik değerlendirme, yara iyileşmesi etkinliği açısından hızlı elde edilen bir göstergedir. Bu değerlendirme parametreleri arasında iyileşmenin tamamlanması için geçen süre, yara kontraksiyonu ve yara kapanması yer alır [397].

Siriwattanasatorn ve ark. [398], *Garcinia mangostana* L., *Glycyrrhiza glabra* L. ve *Nigella sativa* L.'nin etanolik ekstraktlarının in vitro yara iyileştirme aktivitelerini incelediği çalışmada, NS'nin etanolik özütü iyileşme alanı hızlanma oranı ile en yüksek yara kapatma aktivitesini göstermiştir. NS, açık yaralarda veya tamamen kapanmamış yaralarda, yara iyileşmesini hızlandırmak için uygulanabileceğini göstermişlerdir [398]. Ab Rahman ve ark. [399], NS, *Melastoma malabathricum*, *Pluchea indica* ve *Piper sarmentosum* ekstraktlarının insan dişeti fibroblastlarının yara kapatma aktivitesini incelediği çalışmada, dört bitkiden sadece NS'nin anlamlı ve umut verici olduğu göstermişlerdir. Nourbar ve ark. [223], diyabetik erkek sıçanlarda cilt yara iyileşmesini inceledikleri çalışmada NS ekstresinin kullanıldığı gruplarda 1.günden sonra hızla yara alanının azaldığını, %20 NS nin 18.günde, %40 NS ekstresinin 15. günde yara bölgesinin tamamen iyileştiğini göstermişlerdir. Diyabetik olmayan sıçanlarda 23.günde iyileşen yaralar, sham grubunda 25.günde tamamen iyileşmiştir [223]. Elgohary ve ark. [324], tavşanlarda konsantre HCl (% 38) kullanılarak kimyasal yanık oluşturdukları araştırmada, 5., 10., 15. ve 20. gün sonra yara alanının en küçük olduğu grupların başında NS yağ grubu kullanıldığı atışlı fonoforez grubu olmuştur. Han ve ark. [375], sıçanlarda yaptığı eksizyonel yara modelinde ise NS uygulanan grubun 7. ve 14. günlerde en küçük yara alanı ve en yüksek yara kontraksiyonu gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda gruplar içerisinde yara alanındaki elde ettiğimiz kapanma değerlerini kıyasladığımızda NS

uygulanan gruplarda literatürle uyumlu sonuçlar elde ettik. NS ile tedavi edilen hayvanlar sham gruplarına göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. Yara iyileşme hızına olan katkısı tüm bu çalışmalarla bağdaşmaktadır.

Hemmati ve ark. [372], üzüm çekirdeği ekstresi % 2 bitkisel kremin insan cilt lezyonları üzerindeki etkisini değerlendirdiği çalışmada, 3., 7., 10. ve 14. günlerde plasebo grubu arasında anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Hemmati ve ark. [400], tavşan modelinde tam kalınlıktaki yaranın onarımını inceledikleri çalışmada ise %2'lik VV ekstratı içeren kremin en iyi iyileşme oranı ürettiği göstermişlerdir. Al-Warhi ve ark. [354], bir eksizyon yara modeli kullanarak VV tohum ekstraktının in vivo yara iyileşme potansiyelini araştırdığı çalışmada yanık merhemi ile tedavi edilen gruba kıyasla yüksek yara kapanma yüzdeleri elde etmiştir. Nayak ve ark. [370], eksizyonel tam kalınlıkla oluşturulmuş yarada Cabernet sauvignon adında VV çeşidi olan üzüm kabuğunun iyileştirici etkisini inceledikleri çalışmalarında, antibiyotik krem, vazelin ve vazelin bazlı VV kabuğu tozu kullanmış 13. günde VV ile tedavi edilen grup diğerlerine göre yara alanı kapanmasında önemli artışlar göstermiştir. Çalışmamızda VV ile tedavi edilen gruplar ile sham grupları arasında yara kapanma hızı arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bulgularımız literatürdeki araştırmalarla benzer sonuçlar vermektedir.

Deney grupları arasında sham grubu yara alanı 21.günde tam olarak kapanma sağlayamamıştır. Ancak Ns ve Vv grupları 21. Günde tam kapanma sağlamıştır. Ns ve Vv grupları arasında ölçümler sonucu elde edilen değerler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Yaptığımız çalışmanın sonucunda ise Vv grubu Ns grubuna göre daha hızlı bir kapanma sağladığını söyleyebiliriz.

Elde edilen tüm biyokimyasal, histopatolojik ve stereomikroskopta alınan fotoğraflarla yapılan ölçüm verileri ışığında NS ve VV uygulaması yara iyileşmesi için faydalı olacağını düşünmekteyiz. Şimdiye kadar NS ve VV tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak yara iyileşmesi üzerine ikisinin birlikte kullanıldığı bir çalışma bulamadık. Bocsan ve ark. [401], sıçanlarda izoproterenol ile indüklenen akut miyokard iskemisi deneysel modelinde NS yağı ve VV tohum yağının koruyucu etkisini karşılatırmıştır. VV ve NS ile ön işlem, atriyoventriküler iletimi etkilemediği, ancak ventriküler iletimi kısmen etkilediği ve böylece izoproterenolün kardiyotoksik etkisini önlediğini göstermişlerdir. İnflamatuar belirteçlerin incelendiği çalışmada NS ve VV nin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinde önemli azalmaya neden olduğunu, birbirleriyle arasındaki farkın ise anlamlı olmadığını bulmuşlardır. VV ile tedavi edilen grup aynı zamanda Ns

grubuna göre kalp atış hızı artışını ve RR aralığının azalmasını önlediğini bulmuş, bu da akut iskemide üzüm ürünlerinin sağladığı kardiyoproteksiyona katkıda bulunabileceğine dikkat çekmişlerdir [401]. El-Beshbishy ve ark. [402], sıçanlarda tamoksifen ile oluşturulan karaciğer hasarının tedavisinde NS , VV ve Kurkimin (CUR) oral yoldan uyguladılar. Çalışmada karaciğer antioksidan enzim düzeylerinde (glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, SOD ve CAT) düşüslere, GSH, GSH/oksitlenmiş glutasyon (GSSG) oranında azalmalara, ayrıca lipid peroksitlerde, GSSG, TNF- α ve serum karaciğer enzimlerinde hepatik yükselmelere; alanin transaminaz, aspartat transaminaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve gama glutamil transferaz düzeylerinde artışlara neden oldu. Tamoksifen ile zehirlenen sıçanlara oral yoldan NS, VV ve CUR verilmesi, histopatolojik değişiklikleri hafifletti ve yukarıda belirtilen tüm parametreleri düzeltti. Olumlu etki sıralaması ise NS > CUR > VV şeklinde belirgin iyileşmeler şeklindeydi. NS ile VV nin oral yoldan uyguladığımız palatal yara iyileşmesi sürecini değerlendirdiğimiz çalışmamızda VV ile tedavi edilen gruplarda görülen iyileşmenin NS ile tedavi edilen gruplara kıyasla daha etkili olduğunu gördük. Bunun nedeninin uygulanan ajanların uygulama dozu ve içerisindeki etken madde miktarıyla alakalı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, NS ve VV'nin sıçan palatinal mukozal yara modelinde anti-inflamatuar, antimikrobiyal ve antioksidan etkiler aracılığıyla yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir. NS ve VV arasındaki farklılıklar, her iki bitkinin yara iyileşmesindeki etkilerinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. NS, özellikle TQ aracılığıyla bağışıklık hücrelerinin (örneğin, makrofajlar ve lenfositler) aktivasyonunu modüle ederken, VV'nin proantosiyanidinleri daha çok oksidatif stresin azaltılması ve vaskülarizasyonun desteklenmesi yoluyla etkili olmaktadır. Özellikle VV'nin , NS'ye kıyasla daha belirgin anti-inflamatuar etkiler ve daha hızlı yara kapanması sağladığı gözlenmiştir. Bu farklılığın, her iki bitkinin biyoaktif bileşenlerinin kimyasal yapılarından ve etki mekanizmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu mekanizmaların daha ayrıntılı olarak araştırılması, her iki bileşimin periodontal cerrahi ve ağız mukozası yaralarının tedavisinde nasıl optimize edilebileceğine dair önemli ipuçları sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda alınan kan örnekleri analizleri ile elde ettiğimiz proinflatuar ve antiinflatuar sitokin sonuçları literatürdeki çalışmalara benzer şekilde NS ve VV nin antiinflatuar etkilerini desteklemektedir.

2. Yara yüzeyinde görülen ülserasyon oluşumu 7.günde VV ve NS uygulanan gruplarda sham grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü. VV ve NS'nin reepitelizasyonu destekleyerek, 7.günde sham grubuna göre anlamlı fark göstermesi yara iyileşmesinde ülserasyonu engelleyebildiği sonucuna varılmıştır.

3. Yara iyileşmesinin inflammatuar fazında NS ve VV'nin etkisini değerlendirmek için kullandığımız histopatolojik inflamasyon ve mast hücre yoğunluğu skorlamasına göre; 7., 14. ve 21. günlerde mast hücre yoğunluğu VV için anlamlı derecede düşüktür. NS ise 21. günde anlamlı bir fark göstermiştir. İnflamasyon açısından ise VV 14. ve 21. günlerde anlamlı olarak daha düşüktür. VV'nin yara iyileşmesinde inflammatuar hücrelere olan etkisinin daha yüksek olduğu fikrindeyiz.

4. Fibroblast proliferasyonuna bakıldığında 7. ve 14. günde alınan örneklerde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak 21.gün sham grubu VV grubundan anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Bunun nedeni VV ve NS için yara kapanması tam olarak gerçekleştiği halde sham grubu için sürecin devam etmesi ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

5. Vaskülarizasyon 7.gün VV ve NS gruplarında sham grubuna göre anlamlı farkla daha yüksek bulunmuştur. 14. günde ise VV, NS uygulanan gruba göre anlamlı olarak farklıydı. Yara iyileşmesi için bu anlamlı farklılıklar daha hızlı reepitelizasyonu desteklemektedir.

6. Bağ dokusu ödemi tüm gruplar için anlamlı bir fark göstermemiştir. Sadece 21. gün VV ile tedavi edilen grupta diğerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin NS ve VV'nin uygulama yolundan kaynaklı biyoyararlanımının düşük ve uygulama dozunun yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

7. NS grubu 7. gün alınan örneklerde fibrozis değerleri sham grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. 14. Ve 21. gün VV fibrozis açısından diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

KAYNAKÇA

1. Afonso AC, Oliveira D, Saavedra MJ, Borges A, Simões M. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 31;22(15).
2. Halim, A.S., Khoo, T.L. ve Mat Saad A.Z. (2012). “Wound bed preparation from a clinical perspective”. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 193–202.
3. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. In: *European surgical research*; 2012.
4. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009 Sep-Oct;37(5):1528–42.
5. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surg-Oxford Int Ed.* 2017;35(9):473- 7.
6. Lee CK, Hansen SL. Management of Acute Wounds. In: *Surgical clinics of North America*; 2009.
7. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. In: *American Journal of Surgery*; 1998.
8. Gonzalez ACdO, Costa TF, Andrade ZdA, Medrado ARAP. Wound healing-A literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91:614.
9. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology and medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-29.
10. Eming, S.A.; Martin, P.; Tomic-Canic, M. Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Sci. Transl. Med.* 2014, 6, 3009337.
11. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R. ve Agbaje, J.O. (2016). “Wound healing problems in the mouth”. *Frontiers in Physiology*, 7, 507.
12. Zhu, J.; Zhang, S.; Yuan, X.; He, T.; Liu, H.; Wang, J.; Xu, B. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: An updated systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021, 50, 398–406.
13. Willis, J.R., Gabaldon, ´ T., 2020. The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems. *Microorganisms.* 8 (2), 308.
14. Asher, R., Chacartchi, T., Tandlich, M., Shapira, L., Polak, D., 2019. Microbial accumulation on different suture materials following oral surgery: a randomized controlled study. *Clin Oral Investig.* 23 (2), 559–565.
15. Rodríguez Zorrilla, S., Blanco Carrion, ´ A., García García, A., Galindo Moreno, P., Marichalar Mendía, X., Seoane Prado, R., P´erez Est´eveez, A.J., P´erez-Say´ans, M., 2020. Effect of antiseptic gels in the microbiologic colonization of the suture threads after oral surgery. *Sci Rep.* 10 (1), 8360.

