



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

***RHUS CORIARIA* VE *MENTHA SPICATA* TÜRLERİNİN
KİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİ
VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ANALİZİ İLE
SIÇANLARDA PALATAL YARA İYİLEŞMESİNE
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK
İNCELENMESİ**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Dt. Melek ATİLLE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU

DİYARBAKIR-2022

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

***RHUS CORIARIA* VE *MENTHA SPICATA* TÜRLERİNİN
KİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİ
VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ANALİZİ İLE
SIÇANLARDA PALATAL YARA İYİLEŞMESİNE
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK
İNCELENMESİ**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DT. Melek ATİLLE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2020/42
proje numarası ile desteklenmiştir.

DİYARBAKIR-2022

BEYANAT

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir safhasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../.....
Melek ATİLLE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benimle her konuda bilgi ve tecrübesini paylaşan, bilimsel bakış açısı, akademik bilgisi ve mesleğine olan ciddi yaklaşımıyla, her konuda örnek aldığım değerli hocam, tez danışmanım, Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLUNA'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hissettiğim, mesleğimde bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet DAĞ, Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA, Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU, Dr. Öğr. Üyesi Ebru Ece SARIBAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Fikret İPEK'e,

Eğitimimin ilk yıllarında bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan çok değerli Dr. Öğr. Üyesi Dicle ALTINDAL, Uzm. Dt. Hakan BEGEÇ ve Uzm. Dt. İbrahim Halil ÜNLÜ'ye;

Eğitimim boyunca beni yürekten seven, her anımda desteklerini eksik etmeyen çok sevgili dostlarım-meslektaşlarım Dt. Semra ESER ve Dt. Zelal ÖZER'e;

Birçok zorluğun üstesinden beraberce geldiğimiz arkadaşım
Dt. Ahmet Mazlum BİRTANE'ye;

Tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan
sevgili aileme;

teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Diş eti Temel Özellikleri	5
2.1.1.Diş eti temel anatomik özellikleri (makroskopik yapısı)	5
2.1.2.Diş eti temel histolojik özellikleri (mikroskobik yapısı)	6
2.2.Yara İyileşmesi	8
2.2.1.Yara nedir	8
2.2.2.Yara iyileşmesi histolojisi ve fizyolojisi	8
2.2.3.Mukozada yara iyileşmesi	20
2.2.4.Yara onarım tipleri.....	22
2.2.5. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.....	23
2.2.6.Yara iyileşmesinde enfeksiyon.....	24
2.2.7.Diş hekimliğinde yara iyileşmesinde gargara kullanımı	25
2.3.Bitkisel ilaçlar.....	26
2.3.1. Rhus coriaria.....	28
2.3.2.Mentha spicata.....	31
3.YÖNTEM VE GEREÇLER	33
3.1.Ekstarktların Hazırlanması	34
3.2.Hayvan Deneyinin Uygulanması.....	34
3.2.1.Cerrahi yöntem-yara modeli oluşturulması	35
3.2.2.Bitki ekstrelerinden elde edilen irrigasyon solüsyonlarının uygulanması.....	37
3.2.3. Deneklerin bakımı ve sakrifikasyon	37
3.3.Mikrobiyolojik Yöntem.....	38
3.4.Verı Toplama ve Değerlendirme Yöntemleri	39
3.4.1.Biyolojik aktivite tayini	39
3.4.2.Eksize edilen dokunun takibi.....	39
3.4.3. Hematoksilen-eozin boyama	40
3.4.4. İmmünohistokimyasal boyama (VEGF ve vimentin).....	40

3.4.5. Masson Trikrom Boya Protokolü	41
3.4.6.Histopatolojik değerlendirme	41
3.4.7. İstatistiksel değerlendirme	42
4.BULGULAR	42
4.1.Antioksidan Değerlendirme Bulguları.....	42
Türlerin enzim aktiviteleri (% inhibisyon) ve içerik analiz bulguları	43
4.2.Histopatolojik Bulgular	45
4.2.1.Grupların 3.gün H&E bulguları.....	46
4.2.2.Grupların 7.gün bulguları H&E bulguları	48
4.2.3.Grupların 14.gün bulguları H&E bulguları	50
4.2.4.Grupların 21.gün bulguları H&E bulguları	52
4.2.5.Grupların 3.gün VEGF boyama bulguları	54
4.2.6.Grupların 7.gün VEGF boyama bulguları	55
4.2.7.Grupların 14.gün VEGF boyama bulguları	57
4.2.8.Grupların 21.gün VEGF boyama bulguları	59
4.2.9.Grupların 3.gün vimentin boyama bulguları	60
4.2.10.Grupların 7.gün vimentin boyama bulguları	62
4.2.11.Grupların 14.gün vimentin boyama bulguları	63
4.2.12.Grupların 21.gün vimentin boyama bulguları	65
4.2.13.Histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi	67
4.3.Mikrobiyolojik deney bulguları.....	79
5.TARTIŞMA	81
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	94
ÖZGEÇMİŞ	104

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2. 1.İnflamatuvar sitokinlerin özeti	10
Tablo 3. 1.Histopatolojiskorlama.....	41
Tablo 3. 2.Antioksidan değerlendirme	42
Tablo 3. 3.Enzim inhibisyon oranları	43
Tablo 3. 4.Rhus coriaria CC-MS içerik analizi	44
Tablo 3. 5.Mentha Spicata CC-MS içerik analizi.....	44
Tablo 4.1.Vaskülarizasyon değerlerinin gruplar içinde ve arasındaki karşılaştırması.....	67
Tablo 4.2.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	68
Tablo 4. 3.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	68
Tablo 4. 4.PMN değerlerinin grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	70
Tablo 4. 5.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	70
Tablo 4. 6.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	71
Tablo 4. 7.Kollajen dejenerasyonu değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması.....	72
Tablo 4. 8.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	72
Tablo 4. 9.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	73
Tablo 4. 10.Fibrozis değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması	73
Tablo 4. 11.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	74
Tablo 4. 12.Gruplar içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	74
Tablo 4. 13.VEGF değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması	75
Tablo 4. 14.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	76
Tablo 4. 15.Gruplar içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	76
Tablo 4. 16.Vimentin değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması	77
Tablo 4. 17.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	78
Tablo 4. 18.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları	78
Tablo 4. 19.RC ve MS nin 2 bakteri üzerindeki etkinlik değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması.....	79
Tablo 4. 20.Dunn çoklu karşılaştırma testi.....	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1.Diş destek dokuları	5
Şekil 2. 2.Sağlıklı mukoza anatomisinin şematik ve histolojik diyagramı	7
Şekil 2. 3 Yara iyileşmesinin epigenetiği	13
Şekil 2. 4 Hemostaz	14
Şekil 2. 5 İnflamasyon	15
Şekil 2. 6 Proliferasyon	17
Şekil 2. 7 Remodeling	20
Şekil 2. 8.Yüzeyden derine epidermisin histolojik kesiti	21
Şekil3.2.Deneygrupları-denek	sayıları
.....	35
Şekil 3. 1 Yara alanı modeli	37
Şekil 4. 1.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı vaskülarizasyon düzeyleri	69
Şekil 4. 2.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı PMN hücre düzeyleri	71
Şekil 4. 3.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı kollajen dejenerasyonu düzeyleri	73
Şekil 4. 4.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı fibrozis düzeyleri	75
Şekil 4. 5.Gruplarda günlere göre VEGF düzeyleri	77
Şekil 4. 6.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı vimentin düzeyleri	79