16. Saad, B.; Dakwar, S.; Said, O.; Abu Hijleh, G.; Albattah, F.; Kmeel, A.S.; Azaizeh, H. Evaluation of medicinal plants hepatotoxicity using co-cultures of hepatocytes and monocytes. *eCAM* 2006, 3, 93–98.
17. Saad, B. Prevention and Treatment of Obesity-Related Inflammatory Diseases by Edible and Medicinal Plants and Their Active Compounds. *Immuno* 2022, 2, 609–629.
18. Bass, S.; Chowdhury, M.; Raj, S.; Raj Chaudhary, N. Effects of Phytomedicines on Wound Healing. *Eur. J. Exper. Biol.* 2021, 11, 133–138.
19. Ti, Y.L.; Song, F.; Fang, Z.; Zhang, P. Plants and phytochemicals inhibit scar formation: A systematic review. *Ind. Crops Prod.* 2022, 185, 115113.
20. Vitale, S.; Colanero, S.; Placidi, M.; Di Emidio, G.; Tatone, C.; Amicarelli, F.; D'Alessandro, A.M. Phytochemistry and Biological Activity of Medicinal Plants in Wound Healing: An Overview of Current Research. *Molecules* 2022, 27, 3566.
21. Cedillo-Cortezano M, Martinez-Cuevas LR, López JAM, Barrera López IL, Escutia-Perez S, Petricevich VL. Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review. *Pharmaceuticals*. 2024;17(3).
22. Ragaa, HMS Clinical and Therapeutic Trials of *Nigella Sativa*. *TAF Prev Med Bull.* (2010). 9(5): 513-522.
23. Khan M.A., Chen H., Tania M., Zhang D. Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin) *Afr J Tradit, Complementary Altern Med.* 2011;8:226–232.
24. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, et al. Black cumin (*Nigella sativa* L.): a comprehensive review on phytochemistry, health benefits, molecular pharmacology, and safety. *Nutrients*. 2021;13(6):1784.
25. Sallehuddin, N.; Nordin, A.; Idrus, R.B.H.; Fauzi, M.B. *Nigella sativa* and its active compound, thymoquinone, accelerate wound healing in an in vivo animal model: A comprehensive review. *IJERPH* 2020, 17, 4160.
26. Pantelić M. M., Zagorac D. Č., Ćirić I. Ž., Pergal M. V., Relić D. J., Todić S. R., et al. (2017). Phenolic profiles, antioxidant activity and minerals in leaves of different grapevine varieties grown in Serbia. *J. Food Compost Anal.* 62, 76–83. 10.1016.
27. Gawish AS, ElMofty MS, Jambi S, Felemban D, Ragheb YS, Elsayed SA. Phytotherapy in periodontics as an effective and sustainable supplemental treatment: a narrative review. *Journal of Periodontal & Implant Science.* 2024;54:218.
28. Leifert W.R., Abeywardena M.Y. Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutr. Res.* 2008;28:729–737.
29. Sabra A., Netticadan T., Wijekoon C. Bioactive molecules in grapes: Extraction, factors affecting its content and associated benefits in hypertension. *Food Chem. X.* 2021;12:100149.

30. Garavaglia, J.; Markoski, M.M.; Oliveira, A.; Marcadenti, A. Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health. *Nutr. Metab. Insights* 2016, 9, 59–64.
31. Amler, M. H. (1969). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 27(3), 309-318. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(69\)90357-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(69)90357-0).
32. Ellis, E., & Zide, M. F. (2006). *Surgical approaches to the facial skeleton*. Lippincott Williams & Wilkins.
33. Shah, J. P., Patel, S. G., Singh, B. (2010). *Head and neck surgery and oncology*. Mosby Elsevier.
34. Haug, R. H., Foss, J. (2000). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(5), 553-559. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(00\)90020-8](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(00)90020-8).
35. Kim, J. H., Kim, S., Yoon, H. J. (2016). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(5), 921-927. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.11.010>.
36. Sculean, A., Nikolidakis, D., Schwarz, F. (2014). *Dental Clinics of North America*, 58(3), 517-535. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.03.006>.
37. Ramfjord, S. P., Nissle, R. R. (1974). *Journal of Periodontology*, 45(8), 601-607. <https://doi.org/10.1902/jop.1974.45.8.601>.
38. Qin R., Steel A., Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin. Dermatol.* 2017;35:477.
39. Presland R.B., Jurevic R.J. Making sense of the epithelial barrier: What molecular biology and genetics tell us about the functions of oral mucosal and epidermal tissues. *J. Dent. Educ.* 2002;66:564–574.
40. Stephens P Davies LC. Oral mucosal progenitor cells. In: Vishwakarma A, Sharpe P, Songtao S, Ramalingam M, eds. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*. Cambridge, MA: Academic Press, 2014, pp. 297–306.
41. Moronkeji K, Akhtar R. Mechanical properties of aging human skin. In: Derby B, Akhtar R, editors. *Mechanical Properties of Aging Soft Tissues*. Springer International Publishing; 2015. pp. 237–263.
42. Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RH. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair Regen* 2013;21:648–660.
43. Glim JE, Everts V, Niessen FB, Ulrich MM, Beelen RH. Extracellular matrix components of oral mucosa differ from skin and resemble that of foetal skin. *Arch Oral Biol* 2014;59:1048–1055.
44. Cho KH, Yu SK, Lee MH, Lee DS, Kim HJ. Histological assessment of the palatal mucosa and greater palatine artery with reference to subepithelial connective tissue grafting. *Anat Cell Biol.* 2013; 46: 171-176.

45. Zuhr O, Baumer D, Hurzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(Suppl 15): S123-S142.
46. Naung NY, Duncan W, Silva R, Coates D. Localization and characterization of human palatal periosteum stem cells in serum-free, xeno-free medium for clinical use. *Eur J Oral Sci*. 2019; 127: 99-111.
47. Lazarus, G.S., Cooper, D.M., Knighton, D.R., Margolis, D.J., Percoraro, R.E., Rodeheaver, G. ve Robson, M.C. (1994). "Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing". *Wound Repair and Regeneration*, 2(3), 165–70.
48. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci*. 2009;122:3209-13.
49. Leavitt T, Hu MS, Marshall CD, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Scarless wound healing: finding the right cells and signals. *Cell Tissue Res*. 2016 Sep;365(3):483–93.
50. Oudhoff MJ, van den Keijbus PA, Kroeze KL, et al.. Histatins enhance wound closure with oral and non-oral cells. *J Dent Res* 2009;88:846–850.
51. Zelles T., Purushotham K. R., Macauley S. P., Oxford G. E., Humphreys-Beher M. G. (1995). Concise review: saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *J. Dent. Res*. 74 1826–1832.
52. Oudhoff M. J., Bolscher J. G. M., Nazmi K., Kalay H., Hof W., Amerongen A. V. N., et al. (2008). Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB J*. 22 3805–3812.
53. Neves C. R., Buskermolen J., Roffel S., Waaijman T., Thon M., Veerman E., et al. (2019). Human saliva stimulates skin and oral wound healing in vitro. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 13 1079–1092.
54. Rinkevich Y, Walmsley GG, Hu MS, et al.. Skin fibrosis. Identification and isolation of a dermal lineage with intrinsic fibrogenic potential. *Science* 2015;348:aaa2151.
55. Griffin MF, desJardins-Park HE, Mascharak S, Borrelli MR, Longaker MT. Understanding the impact of fibroblast heterogeneity on skin fibrosis. *Dis Model Mech* 2020;13.
56. Larjava H, Wiebe C, Gallant-Behm C, Hart DA, Heino J, Hakkinen L. Exploring scarless healing of oral soft tissues. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: b18.
57. Wijdeveld MG, Maltha JC, Gruppig EM, De JJ, Kuijpers-Jagtman AM. A histological study of tissue response to simulated cleft palate surgery at different ages in beagle dogs. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 837–43.
58. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res* 2003;82:621–626.

59. Szpaderska AM, Walsh CG, Steinberg MJ, DiPietro LA. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. *J Dent Res* 2005;84:309–314.
60. Chen L, Arbieva ZH, Guo S, Marucha PT, Mustoe TA, DiPietro LA. Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa. *BMC Genomics* 2010;11:471.
61. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech* 2003;60:107–114.
62. Van den Broek L.J., van der Veer W.M., de Jong E.H., Gibbs S., Niessen F.B. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp. Dermatol.* 2015;24:623–629.
63. Kido D., Mizutani K., Takeda K., Mikami R., Matsuura T., Iwasaki K., Izumi Y. Impact of diabetes on gingival wound healing via oxidative stress. *PLoS ONE.* 2017;12:e0189601.
64. Evans E.W. Treating Scars on the Oral Mucosa. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 2017;25:89–97.
65. Semlali A., Chakir J., Goulet J.P., Chmielewski W., Rouabhia M. Whole cigarette smoke promotes human gingival epithelial cell apoptosis and inhibits cell repair processes. *J. Periodontal Res.* 2011;46:533–541.
66. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol* 43: 776–780, 1977.
67. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences, 2010.
68. Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O’Grady J, Hawkins PN, Pepys MB. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood* 109: 1971–1974, 2007.
69. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 359: 938–949, 2008.
70. Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen* 10: 271–285, 2002.
71. Van der Vliet A, Janssen-Heininger YM. Hydrogen peroxide as a damage signal in tissue injury and inflammation: murderer, mediator, or messenger? *J Cell Biochem* 115: 427–435, 2014.
72. Oskeritzian CA. Mast Cells and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 1: 23–28, 2012.
73. Su Y, Richmond A. Chemokine Regulation of Neutrophil Infiltration of Skin Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 4: 631–640, 2015.
74. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol* 69: 513–521, 2001.

75. Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2: 379–388, 2013.
76. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, Messina CG, Bolsover S, Gabella G, Potma EO, Warley A, Roes J, Segal AW. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature* 416: 291–297, 2002.
77. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med* 23: 279–287, 2017.
78. He L, Marneros AG. Macrophages are essential for the early wound healing response and the formation of a fibrovascular scar. *Am J Pathol* 182: 2407–2417, 2013.
79. Yanez DA, Lacher RK, Vidyarthi A, Colegio OR. The role of macrophages in skin homeostasis. *Pflugers Arch* 469: 455–463, 2017.
80. DiPietro LA, Burdick M, Low QE, Kunkel SL, Strieter RM. MIP-1 α as a critical macrophage chemoattractant in murine wound repair. *J Clin Invest* 101: 1693–1698, 1998.
81. DiPietro LA, Polverini PJ, Rahbe SM, Kovacs EJ. Modulation of JE/MCP-1 expression in dermal wound repair. *Am J Pathol* 146: 868–875, 1995.
82. Goren I, Allmann N, Yogev N, Schürmann C, Linke A, Holdener M, Waisman A, Pfeilschifter J, Frank S. A transgenic mouse model of inducible macrophage depletion: effects of diphtheria toxin-driven lysozyme M-specific cell lineage ablation on wound inflammatory, angiogenic, and contractive processes. *Am J Pathol* 175: 132–147, 2009.
83. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Müller W, Roers A, Eming SA. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol* 184: 3964–3977, 2010.
84. Hu MS, Walmsley GG, Barnes LA, Weiskopf K, Rennert RC, Duscher D, Januszyk M, Maan ZN, Hong WX, Cheung AT, Leavitt T, Marshall CD, Ransom RC, Malhotra S, Moore AL, Rajadas J, Lorenz HP, Weissman IL, Gurtner GC, Longaker MT. Delivery of monocyte lineage cells in a biomimetic scaffold enhances tissue repair. *JCI Insight* 2: e96260, 2017.
85. Englander HR. Fluoridation protects occlusal areas. *J Am Dent Assoc* 98: 11, 1979.
86. Slauch JM. How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. *Mol Microbiol* 80: 580–583, 2011.
87. Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 10: 712–723, 2010.
88. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature* 407: 784–788, 2000.

89. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 12: 1035–1044, 2011.
90. Willenborg S, Lucas T, van Loo G, Knipper JA, Krieg T, Haase I, Brachvogel B, Hammerschmidt M, Nagy A, Ferrara N, Pasparakis M, Eming SA. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair. *Blood* 120: 613–625, 2012.
91. Ploeger DT, Hosper NA, Schipper M, Koerts JA, de Rond S, Bank RA. Cell plasticity in wound healing: paracrine factors of M1/ M2 polarized macrophages influence the phenotypical state of dermal fibroblasts. *Cell Commun Signal* 11: 29, 2013.
92. Sonoda T, Kitamura Y, Haku Y, Hara H, Mori KJ. Mast-cell precursors in various haematopoietic colonies of mice produced in vivo and in vitro. *Br J Haematol* 53: 611–620, 1983.
93. Nauta AC, Grova M, Montoro DT, Zimmermann A, Tsai M, Gurtner GC, Galli SJ, Longaker MT. Evidence that mast cells are not required for healing of splinted cutaneous excisional wounds in mice. *PLoS One* 8: e59167, 2013.
94. Di Nardo A, Yamasaki K, Dorschner RA, Lai Y, Gallo RL. Mast cell cathelicidin antimicrobial peptide prevents invasive group A *Streptococcus* infection of the skin. *J Immunol* 180: 7565–7573, 2008.
95. Younan G, Suber F, Xing W, Shi T, Kunori Y, Abrink M, Pejler G, Schlenner SM, Rodewald HR, Moore FD Jr, Stevens RL, Adachi R, Austen KF, Gurish MF. The inflammatory response after an epidermal burn depends on the activities of mouse mast cell proteases 4 and 5. *J Immunol* 185: 7681–7690, 2010.
96. Dvorak AM. Mast cell-derived mediators of enhanced microvascular permeability, vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, histamine, and serotonin, cause leakage of macromolecules through a new endothelial cell permeability organelle, the vesiculo-vacuolar organelle. *Chem Immunol Allergy* 85: 185–204, 2005.
97. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, Maurer M. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J* 20: 2366–2368, 2006.
98. Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart FX, Levi-Schaffer F. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy* 32: 237–246, 2002.
99. Romani N, Holzmann S, Tripp CH, Koch F, Stoitzner P. Langerhans cells: dendritic cells of the epidermis. *APMIS* 111: 725–740, 2003.
100. Tang A, Amagai M, Granger LG, Stanley JR, Udey MC. Adhesion of epidermal Langerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. *Nature* 361: 82–85, 1993.
101. Kissenpfennig A, Henri S, Dubois B, Laplace-Builhé C, Perrin P, Romani N, Tripp CH, Douillard P, Leserman L, Kaiserlian D, Saeland S, Davoust J, Malissen B.

- Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 22: 643–654, 2005.
102. Jameson J, Ugarte K, Chen N, Yachi P, Fuchs E, Boismenu R, Havran WL. A role for skin gammadelta T cells in wound repair. *Science* 296: 747–749, 2002.
 103. Havran WL, Jameson JM. Epidermal T cells and wound healing. *J Immunol* 184: 5423–5428, 2010.
 104. Jameson JM, Cauvi G, Witherden DA, Havran WL. A keratinocyte-responsive gamma delta TCR is necessary for dendritic epidermal T cell activation by damaged keratinocytes and maintenance in the epidermis. *J Immunol* 172: 3573–3579, 2004.
 105. Mak K., Manji A., Gallant-Behm C., Wiebe C., Hart D.A., Larjava H., Hakkinen L. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J. Dermatol. Sci.* 2009;56:168–180.
 106. Iglesias-Bartolome, R.; Uchiyama, A.; Molinolo, A.A.; Abusleme, L.; Brooks, S.R.; Callejas-Valera, J.L.; Edwards, D.; Doci, C.; Asselin-Labat, M.L.; Onaitis, M.W.; et al. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci. Transl. Med.* 2018, 10.
 107. Do, D.V.; Ong, C.T.; Khoo, Y.T.; Carbone, A.; Lim, C.P.; Wang, S.; Mukhopadhyay, A.; Cao, X.; Cho, D.H.; Wei, X.Q.; et al. Interleukin-18 system plays an important role in keloid pathogenesis via epithelial-mesenchymal interactions. *Br. J. Dermatol.* 2012, 166, 1275–1288.
 108. Lee, J.; Rodero, M.P.; Patel, J.; Moi, D.; Mazziere, R.; Khosrotehrani, K. Interleukin-23 regulates interleukin-17 expression in wounds, and its inhibition accelerates diabetic wound healing through the alteration of macrophage polarization. *FASEB J.* 2018, 32, 2086–2094.
 109. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 453: 314–321, 2008.
 110. Eilken HM, Adams RH. Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 22: 617–625, 2010.
 111. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, Jeltsch M, Mitchell C, Alitalo K, Shima D, Betsholtz C. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol* 161: 1163–1177, 2003.
 112. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O’Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 508: 55–60, 2014.
 113. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, Caprioli F, Bottiglieri L, Oldani A, Viale G, Penna G, Dejana E, Rescigno M. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 350: 830–834, 2015.

114. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 21: 193–215, 2011.
115. Abbott JD, Huang Y, Liu D, Hickey R, Krause DS, Giordano FJ. Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation* 110: 3300–3305, 2004.
116. De Falco E, Porcelli D, Torella AR, Straino S, Iachininoto MG, Orlandi A, Truffa S, Biglioli P, Napolitano M, Capogrossi MC, Pesce M. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells. *Blood* 104: 3472–3482, 2004.
117. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 10: 858–864, 2004.
118. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 5: 434–438, 1999.
119. Singhal PK, Sassi S, Lan L, Au P, Halvorsen SC, Fukumura D, Jain RK, Seed B. Mouse embryonic fibroblasts exhibit extensive developmental and phenotypic diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: 122–127, 2016.
120. Fries KM, Blieden T, Looney RJ, Sempowski GD, Silvera MR, Willis RA, Phipps RP. Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis. *Clin Immunol Immunopathol* 72: 283–292, 1994.
121. Sorrell JM, Caplan AI. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep. *J Cell Sci* 117: 667–675, 2004.
122. Van der Veer W.M., Niessen F.B., Ferreira J.A., Zwiers P.J., de Jong E.H., Middelkoop E., Molema G. Time course of the angiogenic response during normotrophic and hypertrophic scar formation in humans. *Wound Repair Regen.* 2011;19:292–301.
123. Xue M., Jackson C.J. Extracellular Matrix Reorganization during Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv. Wound Care.* 2015;4:119–136.
124. Turabelidze A., Guo S., Chung A.Y., Chen L., Dai Y., Marucha P.T., DiPietro L.A. Intrinsic differences between oral and skin keratinocytes. *PLoS ONE.* 2014;9:e101480.
125. Shannon D.B., McKeown S.T., Lundy F.T., Irwin C.R. Phenotypic differences between oral and skin fibroblasts in wound contraction and growth factor expression. *Wound Repair Regen.* 2006;14:172–178.

126. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 92: 827–839, 2003.
127. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 4: 225–234, 2015.
128. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7: 301–311, 2014.
129. Gill SE, Pape MC, Khokha R, Watson AJ, Leco KJ. A null mutation for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (Timp-3) impairs murine bronchiole branching morphogenesis. *Dev Biol* 261: 313–323, 2003.
130. Telgenhoff D, Shroot B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing. *Cell Death Differ* 12: 695–698, 2005.
131. Hinz B, Gabbiani G. Cell-matrix and cell-cell contacts of myofibroblasts: role in connective tissue remodeling. *Thromb Haemost* 90: 993–1002, 2003.
132. Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 146: 56–66, 1995.
133. Wernig G, Chen SY, Cui L, Van Neste C, Tsai JM, Kambham N, Vogel H, Natkunam Y, Gilliland DG, Nolan G, Weissman IL. Unifying mechanism for different fibrotic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 4757–4762, 2017.
134. Barbul A. Wound healing. *Schwartz's Principles of Surgery*. Mc Graw Hill Eight edition. 2005; 223.
135. Sherris DA, Kern EB. The Wound. In *Basic Surgical Skills*, Mayo Foundation for medical Education and research, Rochester, 1999:8-12.
136. Onat DA. Yara İyileşmesi. *Temel Klinik Bilimler*. Saraçoğlu F(ed), cilt2, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, 1989:635-636.
137. Solmaz, U. (2023). Ağız İçi Yara İyileşmesi Üzerine Berberin Kullanımının Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi. *Dişte Uzmanlık Tezi*. Adıyaman. Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi.
138. Tandara AA, Mustoe TA. (2004). Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World J Surg* 28:294-300.
139. Edwards R, Harding KG. (2004). Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 17:91-96.
140. Larjava, H. (2012). *Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management*. West Sussex: John Wiley & Sons, Inc.
141. Şenol, M. (1995). “Yara iyileşmesi”. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 5,49– 53.

142. Leknes, K.N.; Selvig, K.A.; Bøe, O.E.; Wikesjö, U.M. Tissue reactions to sutures in the presence and absence of anti-infective therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2005;32: 130–138.
143. Brower, M. C., and Johnson, M. E. (2003). Adverse effects of local anesthetic infiltration on wound healing. *Reg. Anesth. Pain Med.* 28: 233–240.
144. Deodhar, A. ve Rana, R. (1997). “Surgical physiology of wound healing: a review”. *Journal of Postgraduate Medicine*, 43(2), 52–6.
145. Dryden, S.V., Shoemaker, W.G. ve Kim, J.H. (2013). “Wound management and nutrition for optimal wound healing”. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 21(1), 37–47.
146. Beyene RT, Derryberry SL, Barbul A. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surg Clin North Am.* 2020;100(4):695-705.
147. Horng HC, Chang WH, Yeh CC. Estrogen effects on wound healing. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):1-14.
148. Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):56-62.
149. Takahashi A, Flanigan ME, McEwen BS, Russo SJ. Aggression, social stress, and the immune system in humans and animal models. *Front Behavior Neurosci.* 2018;12.
150. Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care.* 2019;8(2):39-48.
151. Wang P, Huang B, Horng H, Yeh C. ScienceDirect Wound healing. *J Chinese Med Assoc.* 2018;81(2):94-101.
152. Krischak GD, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care.* 2007;16(2):76-8.
153. Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing Healing of the Acute Wound by Minimizing Complications. *Curr Probl Surg.* 2007;44(11):691- 763.
154. Avishai E, Yeghiazaryan K, Golubnitschaja O. Impaired wound healing: Facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalized medicine. *EPMA J.* 2017;8(1):23-33.
155. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Clinical review healing chronic wounds; 2002. p. 324.
156. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453:314–21.