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3. 1 Steril cerrahi takım	36
Resim 3. 2 Cerrahi alanı oluşturma	37
Resim 3. 3. Doku eksizyon örneği.....	37
Resim 4.1.Damaktaki yaralarda kontrol, RC ve MS gruplarının yara kapanma hızını gösteren makroskopikgörüntüler.....	46
Resim 4.2.Kontrol grubu 3.gün H&E boyama örneği	47
Resim 4.3.RC grubu 3.gün H&E boyaması örneği	47
Resim 4.4.MS grubu 3.gün H&E boyaması örneği	48
Resim 4.5.Kontrol grubu 7.gün H&E boyaması örneği	49
Resim 4.6.RC grubu 7.gün H&E boyaması örneği	49
Resim 4.7.MS grubunda 7.gün H&E boyaması örneği	50
Resim 4.8.Kontrol grubu 14.gün H&E boyaması örneği	50
Resim 4.9.RC grubu 14.gün H&E boyaması örneği	51
Resim 4.10.MS grubunda 14.gün H&E boyaması örneği	52
Resim 4.11.Kontrol grubu 21.gün H&E boyaması örneği	52
Resim 4.12.RC grubu 21.gün H&E boyaması örneği	53
Resim 4.13.MS grubu 21.gün H&E boyaması örneği	53
Resim 4.26.Kontrol grubu 3.gün VEGF boyama örneği	54
Resim 4.27.RC grubu 3.gün VEGF boyama örneği	55
Resim 4.28.MS grubu 3.gün VEGF boyama örneği.....	55
Resim 4.29.Kontrol grubu 7.gün VEGF boyama örneği	56
Resim 4.30.RC grubu 7.gün VEGF boyama örneği	56
Resim 4.31.MS grubu 7.gün VEGF boyama örneği.....	57
Resim 4.32.Kontrol grubu 14.gün VEGF boyama örneği	57
Resim 4.33.RC grubu 14.gün VEGF boyama örneği	58
Resim 4.34.MS grubu 14.gün VEGF boyama örneği.....	58
Resim 4.35.Kontrol grubu 21.gün VEGF boyama örneği	59
Resim 4.36.RC grubu 21.gün VEGF boyama örneği	60
Resim 4.37.MS grubu 21.gün VEGF boyama örneği.....	60
Resim 4.14.Kontrol grubu 3.gün Vimentin boyama örneği	61
Resim 4.15.RC grubu 3.gün Vimentin boyama örneği	61
Resim 4.16.MS grubu 3.gün Vimentin boyama örneği	62
Resim 4.17.Kontrol grubu 7.gün Vimentin boyama örneği	62
Resim 4.18.RC grubu 7.gün Vimentin boyama örneği	63
Resim 4.19.MS grubu 7.gün Vimentin boyama örneği	63
Resim 4.20.Kontrol grubu 14.gün Vimentin boyama örneği	64
Resim 4.21.RC grubu 14.gün Vimentin boyama örneği	65
Resim 4.22.MS grubu 14.gün Vimentin boyama örneği	65
Resim 4.23.Kontrol grubu 21.gün Vimentin boyama örneği	66
Resim 4.24.RC grubu 21.gün Vimentin boyama örneği	66
Resim 4.25.MS grubu 21.gün Vimentin boyama örneği	67

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epitelyal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TGF	: Trombosit büyüme faktörü
PF	: Trombosit faktörü
IFN	: İnterferon
MMP	: Matriks metalloproteinaz
ECM	: Ekstrasellüler matriks
SDG	: Serbest diş eti grefti
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
TAT	: Tamamlayıcı ve alternatif tıp
RC	: Rhus coriaria
MS	: Mentha spicata
A.a	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
S.mitis	: Streptococcus mitis
H&E	: Hematoksilen-Eozin
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil-stabil organik nitrojen radikali
ABTS	: Kromojenik redoks radikali
CUPRAC	: Cupric reducing antioxidant capacity- bakır indirgeyici antioksidan kapasite
LC-MS/MS	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
GC-MS/FID	: Gaz kromatografi kütle spektrometresi

RHUS CORIARIA VE *MENTHA SPICATA* TÜRLERİNİN KİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ANALİZİ İLE SIÇANLARDA PALATAL YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

Melek ATİLLE

Danışman: Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız *Rhus coriaria* ve *Mentha spicata* bitkilerinin antioksidan kompozisyonunu, bu bitkilere ait ekstrelerin antibakteriyel aktivitesini ve sıçan damak bölgesinde yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem ve gereçler: Bu amaçla 8-10 haftalık, 84 adet Wistar albino türü erkek ratın damağında 4 mm çapında eksizyonel yara bölgesi oluşturuldu. Denekler; kontrol grubu (K), *Rhus coriaria* (RC) ve *Mentha spicata* (MS) şeklinde 3 eşit gruba bölündü ve 3, 7, 14 ve 21.günlerde sakrifiye edildi. Yara bölgelerinden histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı. Histopatolojik olarak; vaskülarizasyon, polimorfonükleer lökositler (PMN), kollajen dejenerasyonu, fibrozis, VEGF ve vimentin parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, RC grubunda VEGF seviyeleri 14 ve 21. günlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde fazla bulunurken, diğer parametrelerde kontrol grubuyla anlamlı fark tespit edilmedi. MS grubunda ise kontrol ve RC grubu ile karşılaştırıldığında, 14 ve 21.günlerde anlamlı olarak azalmış vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu, fibrozis ve vimentin değerleri görülürken; aynı günlerde VEGF değerleri anlamlı olarak fazla bulundu. Antioksidan değerlendirmede; RC ekstresinin antioksidan olarak yüksek aktifliğe sahip olduğu bulunurken, MS ekstresi orta derecede aktif bulundu. RC ekstresi *S.mitis* üzerine antibakteriyel olarak etkili bulunurken; MS'nin her iki bakteri üzerine herhangi bir antibakteriyel etkisi tespit edilmedi.