157. Al-Shaibani MBH, Wang X, Lovat PE, Dickinson AM. Wound Healing Vlad Alexandrescu, IntechOpen. Cellular therapy for wounds: applications of mesenchymal stem cells in wound healing. 2016.
158. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Front Physiol* (2018) 9:1–7.
159. Fuloria S, Subramaniyan V, Karupiah S, Kumari U, Sathasivam K, Meenakshi DU, et al. A comprehensive review on source, types, effects, nanotechnology, detection, and therapeutic management of reactive carbonyl species associated with various chronic diseases. *Antioxidants (Basel)* (2020) 9(11):1075.
160. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* (2014) 6(10):a016295–a016295.
161. Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Vet Pathol* (2013) 50(1):7–22.
162. Xu J, Zanvit P, Hu L, Tseng P-Y, Liu N, Wang F, et al. The cytokine TGF- β induces interleukin-31 expression from dermal dendritic cells to activate sensory neurons and stimulate wound itching. *Immunity* (2020) 53:371–83. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.023.
163. Ritsu, M.; Kawakami, K.; Kanno, E.; Tanno, H.; Ishii, K.; Imai, Y.; Maruyama, R.; Tachi, M. Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *J. Dermatol. Dermatol. Surg.* 2017, 21, 14–19.
164. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* (2007) 45(2):27–37.
165. Xu F, Zhang C, Graves DT. Abnormal cell responses and role of TNF- α in impaired diabetic wound healing. *BioMed Res Int* (2013) 2013:754802:1–9.
166. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. (2016) 5(6):e1163462.
167. Werner S, Grose R, Rosenthal N. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2008;83:835–70.
168. Bodnar RJ. Epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor : the Yin and Yang in the treatment of cutaneous wounds and cancer. *Adv Wound Care.* 2013;2:24–9.
169. Haase I. Regulation of keratinocyte shape, migration and wound epithelialization by IGF-1- and EGF-dependent signalling pathways. *J Cell Sci.* 2003;116:3227–38.
170. Maddaluno L, Urwyler C, Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. *Development.* 2017;144:4047–60.

171. Meyer M, Müller A-k, Yang J, Moik D, Ponzio G, Ornitz DM, Grose R, Werner S. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin; 2012.
172. Abramov Y, Hirsch E, Ilievski V, Goldberg RP, Botros SM, Sand PK. Expression of platelet-derived growth factor-B mRNA during vaginal vs. dermal incisional wound healing in the rabbit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162:216–20.
173. Lynch SE, Colvin RB, and Antoniades HN. Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest* 84: 640–646, 1989.
174. Physiology C. Regenerative skin wound healing in mammals : state-of-the-art on growth factor and stem cell based treatments; 2015. p. 1–23.
175. Rubin JS, et al. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989;86(3):802–806.
176. Pastar I, Stojadinovic O., Yin N.C., Ramirez H., Nusbaum A.G., Sawaya A., Patel S.B., Khalid L., Isseroff R.R., Tomic-Canic M. Epithelialization in wound healing: A comprehensive review. *Adv. Wound Care.* 2014;3:445–464.
177. Denzinger M., Link A., Kurz J., Krauss S., Thoma R., Schlensak C., Wendel H.P., Krajewski S. Keratinocyte growth factor modified messenger RNA accelerating cell proliferation and migration of keratinocytes. *Nucleic Acid Ther.* 2018;28:335–347.
178. Bradham D. M., Igarashi A., Potter R. L., Grotendorst G. R. (1991). Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol.* 114 1285–1294.
179. Gupta S., Andersen C., Black J., Fife C., Lantis J.I., Niezgoda J., Snyder R., Sumpio B., Tettelbach W., Treadwell T., et al. Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-Up. *Wounds Compend. Clin. Res. Pract.* 2017;29:S19–S36.
180. Bowers S., Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician.* 2020;101:159–166.
181. Wilcox J.R., Carter M.J., Covington S. Frequency of debridements and time to heal: A retrospective cohort study of 312 744 wounds. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1050–1058.
182. Azevedo M.-M., Lisboa C., Cobrado L., Pina-Vaz C., Rodrigues A.G. Hard-to-heal wounds, biofilm and wound healing: An intricate interrelationship. *Br. J. Nurs.* 2020;29:S6–S13.
183. Gupta, C.; Prakash, D. Nutraceuticals for geriatrics. *J. Tradit. Complement. Med.* 2015, 5, 5–14.
184. Embuscado, M.E. Spices and herbs: Natural sources of antioxidants—A mini review. *J. Funct. Foods* 2015, 18, 811–819.

185. Ahmad, I.; Tripathi, J.; Manik, S.; Umar, L.; Rabia, J. Preliminary Phytochemical Studies of the Miracle Herb of the Century, *Nigella sativa* L. (Black Seed). *Indo Am. J. Pharm. Res.* 2013, 3, 3000–3007.
186. Chaudhry, Z.; Khera, R.A.; Hanif, M.A.; Ayub, M.A.; Sumrra, S.H. Chapter 13—Cumin. In *Medicinal Plants of South Asia*; Hanif, M.A., Nawaz, H., Khan, M.M., Byrne, H.J., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 165–178.
187. Mollazadeh H., Hosseinzadeh H. The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: A review. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2014;17:958–966.
188. Kooti, W.; Hasanzadeh-Noohi, Z.; Sharafi-Ahvazi, N.; Asadi-Samani, M.; Ashtary-Larky, D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chin. J. Nat. Med.* 2016, 14, 732–745.
189. Kabir, Y.; Shirakawa, H.; Komai, M. Nutritional composition of the indigenous cultivar of black cumin seeds from Bangladesh. *Prog. Nutr.* 2019, 21, 428–434.
190. Akter Z, Ahmed FR, Tania M, Khan MdA. Targeting Inflammatory Mediators: An Anticancer Mechanism of Thymoquinone Action. *Current Medicinal Chemistry.* 2019;28(1).
191. A. Pannu, R.K. Goyal, S. Ojha, M. Nandave Therapeutic Potential of Thymoquinone in Treatment of Rheumatoid Arthritis and Related Autoimmune Diseases, *Bioactive Food As Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases Elsevier* (2019), pp. 575-587.
192. S. Darakhshan, A.B. Pour, A.H. Colagar, S. Sisakhtnezhad Thymoquinone and its therapeutic potentials *Pharmacol. Res.*, 95 (2015), pp. 138-158.
193. A. Fouad, I. Jresat Thymoquinone therapy abrogates toxic effect of cadmium on rat testes *Andrologia*, 47 (4) (2015), pp. 417-426.
194. Venkatachallam T, Kumar S, Pattekhan H, Divakar S, Kadimi US. Chemical composition of *Nigella sativa* L. seed extracts obtained by supercritical carbon dioxide. *J Food Sci Technol.* (2010) 47:598–605.
195. Akram Khan, M.; Afzal, M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology* 2016, 24, 67–79.
196. Cheikh-Rouhou, S.; Besbes, S.; Hentati, B.; Blecker, C.; Deroanne, C.; Attia, H. *Nigella sativa* L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chem.* 2007, 101, 673–681.
197. Toma, C.C.; Olah, N.K.; Vlase, L.; Mogoşan, C.; Mocan, A. Comparative studies on polyphenolic composition, antioxidant and diuretic effects of *nigella sativa* L. (black cumin) and *nigella damascena* L. (Lady-in-a-Mist) seeds. *Molecules* 2015, 20, 9560.
198. Anand David, A.V.; Arulmoli, R.; Parasuraman, S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharm. Rev.* 2016, 10, 84–89.

199. Dabeek, W.M.; Marra, M.V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients* 2019, 11, 2288.
200. Tekbas A, Huebner J, Settmacher U, Dahmen U. Plants and Surgery: The Protective Effects of Thymoquinone on Hepatic Injury—A Systematic Review of In Vivo Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(4):1085.
201. Nagi M.N., Alam K., Badary O.A., Al-Shabanah O.A., Al-Sawaf H.A., Al-Bekairi A.M. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1999;47:153–159.
202. Mansour M.A., Ginawi O.T., El-Hadiyah T., El-Khatib A.S., Al-Shabanah O.A., Al-Sawaf H.A. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: Evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 2001;110:239–251.
203. Khalife K.H., Lupidi G. Nonenzymatic reduction of thymoquinone in physiological conditions. *Free Radic. Res.* 2007;41:153–161.
204. Alrashedi M.G., Ali A.S., Ali S.S., Khan L.M. Impact of thymoquinone on cyclosporine A pharmacokinetics and toxicity in rodents. *J. Pharm. Pharmacol.* 2018;70:1332–1339.
205. Al-Mohizea A.M., Ahad A., El-Maghraby G.M., Al-Jenoobi F.I., AlKharfy K.M., Al-Suwayeh S.A. Effects of *Nigella sativa*, *Lepidium sativum* and *Trigonella foenum-graecum* on sildenafil disposition in beagle dogs. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2015;40:219–224.
206. Alkharfy K.M., Al-Jenoobi F.I., Al-Mohizea A.M., Al-Suwayeh S.A., Khan R.M., Ahmad A. Effects of *Lepidium sativum*, *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* on phenytoin pharmacokinetics in beagle dogs. *Phytother. Res.* 2013;27:1800–1804.
207. Ahmad A., Khan R.M., Alkharfy K.M., Raish M., Al-Jenoobi F.I., Al-Mohizea A.M. Effects of Thymoquinone on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glibenclamide in a Rat Model. *Nat. Prod. Commun.* 2015;10:1395–1398.
208. Ali B., Amin S., Ahmad J., Ali A., Mir S.R. Bioavailability enhancement studies of amoxicillin with *Nigella*. *Indian J. Med. Res.* 2012;135:555–559.
209. Alkharfy K.M., Al-Jenoobi F.I., Alam M.A., Al-Mohizea A.M., Al-Suwayeh S.A., Korashy H.M., Khan R.M., Muzaffar I. *Lepidium sativum* but not *Nigella sativa* affects carbamazepine disposition in an animal model. *Drug Metab. Lett.* 2013;7:47–51.
210. Al-Jenoobi F.I., Ahad A., Mahrous G.M., Al-Mohizea A.M., AlKharfy K.M., Al-Suwayeh S.A. Effects of fenugreek, garden cress, and black seed on theophylline pharmacokinetics in beagle dogs. *Pharm. Biol.* 2015;53:296–300.