Sonuç: *Rhus coriaria*'nın ağız içi yara iyileşmesini arttırdığı, *Mentha spicata* 'nın ise ağız içi yara iyileşmesinde orta derecede etkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: *Rhus coriaria*, *Mentha spicata*, antioksidan, antibakteriyel, yara iyileşmesi

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION OF THE CHEMICAL CONTENT, ANTIOXIDANT CAPACITY AND ANALYSING ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF *RHUS CORIARIA* AND *MENTHA SPICATA* SPECIES ON PALATAL WOUND HEALING IN RATS

Melek ATİLLE

Thesis advisor: Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU

ABSTRACT

Objective: Our goal in this study is to evaluate the antioxidant composition of *Rhus coriaria* and *Mentha spicata* plants, the antibacterial activity of extracts belonging to these plants, and their effectiveness on wound healing in the rat palate region.

Methods and materials: To this end, excisional wound with a diameter of 4 mm was created on the palate of 84 Wistar albino male rats at 8-10 weeks old. The subjects were divided into 3 equal groups in the form of control group (K), *Rhus coriaria* (RC) and *Mentha spicata* (MS), and subjects sacrificed on days 3, 7, 14 and 21. Tissue samples were taken from the wound sites for histopathological examination. Parameters of vascularization, polymorphonuclear leukocytes (PMN), collagen degeneration, fibrosis, VEGF and vimentin were assessed histopathologically. According to statistical analysis results of RC group, VEGF levels on days 14 and 21 were meaningfully oversubscribed in the days compared to the control group, while meaningful difference with the control group was not detected in other parameters. The MS group showed significantly decreased vascularization, PMN, collagen degeneration, fibrosis and viment values on days 14 and 21 compared to the control and RC group; in the same days, VEGF values were found to be meaningfully excessive. In antioxidant evaluation; while the RC extract was found to have high activity as an antioxidant, the MS extract was found to be moderately active. Although the RC extract was found to be antibacterially effective on *S.mitis*; no antibacterial effects of MS were detected on either bacteria.

Conclusion: *Rhus coriaria* was found to increase oral wound healing, while *Mentha spicata* was found to be moderately effective in oral wound healing.

Keywords: *Rhus coriaria*, *Mentha spicata*, antioxidant, antibacterial, wound healing

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ağız boşluğu, travma, ağız içi yaralar (aft, ülseratif lezyonlar, yanıklar, viral lezyonlar, deskuamatif lezyonlar vs.) çeşitli periodontal hastalıklar veya oral cerrahiler sırasında oluşan yaraları iyileştirmek için benzersiz bir çevresel zorluk sağlar. Ağız boşluğundaki yaralar, birçok bakteriye ev sahipliği yapan uygun sıcaklıktaki ağız ortamı ile yeme ve içmenin neden olduğu fiziksel aktivite nedeniyle oluşan sürekli aşınma ve yıpranma nedeniyle, birçok insan için önemli bir sağlık sorunun oluşturmaktadır (1). Diş destek dokularında meydana gelen travma veya yaralanma, beklendiği gibi hemen, kısa bir süre sonra veya birkaç gün içinde ortaya çıkabilen ağrı ve rahatsızlık ile ilişkilidir. Ağrı, organizmanın potansiyel tehditlere karşı kaçınma davranışı geliştirmesine izin verdiği ve organizmanın iyileşme sürecinde yaralı organı kullanmaktan kaçınmasına yardımcı olduğu için yaralanmaya karşı önemli bir yanıttır. Sadece harici travmalar değil, aynı zamanda diş çekimi, implant cerrahileri, ağızda gerçekleştirilen mukogingival cerrahiler gibi temel invaziv tedavilerde de ameliyat sonrası benzer ağrılar-rahatsızlık eşlik eder (2). Çoğu durumda, ağrı-rahatsızlık, etkilenen dokunun normal şekilde iyileşmesiyle veya rutin palyatif tedaviden sonra düzelecektir. Fakat çiğneme kaynaklı travma, nispeten geniş kommensal ağız florası ve yüksek seviyelerde dental plak (cerrahi sonrası mekanik plak kontrolünün zor olması nedeniyle) iyileşme sürecinin normal seyrini bozabilir.(3)

Mukogingival tedavi, dişler ve implantları saran yumuşak doku ve altta yatan destek kemiğinin morfolojisi, pozisyonu veya miktarı ile ilgili kusurları düzeltmeye yönelik prosedürleri içeren periodontal tedaviyi tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (4). Mukogingival cerrahi ise anatomik, gelişimsel, travmatik veya hastalık kaynaklı dişeti, alveolar mukoza veya kemik defektlerinin düzeltilmesi veya önlenmesi için uygulanan cerrahi işlemler olarak açıklanmıştır (5). Bu işlemleri konu alan periodontal literatürde sadece periodontal tedavinin bir parçası olarak dişeti boyutunu korumak için değil, aynı zamanda dişeti boyutunu artırmak için de çeşitli cerrahi teknikler tanımlanmıştır (6). Periodontoloji pratiğinde geniş yer tutan yumuşak doku çekilmesi ve keratinize dişetinin yetersiz boyutu için çeşitli mukogingival cerrahi teknikler tarif edilmektedir. Dişeti çekilmelerinin tedavisinde öngörülen bu tekniklerin uygulanmasında otojen greft kullanımının altın standart olduğu savunulmaktadır (7). Palatal çiğneme mukozasından alınan otojen yumuşak doku greftleri, periodontal plastik cerrahi için

yaygın olarak kullanılmaktadır; bu teknikler sonuçları daha öngörülebilir ve etkili prosedürler olarak belgelenmiştir (8).

Oral yara iyileşmesini artırabilecek stratejiler önemlidir çünkü cerrahi prosedürlerin geliştirilmesine, iyileştirilmesine ve postoperatif hasta konforuna da katkı sağlarlar. Fakat ağız içi yara iyileşmesi, oral bakteriyel saldırılar nedeniyle karmaşık biyolojik ve hücrel bir süreç gerektirir. Bu nedenle, çoğu protokol, hemen plak kontrolünün gerçekleştirilmesinin zorluğundan dolayı, yara iyileşmesini desteklemek için ameliyat (travma) sonrası antimikrobiyal ajanların kullanımı konseptine dayanır. Antibiyotikli merhemler, bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar, antiseptik gargaralar gibi çeşitli topikal veya sistemik ilaçlar bu amaçla kullanılmaktadır (9).