211. Yimer, E.M.; Tuem, K.B.; Karim, A.; Ur-Rehman, N.; Anwar, F. *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2019, 2019.
212. Kazemi, M. Phytochemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity of *Nigella sativa* L. essential oil. *J. Essent. Oil Bear. Plants* 2014, 17, 1002–1011.
213. Hossen, M.J.; Yang, W.S.; Kim, D.; Aravinthan, A.; Kim, J.H.; Cho, J.Y. Thymoquinone: An IRAK1 inhibitor with in vivo and in vitro anti-inflammatory activities. *Sci. Rep.* 2017, 7, 42995.
214. Bordoni, L.; Fedeli, D.; Nasuti, C.; Maggi, F.; Papa, F.; Wabitsch, M.; De Caterina, R.; Gabbianelli, R. Antioxidant and anti inflammatory properties of nigella sativa oil in human pre-adipocytes. *Antioxidants* 2019, 8, 51.
215. Sheik, N.M.M.; Jaikumar, K.; Marimuthu, S.; Wyson, W.J.; Anand, D.; Saravanan, P. In vitro immunostimulation activity of *Nigella sativa* Linn. And psoralea Corylifolia Linn. seeds using a murine macrophage cell line. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2017, 10, 329–332.
216. Koshak, A.E.; Yousif, N.M.; Fiebich, B.L.; Koshak, E.A.; Heinrich, M. Comparative immunomodulatory activity of *Nigella sativa* L. preparations on proinflammatory mediators: A focus on asthma. *Front. Pharm.* 2018, 9, 1075.
217. Samarghandian, S.; Farkhondeh, T.; Samini, F. A review on possible therapeutic effect of nigella sativa and thymoquinone in neurodegenerative diseases. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2018, 17, 412–420.
218. Cobourne-Duval, M.K.; Taka, E.; Mendonca, P.; Soliman, K.F.A. Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NFκB pathway signaling targets in LPS/IFNγ -activated BV-2 microglia cells. *J. Neuroimmunol.* 2018, 320, 87–97.
219. Fathy, M.; Nikaido, T. In vivo attenuation of angiogenesis in hepatocellular carcinoma by *Nigella sativa*. *Turk. J. Med. Sci.* 2018, 48, 178–186.
220. Mahmoud, Y.K.; Abdelrazek, H.M.A. Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomed. Pharmacother.* 2019, 115, 108783.
221. Widodo, G.P.; Herowati, R.; Perangin-Angin, J.M.; Kamlasi, J.E.Y. Antihyperglycemic, antioxidant, and pancreas regeneration activities of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds ethanol extract in alloxan-induced diabetic rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016, 8, 37–40.
222. Abbasnezhad, A.; Niazmand, S.; Mahmoudabady, M.; Rezaee, S.A.; Soukhtanloo, M.; Mosallanejad, R.; Hayatdavoudi, P. *Nigella sativa* L. seed regulated eNOS, VCAM-1 and LOX-1 genes expression and improved vasoreactivity in aorta of diabetic rat. *J. Ethnopharmacol.* 2019, 228, 142–147.

223. Nourbar, E.; Mirazi, N.; Yari, S.; Rafieian-Kopaei, M.; Nasri, H. Effect of hydroethanolic extract of *Nigella sativa* L. on skin wound healing process in diabetic male rats. *Int. J. Prev. Med.* 2019, 10.
224. Ghoreyshi, M.; Mahmoudabady, M.; Bafadam, S.; Niazmand, S. The Protective Effects of Pharmacologic Postconditioning of Hydroalcoholic Extract of *Nigella sativa* on Functional Activities and Oxidative Stress Injury During Ischemia–Reperfusion in Isolated Rat Heart. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020, 20, 130–138.
225. Hassan, M.Q.; Akhtar, M.; Ahmed, S.; Ahmad, A.; Najmi, A.K. *Nigella sativa* protects against isoproterenol-induced myocardial infarction by alleviating oxidative stress, biochemical alterations and histological damage. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2017, 7, 294–299.
226. Noorbakhsh, M.F.; Hayati, F.; Samarghandian, S.; Shaterzadeh-Yazdi, H.; Farkhondeh, T. An Overview of Hepatoprotective Effects of Thymoquinone. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.* 2018, 9, 14–22.
227. Tabassum, H.; Ahmad, A.; Ahmad, I.Z. *Nigella sativa* L. And its bioactive constituents as hepatoprotectant: A review. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018, 19, 43–67.
228. Aggarwal, T.; Wadhwa, R.; Thapliyal, N.; Sharma, K.; Rani, V.; Maurya, P.K. Oxidative, inflammatory, genetic, and epigenetic biomarkers associated with chronic obstructive pulmonary disorder. *J. Cell. Physiol.* 2019, 234, 2067–2082.
229. El-Ebiary, A.A.; El-Ghaiesh, S.; Hantash, E.; Alomar, S. Mitigation of cadmium-induced lung injury by *Nigella sativa* oil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2016, 23, 25356–25363.
230. Bannai, J.A.A.; Alrashid, I.M.; Jabbar, L.A.A.J.P.A. Effect of hot methanolic extract of *Nigella sativa* on the healing of infected cutaneous wounds in rabbits. *Plant Arch.* 2020, 20, 756–760.
231. Ali B, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res.* 2003; 17:299–305.
232. Zaghlol DAA, Kamel ES, Mohammed DS, Abbas NH. The possible toxic effect of different doses of *Nigella sativa* oil on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rats. *Egypt J Histol.* 2012; 35:127–36.
233. El-Hadiyah T, Raza M, Mohammed O, Abdallah A. Evaluation of *Nigella sativa* seed constituents for their in vivo toxicity in mice. *Nat Prod Sci.* 2003; 9:22–7.
234. Al-Ali, A.; Alkhawajah, A.A.; Randhawa, M.A.; Shaikh, N.A. Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 2008, 20, 25–27.
235. Mashayekhi-Sardoo, H.; Rezaee, R.; Karimi, G. An overview of in vivo toxicological profile of thymoquinone. *Toxin Rev.* 2020, 39, 115–122.

236. International Organisation of Vine and Wine Distribution of the World's Grapevine Varieties. [(accessed on 19 March 2023)].
237. Maia M., Ferreira A. E., Laureano G., Marques A. P., Torres V. M., Silva A. B., et al. (2019). *Vitis vinifera* "Pinot noir" leaves as a source of bioactive nutraceutical compounds. *Food Funct.* 10, 3822–3827.
238. Leal C., Gouvinhas I., Santos R.A., Rosa E., Silva A.M., Saavedra M.J., Barros A.I.R.N.A. Potential application of grape (*Vitis vinifera* L.) stem extracts in the cosmetic and pharmaceutical industries: Valorization of a by-product. *Ind. Crop. Prod.* 2020;154:112675.
239. Asaduzzaman A.K.M., Chun B.-S., Kabir S.R. *Vitis vinifera* Assisted Silver Nanoparticles with Antibacterial and Antiproliferative Activity against Ehrlich Ascites Carcinoma Cells. *J. Nanoparticles.* 2016;2016:6898926.
240. Fiume M.M., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Hill R.A., Klaassen C.D., Liebler D.C., Marks J.G., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., et al. Safety Assessment of *Vitis vinifera* (Grape)-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. *Cosmet. Ingrid. Rev.* 2012;33:48S–83S.
241. Tzanova M., Atanassova S., Atanasov V., Grozeva N. Content of Polyphenolic Compounds and Antioxidant Potential of Some Bulgarian Red Grape Varieties and Red Wines, Determined by HPLC, UV, and NIR Spectroscopy. *Agriculture.* 2020;10:193.
242. Santi A.C., Simon K.M., Silva A.J.M., Balbi M.E., Monteiro C.S. Characteristics of chemical composition and nutritional seed grape (*Vitis vinifera*, Vitaceae) cv. Cabernet sauvignon. *Visão Acadêmica.* 2015;16:98–107.
243. Goufo P., Singh R.K., Cortez I. A Reference List of Phenolic Compounds (Including Stilbenes) in Grapevine (*Vitis vinifera* L.) Antioxidants. 2020;9:398.
244. Rashmi H.B., Negi P.S. Phenolic Acids from Vegetables: A Review on Processing Stability and Health Benefits. *Food Res. Int.* 2020;136:109298.
245. Rasines-Perea, Z.; Teissedre, P.L. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules* 2017, 22, 68.
246. Tkacz, K.; Wojdyło, A.; Nowicka, P.; Turkiewicz, I.; Golis, T. Characterization in vitro potency of biological active fractions of seeds, skins and flesh from selected *Vitis vinifera* L. cultivars and interspecific hybrids. *J. Funct. Foods* 2019, 56, 353–363.
247. Simonetti, G.; D'auria, F.D.; Mulinacci, N.; Innocenti, M.; Antonacci, D.; Angiolella, L.; Santamaria, A.R.; Valletta, A.; Donati, L.; Pasqua, G. Anti-dermatophyte and anti-malassezia activity of extracts rich in polymeric flavan-3-ols obtained from *vitis vinifera* seeds. *Phytother. Res.* 2017, 31, 124–131.
248. Yılmaz, İ., (2010) Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 17(2): 143–153.

249. Loarce L., Oliver-Simancas R., Marchante L., Díaz-Maroto M.C., Alañón M.E. Implementation of Subcritical Water Extraction with Natural Deep Eutectic Solvents for Sustainable Extraction of Phenolic Compounds from Winemaking By-Products. *Food Res. Int.* 2020;137:109728.
250. Pantelić M.M., Dabić Zagorac D.Č., Davidović S.M., Todić S.R., Bešlić Z.S., Gašić U.M., Tešić Ž.L., Natić M.M. Identification and Quantification of Phenolic Compounds in Berry Skin, Pulp, and Seeds in 13 Grapevine Varieties Grown in Serbia. *Food Chem.* 2016;211:243–252.
251. Liu, X. Y., Pan, Q. H., Yan, G. L., He, J. J., Duan, C. Q., (2010) Changes of Flavan 3-ols with Different Degrees of Polymerization in Seeds of ‘Shiraz’, ‘Cabernet Sauvignon’ and ‘Marselan’ Grapes after Veraison. *Molecules* 15: 7763–7774.
252. Lutterodt, H., Slavin, M., Whent, M., Turner, E., Yu, L., (2011) Fatty acid composition, oxidative stability, antioxidant and antiproliferative properties of selected cold-pressed grape seed oils and flours. *Food Chem* 128: 391–399.
253. Ariga, T., (2004) The antioxidative function, preventive action on disease and utilization of proanthocyanidins. *Biofactors* 21: 197–201.
254. Salah, N., Miller, N.J., Paganga, G., Tijburg, L., Bolwell, G.P., Rice-Evans, C., Polyphenolicflavonals as scavengers of aqueous phase radicals and chain-breaking antioxidants. *Arch. Biochem. Biophys.*1995. 322, 339–34.
255. Ayvaz H., Cabaroglu T., Akyildiz A., Pala C.U., Temizkan R., Ağçam E., Ayvaz Z., Durazzo A., Lucarini M., Direito R., et al. Anthocyanins: Metabolic Digestion, Bioavailability, Therapeutic Effects, Current Pharmaceutical/Industrial Use, and Innovation Potential. *Antioxidants*. 2022;12:48.
256. Moutinho J., Gouvinhas I., Domínguez-Perles R., Barros A. Optimization of the Extraction Methodology of Grape Pomace Polyphenols for Food Applications. *Molecules*. 2023;28:3885.
257. Garavaglia J., Markoski M.M., Oliveira A., Marcadenti A. Grape seed oil compounds: Biological and chemical actions for health. *Nutr. Metab. Insights*. 2016;9:NMI-S32910.
258. Fernandes, L.; Casal, S.; Cruz, R.; Pereira, J.A.; Ramalhosa, E. Seed oils of ten traditional Portuguese grape varieties with interesting chemical and antioxidant properties. *Food Res. Int.* 2013, 50, 161–166.
259. Benbouguerra N., Hornedo-Ortega R., Garcia F., Khawand T.E., Saucier C., Richard T. Stilbenes in Grape Berries and Wine and Their Potential Role as Anti-Obesity Agents: A Review. *Trends Food Sci. Technol.* 2021;112:362.
260. Xie H, Han HP, Chen Z, He JP. A Study on the Effect of Resveratrol on Lipid Metabolism in Hyperlipidemic Mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013;11(1):209-12.