Oral yaralar veya cerrahilerde morbiditeyi azaltmak amacıyla antimikrobiallerin yanı sıra yara iyileşmesini geliştirmek ve hızlandırmak için sentetik veya biyolojik bazı materyallerin kullanımı alternatif bir yaklaşım olarak sunula gelmiştir. Bu alternatifler kullanıcı için önemli faydalar sağlar, ancak malzemelerin nispi maliyeti veya kullanılan kimyasalların istenmeyen yan etkileri gibi bazı dezavantajlara da sahip olabilirler (10). Bitkisel ilaçlar “şifalı bitkilerin farklı dozaj formlarında izole edilmiş aktif maddeler kullanılmadan terapötik kullanımı” şeklinde tanımlanmaktadır (11). Yara iyileşme süreci, bitki özlerinden oluşan kemoterapötikler veya geleneksel iyileştirici merhemler ile verimli bir şekilde desteklenebilir. Bitkisel ilaçlar doğaldır ve sentetik ilaçlara göre daha ucuzdur. Bazı araştırmacılar şifalı bitkilerin iyileştirici potansiyeline odaklanmış ve bu bitkileri anlamak için mekanik çalışmalar yoluyla derinlemesine çalışmışlardır (12). Yara iyileşmesinde kullanılması amacıyla daha doğal materyallerin araştırılması; papaya çekirdeği özütü, üzüm, kıvılcık ve kalanço yaprağının etanolik özü gibi potansiyel ajanların keşfedilmesini sağlamıştır (13–15). Bitkisel ilaçların etkinliğini bilimsel olarak kanıtlayacak çalışmalar yapılmalıdır, çünkü bu çalışmalar hastaları ve sağlık uzmanlarını tıbbi bitkileri tedavi rejimlerine dâhil etmeye teşvik etmenin yanı sıra, bu tür maddelerin doğru kullanımı, etkileri, yan etkileri ve riskleri konusunda da rehberlik edebilir (11).

Bu bilgiler ışığında tez çalışmamız; *Rhus coriaria* ve *Mentha spicata* bitkilerinin antioksidan kompozisyonunu in vitro antibakteriyel aktivitesini ve bu bitkilere ait ekstraktların sıçan damak bölgesinde yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

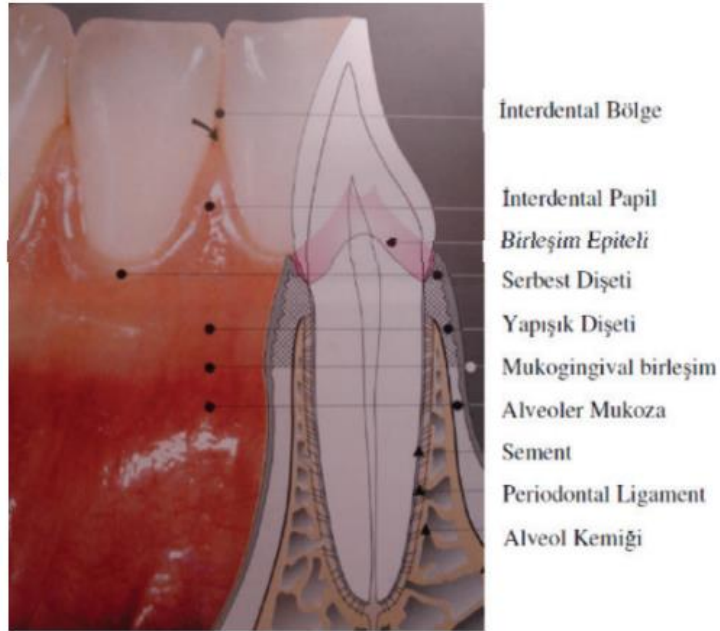
Periodonsiyum “peri” (çevre) ve “odonto” (diş) kelimelerinin birleşmesiyle oluşan, diş destekleyen ve çevreleyen sement, periodontal ligament, alveolar kemik ve diş eti dokularını tanımlayan ortak bir terimdir (16). Sağlıklı ağız boşluğu muayenesinde bu yapılardan yalnızca diş eti klinik olarak görünür. Normal diş eti pembe renklidir (somon veya mercan pembesi) ve diş etinin keratinizasyon-pigmentasyon derecesine bağlı olarak klinik olarak az çok belirgin olan bir hat ile oral mukozadan apikal olarak ayrılır (17).

2.1.Diş eti Temel Özellikleri

2.1.1.Diş eti temel anatomik özellikleri (makroskopik yapısı)

Diş eti, çene kemiğinin alveolar prosesinin üzerini kaplayan ağız mukozası bölümüdür. Periodonsiyumun bir parçası olan diş eti klinik olarak; serbest diş eti kenarından mukogingival birleşime kadar uzanarak dişlerin boyun kısmını saran oral mukoza parçasıdır (18) ve anatomik olarak serbest diş eti, yapışık diş eti ve interdental diş eti olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır (19).

- Serbest diş eti
- Yapışık diş eti
- İnterdental diş eti



Şekil 2. 1.Diş destek dokuları

Diş eti ve alveol mukoza mukogingival birleşim adı verilen bir hat ile birbirinden ayrılır. Mukogingival birleşimin koronalinde yer alan dişeti dokusunu yapışık diş eti ve serbest diş eti meydana getirir.

2.1.1.1.Serbest diş eti

Diş eti kenarından serbest diş eti oluşuna kadar diş çevreleyerek saran kısımdır. Mercan pembesi rengindedir. Diş eti kenarının en koronalinden, apikal yönde serbest diş eti oluşuna (diş eti yivi) kadar uzanır. Sürmesi tamamlanan bir dişte, serbest dişeti kenarı mine sement birleşiminin yaklaşık olarak 0,5-2 mm koronalinde, mine üzerinde konumlanır (20).

2.1.1.2.Yapışık diş eti

Yapışık keratinize diş eti, mukogingival hattın koronalinde uzanır ve kollajen lifleri ile alttaki periosta sıkıca bağlanır (17). Yapışık diş etinin koronoapikal genişliği diştan dişe ve farklı bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Diş etinin yüzeyi sıklıkla stippling olarak adlandırılan portakal kabuğu benzeri bir görünüm sergiler.