261. Bell, J.R.C.; Donovan, J.L.; Wong, R.; Waterhouse, A.L.; German, J.B.; Walzem, R.L.; Kasim Karakas, S.E. (+)-Catechin in human plasma after ingestion of a single serving of reconstituted red wine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71, 103–108.
262. Tsanga, C.; Higgins, S.; Duthie, G.G.; Duthie, S.J.; Howie, M.; Mullen, W.; Leana, M.E.J.; Crozier, A. The influence of moderate red wine consumption on antioxidant status and indices of oxidative stress associated with CHD in healthy volunteers. *Br. J. Nutr.* 2005, 93, 233–240.
263. De Rosso M, Tonidandel L, Larcher R, Nicolini G, Ruggeri V, Dalla Vedova A (2012). Study of anthocyanic profiles of twenty-one hybrid grape varieties by liquid chromatography and precursor-ion mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 732: 120–129.
264. Hurrell, R.F.; Reddy, M.; Cook, J.D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br. J. Nutr.* 1999, 81, 289–295.
265. Tebib, K.; Rouanet, J.M.; Besançon, P. Effect of grape seed tannins on the activity of some rat intestinal enzyme activities. *Enzyme Prot.* 1994–1995, 48, 51–60.
266. Wu X, Cao G, Prior RL Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry *J Nutr*, 132 (2002), pp. 1865–1871.
267. Letsiou, S.; Kapazoglou, A.; Tsaftaris, A. Transcriptional and epigenetic effects of *Vitis vinifera* L. leaf extract on UV-stressed human dermal fibroblasts. *Mol. Biol. Rep.* 2020, 48, 5763–5772.
268. Sangiovanni, E.; Di Lorenzo, C.; Piazza, S.; Manzoni, Y.; Brunelli, C.; Fumagalli, M.; Magnavacca, A.; Martinelli, G.; Colombo, F.; Casiraghi, A.; et al. *Vitis vinifera* L. Leaf Extract Inhibits In Vitro Mediators of Inflammation and Oxidative Stress Involved in Inflammatory-Based Skin Diseases. *Antioxidants* 2019, 8, 134.
269. Lin, Y.-S.; Chen, H.-J.; Huang, J.-P.; Lee, P.-C.; Tsai, C.-R.; Hsu, T.-F.; Huang, W.-Y. Kinetics of Tyrosinase Inhibitory Activity Using *Vitis vinifera* Leaf Extracts. *BioMed Res. Int.* 2017, 2017, 5232680.
270. Zeghad, N.; Ahmed, E.; Belkhiri, A.; Heyden, Y.V.; Demeyer, K. Antioxidant activity of *Vitis vinifera*, *Punica granatum*, *Citrus aurantium* and *Opuntia ficus indica* fruits cultivated in Algeria. *Heliyon* 2019, 5, e01575.
271. Majeed, U.; Shafi, A.; Majeed, H.; Akram, K.; Liu, X.; Ye, J.; Luo, Y. Grape (*Vitis vinifera* L.) phytochemicals and their biochemical protective mechanisms against leading pathologies. *Food Chem.* 2023, 405, 134762.
272. Llobera, A. Study on the Antioxidant Activity of Grape Stems (*Vitis vinifera*). A Preliminary Assessment of Crude Extracts. *Food Nutr. Sci.* 2012, 3, 500–504.
273. Oliveira, D.A.; Salvador, A.A.; Smânia, A., Jr.; Smânia, E.F.A.; Maraschin, M.; Ferreira, S.R.S. Antimicrobial activity and composition profile of grape (*Vitis vinifera*) pomace extracts obtained by supercritical fluids. *J. Biotechnol.* 2013, 164, 423–432.

274. Piazza S, Fumagalli M, Khalilpour S, Martinelli G, Magnavacca A, Dell'agli M, et al. A review of the potential benefits of plants producing berries in skin disorders. *Antioxidants*. 2020;9(6).
275. Sandra D., Radha M., Harishkumar M., Yuichi N., Sayuri O., Masugi M. Downregulation of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by grape seed proanthocyanidin extract. *Phytomedicine*. 2010;17:42–46.
276. Bombardelli, E., Morazzoni, P., 1995. *Vitis vinifera* L. *Fitoterapia* LXVI, 291–317.
277. L. Lluís et al., 2011. Toxicology evaluation of a procyanidin-rich extract from grape skins and seeds. *Food and Chemical Toxicology* 49, 1450–1454.
278. Ugartondo, V., Mitjans, M., Lozano, C., Torres, J.L., Vinardell, M.P., 2006. Comparative study of the cytotoxicity induced by antioxidant epicatechin conjugates obtained from grape. *J. Agric. Food Chem.* 54, 6945–6950.
279. Xia, E.Q., Deng, G.F., Guo, Y.J., Li, H.B., 2010. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 622–646.
280. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res*. 1991;9:383-390.
281. Firat, E.T., et al., The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2014. 43(2): p. 103-110.
282. Childs, D.R.; Murthy, A.S. Overview of wound healing and management. *Surg. Clin.* 2017, 97, 189–207.
283. Cotran, R.S.; Kumar, V.; Collins, T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 2nd ed.; WB Saunders: Philadelphia, PA, USA, 1999; pp. 107–109.
284. Kumar, V., R. Cotran, and L. Robbins, *Temel Patoloji*, (Çev. Edt: Çevikbaş U). 6. Basım. Yüce Yayınları. İstanbul, 2000: p. 516-549.
285. Kmail, A.; Mansour, B.; Hanaish, R.; Omar, G.; Jaradat, N.; Said, O.; Saad, B. Modulatory Effects of Leaf and Fruit Extracts of *Ficus sycomorus* on Cytostatic and Inflammatory Mediators in Monocultures and Co-cultures of Human Keratinocyte (HaCat) and Human Monocyte (THP-1) Cell Lines. *Eur. J. Med. Plant Res.* 2022, 33, 1–14.
286. Monika, P.; Chandrababha, M.N.; Rangarajan, A.; Waiker, P.V.; Chidambaramurthy, K.N. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. *Front. Nutr.* 2022, 8, 1198.
287. Sahak, M.K.A.; Kabir, N.; Abbas, G.; Draman, S.; Hashim, N.H.; Adli, D.S.H. The role of *Nigella sativa* and its active constituents in learning and memory. *eCAM* 2016, 2016, 6075679.

288. Soltanfar, A.; Meimandi Parizi, A.; Foad-Noorbakhsh, M.; Sayyari, M.; Iraj, A. The healing effects of thymoquinone on experimentally induced traumatic tendinopathy in rabbits. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023, 18, 233.
289. Mekhemar, M.; Hassan, Y.; Dörfer, C. *Nigella sativa* and thymoquinone: A natural blessing for periodontal therapy. *Antioxidants* 2020, 9, 1260.
290. Agyare, C.; Asase, A.; Lechtenberg, M.; Niehues, M.; Deters, A.; Hensel, A. An ethnopharmacological survey and in vitro confirmation of ethnopharmacological use of medicinal plants used for wound healing in Bosomtwi-Atwima-Kwanwoma area, Ghana. *J. Ethnopharmacol.* 2009, 125, 393–403.
291. Ma, Z.F.; Zhang, H. Phytochemical constituents, health benefits, and industrial applications of grape seeds: A mini-review. *Antioxidants* 2017, 6, 71.
292. OPARIN AI. 1957. *The Origin of Life on the Earth*. New York: Academic Press, New York, USA.
293. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: Zebrafish swim into view. *Nature Reviews Genetics.* 2007;8(5):353–67.
294. Kuramoto T, Nakanishi S, Ochiai M, Nakagama H, Voigt B, Serikawa T Origins of albino and hooded rats: Implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains. *PLoS One* 2012;7: e43059.
295. İrer, S.V. ve Alper, G. (2004). “Deneysel Diyabet Modelleri”. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2(3), 127–36.
296. van Zutphen, L. F.; Baumans, V.; Beynen AC. *Principles of Laboratory Animal Science Revised Edition*, 1st Edition. Laboratory Animals. 2001;
297. Hamouda AF Ethical to using rats in the scientific researches. *Pharm Pharmacol Int J* 2018;6: 23–5.
298. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias.* 2019;91.
299. Carew, J.F., et al., Effects of scalpel, electrocautery, and CO2 and KTP lasers on wound healing in rat tongues. *The Laryngoscope*, 1998. 108(3): p. 373-380.
300. Mora S, Dussaubat N, Díaz-Véliz G. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats. *Psychoneuroendocrinology.* 1996;21(7).
301. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MF, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PloS One.* 2009;4:e7824.
302. Wang C, Weindruch R, Fernández JR, Coffey CS, Patel P, Allison DB. Caloric restriction and body weight independently affect longevity in Wistar rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:357–362.

303. Hoffman WP, Recknor J, Lee C. Overall type I error rate and power of multiple Dunnett's tests on rodent body weights in toxicology studies. *J Biopharm Stat.* 2008;18:883–900.
304. Enriquez J, Mims BMD, Trasti S, Furr KL, Grisham MB. Genomic, microbial and environmental standardization in animal experimentation limiting immunological discovery. *BMC Immunol.* 2020; 21:50.
305. İde, T. (2003) Hayvan Modelleri. In: Translation ed. Ide T, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri Türkçe Çeviri, Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Chap 10. Ankara: Medipres Yayınları Ozkan Matbaacılık.
306. Beynen, A.C.(1987) Laboratory animal nutrition an dexperimental results. *Scand J Lab Anim Sci* 14: 89-97.
307. Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, Batchelder MA. Chapter 10 - Anesthesia and analgesia for laboratory rodents. In: RE Fish, MJ Brown, PJ Danneman, AZ Karas eds. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2nd ed. American College of Laboratory Animal Medicine. Academic Press; 2008: 239-297.
308. Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Vet Res.* 2014; 10(1): 198.
309. Office of the Vice President for Research and Innovation. Anesthesia for Laboratory Animals. <https://research.uoregon.edu/manage/integrity-compliance/animal-research/anesthesia-laboratory-animals>. Accessed September 22, 2021.
310. Sami DG, Heiba HH, Abdellatif A. Wound healing models: a systematic review of animal and non-animal models. *Wound Med.* 2019; 24(1): 8-17.
311. Kahnberg KE, Thilander H. Healing of experimental excisional wounds in the rat palate. II. Histological study of electrosurgical wounds. *Swed Dent J.* 1984; 8: 49-56.
312. Ginestal R, Perez-Kohler B, Perez-Lopez P, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair Regen.* 2019; 27: 59-68.
313. Zhu, T., et al., Effects of dimethyloxallylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model. *BMC Oral Health*, 2015. 15: p. 60.
314. Calisir, M., et al., Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018. 2018: p. 1783513.
315. Firat, E.T., et al., The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats. *J Oral Pathol Med*, 2014. 43(2): p. 103-10.