2.1.1.3.İnterdental diş eti (papil)

Serbest diş eti, genellikle diş eti oluşunun varlığı ile klinik olarak görselleştirilebilir; bu, fasiyal diş eti yüzeyinde, kabaca diş eti sulkusunun tabanına tekabül eden sığ bir çöküntüdür. Sağlıklı diş etinde, interdental papil veya diş eti papili ismini alan bu yapı, dişler arasındaki embrasür boşluklarını tamamen doldurur. Papilin koronal yüksekliği, herhangi iki komşu dişin temas alanının hemen apikalinde bulunur. Dişler arasındaki temas alanının genellikle geniş olduğu ağzın arka segmentinde, interdental diş eti, kol ile birbirine bağlanan biri vestibüler ve biri oral olmak üzere iki papilladan oluşur (17).

2.1.2.Diş eti temel histolojik özellikleri (mikroskopik yapısı)

Mukoza terimi, gastrointestinal sistemin nemli astarını, burun pasajlarını dış ortamla iletişim kuran diğer vücut boşluklarını yüzey astarını tanımlamak için kullanılır (21). Ağız boşluğunda bu astar oral mukoza olarak adlandırılır. Ağız

boşluğunun farklı bölgelerinde doku işlevine göre oral mukoza 3 belirgin histolojik kısma farklılaşmıştır;

1) çiğneyici mukoza, diş eti ve sert damağı örter

2) özelleşmiş mukoza, dil sırtını örter

3) örtü mukozası ise ağız boşluğunda kalan diğer yüzeyleri örter (22).

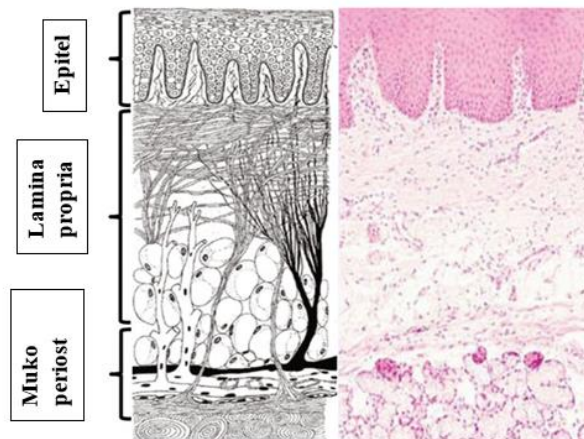
Vücudun tüm dokularında olduğu gibi, fonksiyonel talepler ve doku özellikleri, oral mukozayı oluşturan dokuların ve hücre ürünlerinin yapısı ve biyolojisi tarafından yansıtılır. Oral mukoza histolojik olarak iki katmana ayrılır; çok katlı yassı (skuamöz) epitelden oluşan bir dış tabaka ve alttaki yoğun bağ dokusu tabakası (lamina propria).

2.1.2.1.Epitel

Bazal membrandan yüzeye doğru serbest marjinal ve yapışık diş eti bazal, spinoz, granüler ve korneum olarak adlandırılan, 4 klasik epitel tabakasından oluşan çok katlı skuamöz epitel ile kaplıdır (23). Epitel bazal membran ile bağ dokusundan ayrılır. Oral mukozanın yüzey epiteli, mekanik, mikrobiyal ve kimyasal hasara karşı koruma sağlayan tabakalı bir skuamöz epiteldir (22).

2.1.2.2.Bağ doku

Epitel tabakasının altında, lamina propria olarak da adlandırılan diş eti bağ dokusu bulunur. Bağ dokusu, serbest marjinal diş etinin, interdental diş etinin ve yapışık diş etinin, hem fasiyal hem de oral yüzlerinde yer alarak, bu yapıların büyük bir bölümünü oluşturur. Sağlıklı diş etinde bağ dokunun yaklaşık %60-65'i kollajen tarafından oluşturulur ve bireysel fibriller ayrık ve kolayca fark edilebilir lif demetleri halinde, yüksek düzeyde organize şekilde yer alırlar (24).



Şekil 2. 2.Sağlıklı mukoza anatomisinin şematik ve histolojik diyagramı (25)

2.2.Yara İyileşmesi

2.2.1.Yara nedir

Yara, canlı dokuların hücresel, anatomik veya fonksiyonel devamlılığının kaybı veya bozulması olarak tanımlanabilir (26).

2.2.2.Yara iyileşmesi histolojisi ve fizyolojisi

Yara iyileşmesi ise, yaralanma sonrası doku bütünlüğünü ve homeostazını geri kazandırmak için bir dizi doku etkileşimleri içeren karmaşık ve dinamik bir biyolojik süreçtir (27). Yara iyileşmesinde esas amaç doku hasarını en aza indirmek, yeterli doku perfüzyonu ve oksijenasyonunu ve epitelizasyonunu sağlamaktır (28).

Yara iyileşmesinin bu seyri; çok sayıda sitokin, büyüme faktörü ve ekstrasellüler matriks proteini tarafından regüle edilen; organize ve iyi koordine edilmiş bir süreçtir (29).

2.2.2.1.Sitokinler-büyüme faktörleri

Sitokin ve büyüme faktörü terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılmış ve sonuçta kafa karışıklığı meydana gelmiştir. Bunlar, etki yöntemleri ve hücresel hedefler ile ayırt edilen iki ayrı sinyal proteini kategorisidir. Vilcek bu iki terimden büyüme faktörlerini, yapısal olarak daha az sıkı regüle edilen ve hematopoietik olmayan hücreleri hedef alan araçlar olarak nitelendirirken; sitokinleri, bağışıklık hücresi tepkilerinin kontrolü ile daha doğrudan ilişkili olan proteinler olarak tanımlamıştır (30).

Dolayısıyla sitokin terimi, hücre yüzeyi reseptörleri ile spesifik etkileşimler yoluyla hedef hücreler üzerinde eylemlerini uygulayan heterojen bir protein grubunu ifade eder (31). Bu gruba interferonlar, interlökinler, tümör nekroz faktörleri, koloni uyarıcı faktörler ve büyüme faktörleri dâhildir (32).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi yara iyileşmesinde temel rol oynayan büyüme faktörleri, lokal işlevleri ve nadir sistemik etkilerine dayanarak bağ dokusu büyüme faktörleri olarak adlandırılabilir. İsimlendirmede dikkate değer bir istisna TGF- β 'dir. Büyüme faktörü olarak adlandırılan TGF- β , daha küçük moleküler ağırlığı ve çoklu inflamatuvar süreçler

zerindeki seçici etkisi nedeniyle baē dokusu büyüme faktöründen ziyade bir sitokin olarak daha iyi sınıflandırılır (30).