316. Mariano, R.C., et al., Effect of topical application of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: a clinical and histomorphometric study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2015. 119(5): p. 505-513.
317. Kozlovsky, A., Artzi, Z., Hirshberg, A., Israeli-Tobias, C. ve Reich, L. (2007). "Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats". *Journal of Clinical Periodontology*, 34(2), 164–71.
318. Maeda, T., Masaki, C., Kanao, M., Kondo, Y., Ohta, A., Nakamoto, T. ve Hosokawa, R. (2013). "Low-intensity pulsed ultrasound enhances palatal mucosa wound healing in rats". *Journal of Prosthodontic Research*, 57(2), 93–8.
319. Kang, M.H. ve Kim, B.H. (2018). "Oral Wound Healing Effects of Acai Berry Water Extracts in Rat Oral Mucosa". *Toxicology Research*, 34(2), 97–102.
320. Kim YJ, Carvalho FC, Souza JA, Gonçalves PC, Nogueira AV, Spolidório LC, Roque-Barreira MC, Cirelli JA. Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production. *Wound Repair Regen*. 2013 May-Jun;21(3):456-63.
321. Suragimath, G., Krishnaprasad, K.R., Moogla, S., Sridhara, S.U. ve Raju, S. (2010). "Effect of carbonated drink on excisional palatal wound healing: a study on Wistar rats". *Indian Journal of Dental Research*, 21(3), 330–3.
322. Kosger, H.H., et al., Wound healing effects of *Arnebia densiflora* root extracts on rat palatal mucosa. *European journal of dentistry*, 2009. 3(2): p. 96.
323. Tabaru, A. and Rüzgar, S. (2025), Efficacy of Topical *Nigella sativa* Oil for Oral Wound Healing in Rats. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 10: e70153. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*.
324. Elgohary HM, Al Jaouni SK, Selim SA. Effect of ultrasound-enhanced *Nigella sativa* seeds oil on wound healing: An animal model. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2018;13(5).
325. Sari Y, Purnawan I, Kurniawan DW, Sutrisna E. 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*. 2018;23.
326. Ben Salah G, Jebahi S, Bessaleh S, Ahmad MA, Khireddine H, Abdulghani M, et al. Skin healing effects of an innovative polymer-based oil *Nigella sativa*: a rabbit model experimental study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023;27(9).
327. Lin LX, Wang P, Wang YT, Huang Y, Jiang L, Wang XM. Aloe vera and *Vitis vinifera* improve wound healing in an in vivo rat burn wound model. *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(2).

328. Majumdar M., Samanta A., Roy A. Study of wound healing activity of different formulations of *Nigella sativa* seed extract. *J. Pharm. Technol.* 2016;9:2097–2105. doi: 10.5958/0974-360X.2016.00427.3.
329. Okasha E.F., Bayomy N.A., Abdelaziz E.Z. Effect of Topical Application of Black Seed Oil on Imiquimod-Induced Psoriasis-like Lesions in the Thin Skin of Adult Male Albino Rats. *Anat. Rec.* 2018;301:166–174. doi: 10.1002/ar.23690.
330. Niknami E, Sajjadi SE, Talebi A, Minaian M. Protective Effect of *Vitis vinifera* (Black Grape) Seed Extract and Oil on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. *Int J Prev Med.* 2020 Jul 15;11:102. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_362_19. PMID: 33042499; PMCID: PMC7518353.
331. Dorsett-Martin, W.A.; Wysocki, A.B. Rat models of skin wound healing. In *Sourcebook of Models for Biomedical Research*; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2008; pp. 631–638.
332. Grellner W, Georg T, and Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in human skin wounds. *Forensic Sci Int* 113: 251–264, 2000.
333. Hübner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fassler R, and Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 8: 548–556, 1996.
334. Wetzler C, Kämpfer H, Stallmeyer B, Pfeilschifter J, and Frank S. 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. *J Invest Dermatol* 115: 245–253, 2000.
335. Brauchle M, Angermeyer K, Hubner G, and Werner S. Large induction of keratinocyte growth factor expression by serum growth factors and pro-inflammatory cytokines in cultured fibroblasts. *Oncogene* 9: 3199–3204, 1994.
336. Frank S, Hübner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, and Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes: implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 270: 12607–12613, 1995.
337. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, Kommineni C, Guriel JL, Sugawara T, and Luster MI. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J* 14: 2525–2531, 2000.
338. Liechty KW, Adzick NS, and Crombleholme TM. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine* 12: 671–676, 2000.
339. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, and O’Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 19: 683–765, 2001.
340. Sato Y, Ohshima T, and Konto T. Regulatory role of endogenous interleukin-10 in cutaneous inflammatory response of murine wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 265: 194–199, 1999.

341. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, and Crombleholme TM. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 35: 866–873, 2000.
342. Hijazy HHA, Dahran N, Althagafi HA, Alharthi F, Habotta OA, Oyouni AAA, Algahtani M, Theyab A, Al-Amer O, Lokman MS, Alsharif KF, Albrakati A, Amin HK, Dawood SM, Kassab RB, Ellethy RA. Thymoquinone counteracts oxidative and inflammatory machinery in carrageenan-induced murine paw edema model. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Feb;30(6):16597-16611. doi: 10.1007/s11356-022-23343-8. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36184707.
343. Umar S, Zargan J, Umar K, Ahmad S, Katiyar CK, Khan HA. Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2012 Apr 15;197(1):40–6.
344. Majdalawieh AF, Hmaidan R, Carr RI. *Nigella sativa* modulates splenocyte proliferation, Th1/Th2 cytokine profile, macrophage function and NK anti-tumor activity. *J Ethnopharmacol*. 2010 Sep 15;131(2):268-75. doi: 10.1016/j.jep.2010.06.030. Epub 2010 Jun 30. PMID: 20600757.
345. Alshatwi AA. Bioactivity-guided identification to delineate the immunomodulatory effects of methanolic extract of *Nigella sativa* seed on human peripheral blood mononuclear cells. *Chin J Integr Med*. 2014 Mar 2. doi: 10.1007/s11655-013-1534-3. Epub ahead of print. PMID: 24584754.
346. Hikmah Z, Endaryanto A, Ugrasena IDG, Rahaju AS, Arifin S. *Nigella sativa* L. as immunomodulator and preventive effect on renal tissue damage of lupus mice induced by pristane. *Heliyon*. 2022 Apr 6;8(4):e09242. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09242. PMID: 35450390; PMCID: PMC9018149.
347. El Gazzar M, El Mezayen R, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC. Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2006 July 1;1760(7):1088–95.
348. Isik, F., Tunali Akbay, T., Yarat, A. et al. Protective Effects of Black Cumin (*Nigella sativa*) Oil on TNBS-Induced Experimental Colitis in Rats. *Dig Dis Sci* 56, 721–730 (2011).
349. Haq Z., Abdullatif M., Lobo P.I., Khabar K.S.A., Sheth K.V., Al-Sedairy S.T. *Nigella sativa*: Effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. *Immunopharmacology*. 1995;30:147–155. doi: 10.1016/0162-3109(95)00016-M.
350. Singh Y. Immunomodulatory Effects of *Nigella sativa* Extract on Chicken Peripheral Blood Mononuclear Cells: In-vitro. *Journal of Animal Research*. 2021 Aug 25;11.
351. Pastrana-Bonilla E, Akoh CC, Sellappan S, Krewer G. 2003. Phenolic content and antioxidant capacity of muscadine grape. *J Agric Food Chem* 51(18): 5497–5503.

352. Elliott PJ, Jirousek M. 2008. Sirtuins: Novel targets for metabolic disease. *Current Opinion in Investigational Drugs* 9(4): 1472–4472.
353. Khanna S, Venojarvi M, Roy S, Sharma N, Trikha P, Bagchi D, Bagchi M, Sen CK. Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins. *Free Radic Biol Med.* 2002 Oct 15;33(8):1089-96. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00999-1. PMID: 12374620.
354. Al-Warhi T, Zahran EM, Selim S, Al-Sanea MM, Ghoneim MM, Maher SA, Mostafa YA, Alsenani F, Elrehany MA, Almuhayawi MS, Al Jaouni SK, Abdelmohsen UR, Elmaidomy AH. Antioxidant and Wound Healing Potential of *Vitis vinifera* Seeds Supported by Phytochemical Characterization and Docking Studies. *Antioxidants (Basel).* 2022 Apr 29;11(5):881. doi: 10.3390/antiox11050881. PMID: 35624745; PMCID: PMC9137519.
355. Martín AR, Villegas I, La Casa C, de la Lastra CA. Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochemical Pharmacology.* 2004 Apr 1;67(7):1399–410.
356. Zheng Y , Yuan W , Liu H , Huang S , Bian L , Guo R . Injectable supramolecular gelatin hydrogel loading of resveratrol and histatin-1 for burn wound therapy. *Biomater Sci.* 2020 Sep 7;8(17):4810-4820. doi: 10.1039/d0bm00391c. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32744545.
357. Abbas H, Kamel R, El-Sayed N. Dermal anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-aging effects of Compritol ATO-based Resveratrol colloidal carriers prepared using mixed surfactants. *Int J Pharm.* 2018 Apr 25;541(1-2):37-47. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.054. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29458209.
358. Chu Z, Ma G, Sun X, Xu Z, Zhang J. Grape Seed Extracts Inhibit the Overexpression of Inflammatory Cytokines in Mouse Retinas and ARPE-19 Cells: Potentially Useful Dietary Supplement for Age-Related Eye Dysfunction. *J Med Food.* 2020 May;23(5):499-507. doi: 10.1089/jmf.2019.4558. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32119812.
359. Giribabu N, Karim K, Kilari EK, Kassim NM, Salleh N. Anti-Inflammatory, Antiapoptotic and Proliferative Effects of *Vitis vinifera* Seed Ethanolic Extract in the Liver of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Type 2 Diabetes in Male Rats. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42(2):138-149. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.04.005. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673757.
360. Ozgok Kangal MK, Regan JP. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Wound Healing.
361. Wershil BK, Wang ZS, Gordon JR, Galli SJ. Recruitment of neutrophils during IgE-dependent cutaneous late phase reactions in the mouse is mast cell-dependent. Partial inhibition of the reaction with antiserum against tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest.* 1991 Feb;87(2):446-53. doi: 10.1172/JCI115016. PMID: 1991831; PMCID: PMC295096.

362. Kwansang J, Itthipanichpong C, Limpanasithikul W. Evaluation of wound healing activity of *Thunbergia laurifolia* supercritical carbon dioxide extract in rats with second-degree burn wounds. *J Adv Pharm Technol Res.* 2015 Jul-Sep;6(3):103-7. doi: 10.4103/2231-4040.157984. PMID: 26317073; PMCID: PMC4542395.
363. Johnston L, Warrilow L, Fullwood I, Tanday A. Fifteen-minute consultation: oral ulceration in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2022 Aug;107(4):257-264. doi: 10.1136/archdischild-2021-321597. Epub 2021 May 27. PMID: 34045290.
364. Mohamed OM, ElBaz GA, Hegazy EM, Helmy YS. Effect of *Nigella sativa* Versus Wheat Germ Oil on the Healing of Traumatic Ulcers in Albino Rats. *Cureus.* 2024 Jan 17;16(1):e52432. doi: 10.7759/cureus.52432. PMID: 38371095; PMCID: PMC10869994.
365. Al Mofleh IA, Alhaider AA, Mossa JS, Al-Sohaibani MO, Al-Yahya MA, Rafatullah S, et al. et al. Gastroprotective effect of an aqueous suspension of black cumin *Nigella sativa* on necrotizing agents-induced gastric injury in experimental animals. *Saudi J Gastroenterol.* 2008;14(3):128–134.
366. Woodley DT, Chen JD, Kim JP, Sarret Y, Iwasaki T, Kim YH, O’Keefe EJ. Re-epithelialization. Human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin.* 1993 Oct;11(4):641-6. PMID: 8222348.
367. Selçuk CT, Durgun M, Tekin R, Yolbas L, Bozkurt M, Akçay C, Alabalk U, Basarali MK. Evaluation of the effect of thymoquinone treatment on wound healing in a rat burn model. *J Burn Care Res.* 2013 Sep-Oct;34(5):e274-81. doi: 10.1097/BCR.0b013e31827a2be1. PMID: 23816998.
368. Algahtani MS, Ahmad MZ, Shaikh IA, Abdel-Wahab BA, Nourein IH, Ahmad J. Thymoquinone Loaded Topical Nanoemulgel for Wound Healing: Formulation Design and In-Vivo Evaluation. *Molecules.* 2021 Jun 24;26(13):3863. doi: 10.3390/molecules26133863. PMID: 34202733; PMCID: PMC8270244.
369. Sari Y, Kurniawan DW, Saryono Arington IG, Toshi N. *Nigella sativa* gel improves granulation and reepithelialization tissue of diabetic rats. Paper presented at: International Conference on Sustainable Rural Development Purwokerto, Indonesia;2013, 23-24.
370. Nayak B.S., Ramdath D.D., Marshall J.R., Isitor G.N., Eversley M., Xue S., Shi J. Wound-healing activity of the skin of the common grape (*Vitis Vinifera*) variant, Cabernet Sauvignon. *Phytother. Res.* 2010;24:1151–1157.
371. Zahid M., Lodhi M., Rehan Z.A., Tayyab H., Javed T., Shabbir R., Mukhtar A., El Sabagh A., Adamski R., Sakran M.I., et al. Sustainable development of chitosan/*Calotropis procera*-based hydrogels to stimulate formation of granulation tissue and angiogenesis in wound healing applications. *Molecules.* 2021;26:3284.
372. Hemmati AA, Foroozan M, Houshmand G, Moosavi ZB, Bahadoram M, Maram NS. The topical effect of grape seed extract 2% cream on surgery wound healing. *Glob J Health Sci.* 2014 Oct 29;7(3):52-8. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p52. PMID: 25948437; PMCID: PMC4802053.