Tablo 2. 1. İnflamatuvar sitokinlerin özeti

Sitokin	Kaynak hücre	Fonksiyon-İşlev
EGF	Trombosit, makrofaj	Keratinositler ve fibroblastlar için mitojenik, keratinosit göçünü uyarır
FGF	Makrofaj, mast hücresi, T lenfosit, endotel hücresi	Fibroblastlar ve keratinositler için kemotaktik ve mitojenik, anjiyogenezi uyarır
IFN lar (α, β, γ)	Lenfosit, fibroblast	Fibroblast çoğalmasını inhibe eder, makrofajları etkinleştirir
ILler (1, 2, 6 ve 8)	Makrofaj, mast hücresi, keratinosit, lenfosit	IL-1: ateşi indükler ve adrenokortikotropik hormon salınımı; TNF VE IFN yi geliştirir granülositleri ve endotel hücrelerini aktive eder ve hematopoezi uyarır IL-2: makrofajları, T hücrelerini, doğal öldürücü hücreler ve lenfokinle aktive olan öldürücü hücreleri aktive eder; aktive edilmiş B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır; aktive B ve T hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve ateşe neden olur IL-6: ateşi indükler ve karaciğerden salınan akut faz reaktanlarını artırır IL-8: nötrofil yapışmasını ve granül salınımı kemotaksiyi artırır
KGF	Fibroblast	Keratinosit göçünü, çoğalma ve farklılaşmasını uyarır
TGF- α	Makrofaj, lenfosit, keratinosit	Keratinositler ve fibroblastlar için mitojenik, keratinosit göçünü uyarır
TGF- β	Trombosit, T lenfosit, makrofaj, endotel hücresi, keratinosit	Hücre kemotaksisini, anjiyogenezi ve fibroplaziyi uyarır
Thromboxane A2	Tahrip olmuş yara hücresi	Güçlü vazokonstriktör
TNF	Makrofaj, mast hücresi, T lenfosit	Fibroblastlar için mitojenik makrofajları aktive eder, anjiyogenezi uyarır

EGF (epidermal growth factor) Epidermal büyüme faktörü; **FGF** (fibroblast growth factor) Fibroblast büyüme faktörü; **IFN** (interferon) İnterferon; **IL** (interleukin) İnterlökin; **KGF** (keratinocyte growth factor) Keratinosit büyüme faktörü; **PDGF** (platelet-derived growth factor) Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; **TGF** (transforming growth factor) Transforme edici büyüme faktörü; **TNF** (tumor necrosis factor) Tümör nekroz faktörü (33).

Büyüme faktörleri, normal iyileşme sürecine aracılık etmekle ilişkilendirilmiştir, ancak bozulmuş yara iyileşmesinde vazgeçilmez bir rol oynamıştır. PDGF, EGF, FGF, VEGF, IGF, TGF ve diğerleri dâhil olmak üzere sitokin ve büyüme faktörleri, fizyolojik etkileriyle yara iyileşmesini hızlandırır ve artırır. Sitokin ve büyüme faktörleri ayrıca apoptozu önlemeye yardımcı olur ve hücre dışı matrisin üretimini ve yeniden şekillenmesini etkiler. Yara iyileşmesinin aşamaları boyunca düzenli ve sıralı ilerleme, bir dizi farklı humoral faktörün, hücrelerin ve diğer ajanların, yaranın zamanında ve uygun şekilde kapanmasını sağlayacak şekilde etkileşime girmesini gerektirir (34). Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki rolleri ise şöyle sıralanabilir;

Platelet kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) rolü; Yaralanmanın gerçekleşmesi üzerine degranüle olmuş trombositlerden PDGF salgınır ve yara sıvısında bulunur. PDGF, yara iyileşmesinin her aşamasında rol oynar. Bu faktör, nötrofillerin, makrofajların, fibroblastların ve düz kas hücrelerinin yara bölgesine mitojenitesini ve kemotaksisini uyarır. Ayrıca makrofajları TGF- β gibi büyüme faktörleri üretmesi ve salgılaması için uyarır (35). PDGF, yeni hücre dışı matris bileşenlerinin üretimini teşvik eder ve fibroblastlar için bir mitojendir (mitozunu uyarır). Ayrıca PDGF, fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını uyarır, proliferasyon aşamasında kollajen matrislerin ve yaranın kasılmasını kolaylaştırır (34).

Epidermal büyüme faktörünün (EGF) rolü; Epidermal hücreler, fibroblastlar ve endotelial hücreler için güçlü bir mitojen ve olgunlaşma faktörüdür (36).

Fibroblast büyüme faktörünün (FGF) rolü; Fibroblast büyüme faktörü ailesinin (FGF) birçok üyesinin yara iyileşmesi sürecinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. FGF kaynakları; keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücreleridir. Di Vita ve arkadaşları akut yara sırasında FGF-2 üretiminde bir artış olduğunu ve granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon ve doku yeniden şekillenmesinden sorumlu olduğu söylenmiştir (37). FGF ve PDGF, nötrofil yara infiltrasyonunu uyarır (30).

FGF'ler, anjiyogenezi ve granülasyon dokusuna yol açan fibroblastların proliferasyonunu uyarır. Doku, yara iyileşme sürecinin ilk aşamasında yara boşluğunu doldurur. Diğer fonksiyonlarından bazıları ise nöral gelişim, keratinosit organizasyonu ve anjiyogenezi ve yara iyileşme süreçlerinden oluşur (34).

Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) rolü; Vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), bir sitokin büyüme faktörü ailesinden oluşur (34). PDGF

ile yapısal homolojiye sahiptir ve lokal kan damarlarının vasküler geçirgenliğini artırarak, inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine akışına izin vererek ve önceden var olan endotel hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu artırarak doku onarımını kolaylaştırır, tüm bunlar yara iyileşmesinin karakteristik özellikleridir (36).

VEGF ailesi birkaç üyeden oluşur ve üyelerinden biri olan VEGF-A biyolojik süreçleri teşvik ederek yara iyileşmesi sürecini; erken anjiyogenezi ve özellikle endotel hücre göçü gibi olayları başlatır (38). VEGF-A uygulamasının, bir hayvan modelinde diyabetik iskemik uzuvlarda bozulmuş anjiyogenezi sürecini iyileştirdiği ve diyabetik yaraların yeniden epitelizasyon sürecini iyileştirdiği bildirilmiştir (39). Vasküler geçirgenlik anjiyogenezi ve lenfanjiyogenezi için önemli araçlar olarak kabul edilmiştir (34).

Transforme edici büyüme faktörünün (TGF- β) rolü; Makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve trombositler tarafından üretilirler. Yara iyileşmesinde, TGF- β /1 inflamasyon, anjiyogenezi, reepitelizasyon ve bağ dokusu rejenerasyonunda önemlidir (35). TGF- β , makrofajların ve lenfositlerin kemotaksisini uyarır ve çoğalmalarını artırır (30).

İnsülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) rolü; Endotel hücrelerinin yaraya göçünü teşvik eder. Fibroblastlar için mitojeniktir (31).

Keratinosit büyüme faktörünün (KGF) rolü; Fibroblastlarca üretilir ve epitelial hücreler için mitojeniktir (31).

2.2.2.2.Yara İyileşmesi Fazları

Yara iyileşmesi bir zaman sürekliliğinde gerçekleşse de, sürecin aşamalara bölünmesi, tanımlama ve değerlendirme kolaylığı sağlar, bundan ötürü yara iyileşmesi 4 fazda incelenecek şekilde bölünmüştür. Her aşama, yara kapanmasının başarısı için kritik öneme sahiptir ve normalden sapmalar, gecikmiş veya anormal yara iyileşmesi ile ilişkilendirilebilir (33).

Bu fazlar;

- 1.Hemostaz
- 2.İflamasyon
- 3.Proliferasyon
- 4.Remodeling (40)

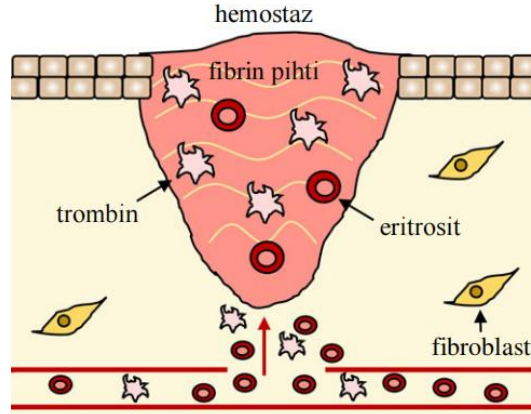


Şekil 2. 3 Yara iyileşmesinin epigenetiği (41)

2.2.2.2.1. Hemostaz (yaralanmadan saniyeler sonra)

Akut yaralarda, vasküler yaralanmaya bağlı kanama görülür bu nedenle acil öncelik, vazokonstriksiyon yoluyla kan kaybını önlemek ve sonrasında damarı kapatmak için bir kan pıhtısı oluşumunu sağlamaktır (35). Yaralanmaya ani tepki, tromboksan A2 ve prostaglandinlerin salınımının neden olduğu vazokonstriksiyondur (42). Acil tepkilerden sonra yara iyileşmesinin ilk basamağı hemostazdır. Hemostaz; fibrin pıhtı oluşumu ve koagülasyon gelişimi olmak üzere iki olaydan meydana gelir (43).

Hemostaz mekanizmasında temel rol alan trombositler, yaralanma sonucunda ilk görev alan hücrelerdir. Hemostaz-dolayısıyla iyileşme kaskadı-yaralanmanın hemen ardından, trombositlerin açığa çıkmış kollajen ile temas etmesi ile başlar (44). Böylece trombositler damar duvarındaki ekstrasellüler matriks tarafından aktive edilir. Lokal olarak üretilen trombin; trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu uyarır ve bir trombosit tıkaçı meydana getirilir. Oluşan pıhtı; kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur ve bu faktörler, inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinleri ve büyüme faktörlerini serbest bırakır (45).



Şekil 2. 4 Hemostaz

Yara onarımının aşamaları ve ana hücresel bileşenleri. Yara onarımı, trombosit tıkaçının kan kaybını önlediği ve bir ön fibrin matrisinin oluştuğu hemostaz ile başlar (46).

Hemostatik olaylar devam ederken koagülasyon intrinsek ve ekstrinsek yollardan aktive edilir. İntrinsek koagülasyon kaskadı başlatılır ve protrombin trombine dönüşür. Ardından fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Hasar gören doku ekstrinsek koagülasyon yolunu aktive eden doku faktörü olarak bilinen bir lipoprotein açığa çıkarır. Bu doku faktörünü ifade eden aktive olmuş monositler ve endotelial hücreler koagülasyona katılır. Trombositler hemostazın kritik işlevlerini yerine getirirken; inflamasyon, reepitelizasyon, fibroplazi ve anjiyogenez gibi yara iyileşmesinin diğer aşamalarına da katkı sağlar. Trombositler, kemotaktik faktörleri salgılayıp lökosit infiltrasyonuna neden olur ve yara iyileşmesini etkiler (47).

Yara bölgesinde trombositler tarafından salınan trombin, pıhtı gelişiminin erken bir aracıdır. Trombin ayrıca endotelial hücreler tarafından interlekin-6 (IL-6) ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler. Bu sitokinler monosit kemotaksisini indükler (41). Trombin tarafından aktive edilen trombositler, bazı büyüme faktörlerini de salar (40). Bunlardan biri, kromatografi teknikleri kullanılarak trombositlerden izole edilebilen bir protein olan trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF). Trombositler tarafından üretilen ve salınan diğer faktörler arasında vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) bulunur (48). Bu mediatörler nötrofiller, endotel hücreleri ve makrofajları aktive ederek yara iyileşmesi sürecini başlatır. Bunun sonucunda da doku ödemeine sebep olan ekstrasellüler boşluğa sıvı geçişi meydana gelir. Böylece inflamasyon aşaması başlar.

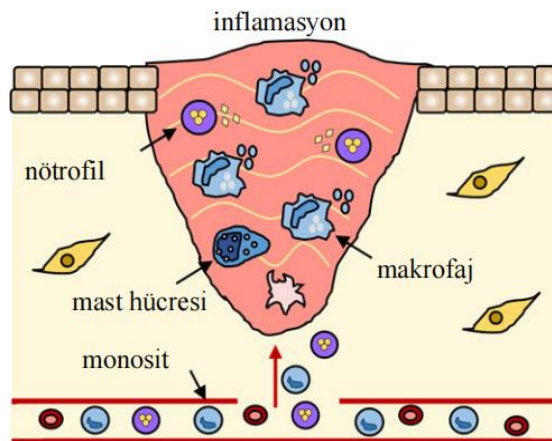
2.2.2.2.2. İnflamasyon (4-6 gün sonra)

İnflamasyon, nekroze olmuş doku ürünlerini ortadan kaldıran ve vücudu yabancı maddelere karşı savunan vasküler ve hücrel bir yanıttır; inflamatuvar hücreler geleneksel iltihap belirtileri sonuçlarına (rubor, kalor, tumor, dolor, functio laesa) yol açan çeşitli enzimleri ve mediatörleri serbest bırakır (49).