373. Tatiana N, Michael R, Ira M. Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: Normal and chronic wounds: Biology, causes, and approaches to care. *Adv. Skin Wound Care*. 2012;25:304–14.
374. Al-Zamly RH, Al-Temimi MAS . Comparison Of The Effects Of *Nigella Sativa* Oil And Laser On Treatments On Experimental Wound Healing In Rats. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019 ;12(7):295-9.
375. Han M.C., Durmus A.S., Sagliyan A., Gunay C., Ozkaraca M., Kandemir F.M., Comakli S., Öztöpalan D.F. Effect of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. *Turk. J. Vet. Anim. Sci*. 2017;41:99–105.
376. Khodadadi S., Rafieian-Kopaei M. Herbs, health and hazards; a nephrology viewpoint on current concepts and new trends. *Ann. Res. Antioxid*. 2016;1:e05.
377. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998 Jun;152(6):1445-52. PMID: 9626049; PMCID: PMC1858442.
378. Kumandaş A., Karşlı B., Kürüm A., Çınar M., Elma E. Comparison of the effects of zinc-silver cream and *Nigella sativa* oil on wound healing and oxidative stress in the wound model in rats. *Vet. Fak. Derg*. 2019;67:33–40.
379. Zhao P, Sui BD, Liu N, et al. Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing: effects of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application. *Aging Cell*. 2017;16:1083-1093.
380. Veerman E. C., van den Keybus P. A., Vissink A., and Nieuw Amerongen A. V., “Human Glandular Salivas: Their Separate Collection and Analysis,” *European Journal of Oral Sciences* 104, no. 4 (1996): 346–352, 10.1111/j.1600-0722.1996.tb00090.x.
381. Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol*. 2001 Jun;76(1):45-8. doi: 10.1016/s0378-8741(01)00216-1. PMID: 11378280.
382. Mutabagani A, El-Mahdy, Samiha H. Study of anti-inflammatory activity of *Nigella sativa* L. and thymoquinone in rats. *Saudi Pharm J*. 1997;5:110–113.
383. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Tran MX, Stohs SJ. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95:179–89.
384. Hemmati AA, Arzi A, Karmapur Sistani N, Mikaili P. The Hydroalcoholic extract of pomegranate seed has anti-inflammatory effects on formalin-induced inflammation of rat hind paw. *Res J Biol Sci* 2010;5:561–4.
385. Hay ED. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. *Dev Dyn*. 2005;233(3):706–720.

386. Arnoux V, Come C, Kusewitt DF, Hudson LG, Savagner P. Cutaneous wound reepithelialization: a partial and reversible EMT. In: rise and fall of epithelial phenotype. Boston: Springer; 2005.
387. Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem*. 2007;282:23337–23347.
388. Pei Z, Hu J, Bai Q, Liu B, Cheng D, Liu H, Naa R, Yu Q. Thymoquinone protects against cardiac damage from doxorubicin-induced heart failure in Sprague-Dawley rats. *RSC Adv*. 2018;8:14633–14639.
389. Abidi A, Robbe A, Kourda N, Ben Khamsa S, Legrand A. *Nigella sativa*, a traditional Tunisian herbal medicine, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a rat model. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:626–637.
390. Abdelghany A, BaSalamah M, Idris S, Ahmad J, Refaat B. The fibrolytic potentials of vitamin D and thymoquinone remedial therapies: insights from liver fibrosis established by CCl₄ in rats. *J Transl Med*. 2016;14(1):281.
391. Al-Gayyar MM, Hassan HM, Alyoussef A, Abbas A, Darweish MM, El-Hawwary AA. *Nigella sativa* oil attenuates chronic nephrotoxicity induced by oral sodium nitrite: effects on tissue fibrosis and apoptosis. *Redox Rep*. 2016;21(2):1–11.
392. Hemmati AA, Nazari Z, Samei M. A comparative study of grape seed extract and vitamin E effects on silica-induced pulmonary fibrosis in rats. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:668–74.
393. Santos TS, Santos IDDD, Pereira-Filho RN, Gomes SVF, Lima-Verde IB, Marques MN, Cardoso JC, Severino P, Souto EB, Albuquerque-Júnior RLC. Histological Evidence of Wound Healing Improvement in Rats Treated with Oral Administration of Hydroalcoholic Extract of *Vitis labrusca*. *Curr Issues Mol Biol*. 2021 Jun 11;43(1):335-352. doi: 10.3390/cimb43010028. PMID: 34208147; PMCID: PMC8929082.
394. Liu Q, Jiang JX, Liu YN, Ge LT, Guan Y, Zhao W, Jia YL, Dong XW, Sun Y, Xie QM. Grape seed extract ameliorates bleomycin-induced mouse pulmonary fibrosis. *Toxicol Lett*. 2017 May 5;273:1-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.03.012. Epub 2017 Mar 12. PMID: 28300665.
395. Bargi R, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M. Thymoquinone protects the rat kidneys against renal fibrosis. *Res Pharm Sci*. 2017 Dec;12(6):479-487. doi: 10.4103/1735-5362.217428. PMID: 29204176; PMCID: PMC5691574.
396. Weber B, Lackner I, Haffner-Luntzer M, et al. Modeling trauma in rats: similarities to humans and potential pitfalls to consider. *J Transl Med*. 2019;17:305.
397. Estevão L.R., Cassini-Vieira P., Leite A.B., Bulhões A.A., Barcelos L.S., Evêncio-Neto J. Morphological Evaluation of Wound Healing Events in the Excisional Wound Healing Model in Rats. *Bio-Protocol*. 2019;9:e3285.

398. Siri wattanasatorn M, Itharat A, Thongdeeying P, Ooraikul B. In Vitro Wound Healing Activities of Three Most Commonly Used Thai Medicinal Plants and Their Three Markers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jun 29;2020:6795383. doi: 10.1155/2020/6795383. PMID: 32714411; PMCID: PMC7341384.
399. Ab Rahman, Mas Rizal, Abdul Razak, Fathilah, Mohd Bakri, Marina, Evaluation of Wound Closure Activity of *Nigella sativa*, *Melastoma malabathricum*, *Pluchea indica*, and *Piper sarmentosum* Extracts on Scratched Monolayer of Human Gingival Fibroblasts, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 190342, 9 pages, 2014.
400. Hemmati AA, Aghel N, Rashidi I, Gholampur-Aghdami A. Topical grape (*Vitis vinifera*) seed extract promotes repair of full thickness wound in rabbit. *Int Wound J*. 2011 Oct;8(5):514-20. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00833.x. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21816000; PMCID: PMC7950856.
401. Bocsan IC, Pop RM, Sabin O, Sarkandy E, Boarescu P-M, Roşian ŞH, Leru PM, Chedea VS, Socaci SA, Buzoianu AD. Comparative Protective Effect of *Nigella sativa* Oil and *Vitis vinifera* Seed Oil in an Experimental Model of Isoproterenol-Induced Acute Myocardial Ischemia in Rats. *Molecules*. 2021; 26(11):3221. doi.org/10.3390/molecules26113221.
402. El-Beshbishy HA, Mohamadin AM, Nagy AA, Abdel-Naim AB. Amelioration of tamoxifen-induced liver injury in rats by grape seed extract, black seed extract and curcumin. *Indian J Exp Biol*. 2010 Mar;48(3):280-8.

EKLER

Ek-1. Etik kurul onay belgesi

T.C. ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı				
Toplantı Tarihi	Oturum Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
02.05.2024	3	16	2024/018	Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR
"Ağız İçi Yara İyileşmesi Üzerine Nigella sativa (çörek otu) ve Vitis vinifera (üzüm çekirdeği) Kullanımının Etkisinin DeneySEL Olarak İncelenmesi" başlıklı araştırma projenizde 60 adet Wistar Albino Rat kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacıların da katkıda bulunacağı bildiren bu çalışmanın "Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi" yönünden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. 1. Doç. Dr. Ebru ANNAÇ 2. Araş. Gör. İsmail TEKBAŞ				
İmza Prof. Dr. Mehmet Reşat ÖZERCAN Başkan				
Dr. Öğr. Üyesi Gülsün MEMİ Başkan Yardımcısı	İmza	Dr. Öğr. Üyesi Gülru ESEN Üye	İmza	
Prof. Dr. Süleyman BAYRAM Üye	İmza	Doç. Dr. Ali PARLAR Üye	İzinli	
Doç. Dr. Mevlüt DOĞUKAN Üye	İmza	Fatma ERGİN Üye	İmza	
Öğr. Gör. Elif Merve Betül YANILMAZ Sorumlu Veteriner Hekim	İmza	Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA Üye	İmza	
Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR Üye	İmza	Orhan ÖZTÜRK Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	İmza	
Dr. Öğr. Üyesi Hasan AYDIN Üye	İmza	Bilal ZEMİN Sivil Üye	İmza	
Dr. Öğr. Üyesi Sebile AZIRAK Üye	İmza			

Ek-2. İntihal raporu

Ismail Tekbaş



Adıyaman Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Tarihi

29 Eyl 2025 15:58 GMT+3

İndirme Tarihi

28 Eki 2025 12:26 GMT+3

Dosya Boyutu

20.2 MB

120 Sayfa

25.186

Sözcük

7% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 5% İnternet kaynakları
- 4% Yayınlar
- 2% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 1 Bütünlük Bayrağı



Değiştirilen Karakterler

53 sayfada 117 şüpheli karakter

Harfler başka bir alfabeden benzer kara

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayıracabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	İsmail TEKBAŞ
Uyruğu	T.C. Vatandaşı
Doğum tarihi ve yeri	
e-posta adresi	

Eğitim Bilgileri

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Doktora		
Yüksek Lisans		
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2014
Lise	Adıyaman Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
5	Sağlık Bakanlığı	Diş Hekimi

Yabancı Dil	İngilizce
-------------	-----------

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

Sıra No	Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler
1	

Ödülleri

Yıl	Derece	Ödül Adı	Yeri

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

Yıl	Birlik/Dernek/Kuruluş Adı	Yeri