Pıhtı oluştuktan hemen sonra, hücrel bir tehlike sinyali gönderilir ve ilk yanıt verenler nötrofillerdir. Ve bu hücre grubu (nötrofiller) inflamatuvar bir hücre akışının başını çekerler. Nötrofiller yaralanma yerine geldikten sonra; vasküler endotelial hücrelere yapışır ve daha sonra hücre adezyon molekülleri yardımıyla ekstrasvasküler boşluğa göç ederler. Hücre adezyon moleküllerini taşımanın yanı sıra, hücre-hücre etkileşiminde fibroblastlar da reseptör işlevi görür. Bundan dolayı bu yapışma moleküllerinde bir aksaklık-bozukluk iyileşmeyi geciktirir (50).

Nötrofillerin çalışması, yaralanmadan sonraki ilk günlerde çok önemlidir, çünkü fagositoz ve proteaz salgılama yetenekleri yerel bakterileri öldürür ve nekrotik dokuyu parçalamaya yardımcı olur. Ayrıca, inflamatuvar fazda yer alan diğer hücreler için kemoatraktan (kemo-çekici) olarak hareket ederler (51). Nötrofiller, inflamatuvar yanıtı güçlendiren ve yeterli bir onarım yanıtı için VEGF ve IL-8'i uyaran TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi aracılara salgılarlar (52).

Fibrin pıhtısı, yara alanına gelmiş olan nötrofil de dâhil olmak üzere, monosit, fibroblast ve endotel hücreleri için iskele görevi görür (33). Aynı zamanda sitokinleri ve büyüme faktörlerini konsantre etmeye de hizmet eder (53).



Şekil 2. 5 İnflamasyon

İnflamasyon daha sonra debridman yapmak ve enfeksiyonu önlemek için ortaya çıkar ve mast hücreleri tarafından salınan histaminin etkisiyle nötrofil akışı ile başlar. Monositler daha sonra gelir ve kalan hücre kalıntılarını ve nötrofilleri temizlemek için doku makrofajlarına farklılaşır (46). İnflamatuar mediatörler (aracılar) biriktikçe ve prostaglandinler geliştikçe, yakındaki kan damarları; interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü (TNF- α), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β), trombosit faktörü (PF) ve bakteriyel ürünler tarafından yaralı bölgeye çekilen nötrofillerden ötürü artmış hücresel trafiğe olanak sağlamak için vazodilatasyona uğrarlar. Lokal endotelial hücrelerin, hücre-hücre temasını kesmesi ile bu geçirgenlik sağlanmış olur (54).

Yakın dokulardaki ve kandaki monositler bölgeye çekilir ve genellikle yaralanmadan 48 ila 96 saat civarında makrofajlara dönüşür (33). İnflamatuar hücrelerin aktivasyonu kritiktir, özellikle aktive edilmiş bir makrofaj, proliferatif faza geçiş için ciddi önem taşır. Aktive edilmiş bir makrofaj, anjiyogenez, fibroplaziye aracılık eder ve nitrik oksit sentezler (55). Yara debridmanı yapan kollajenazlar; fibroblastları uyaran ve anjiyogenezi destekleyen IL'ler ve TNF ve keratinositleri uyaran TGF gibi çok sayıda enzim ve sitokin makrofaj tarafından salgılanır (33). Bu yüksek derecede fagositik makrofajlar, aynı zamanda, yara bölgesinden işlevsel olmayan konakçı hücrelerin, bakteri dolu nötrofillerin, hasarlı matrisin, yabancı kalıntıların ve kalan bakterilerin çıkarılmasından da sorumludur. Hatta makrofajlar nötrofillerin apoptozunda da rol oynayabilirler, böylece uzun süreli bir inflammatuar aşamaya neden olabilecek hücreleri temizlerler. Yara makrofajlarının varlığı, inflammatuar fazın sona yaklaştığının ve proliferatif fazın başladığının bir göstergesidir (44).

Lenfositler ise yaraya en son sızanlardır, ancak IL-2 üretiminde de önemlidir ve fibroblastların alınmasında rol oynar (49). Lenfositler yara bölgesine daha sonraki bir aşamada gelirler ancak iyileşme yanıtında rol oynayan başlıca inflammatuar hücreler olarak kabul edilmezler; yara iyileşme sürecindeki kesin rolleri belirsizliğini koruyor (44).

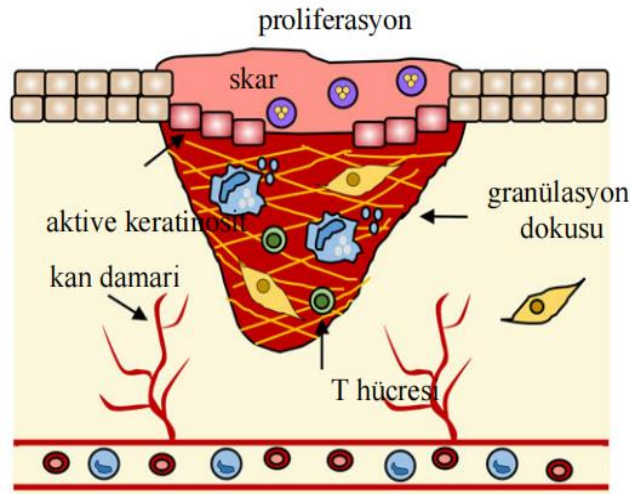
2.2.2.2.3.Proliferasyon (4-14. Günler)

Bu aşamada, iyileşme sürecinin ana odak noktası yara yüzeyinin kaplanması, granülasyon dokusu oluşumu ve vasküler ağı geri yüklemektir. Bu nedenle, lokal fibroblastların fibrin ağı boyunca göç etmesinin ve yara kenarlarından yeniden

epitelizasyonun başlamasının yanında, kılcak filizlenme ile neovaskülarizasyon ve anjiyogenez aktive olur (56–58).

Yara bölgesi temizlendikten sonra, fibroblastlar proliferatif faza başlamak için içeri göç eder ve yeni hücre dışı matris biriktirir (44). Bu süreç fibroblast tarafından matris metalloproteinazların (MMP) üretimi ile başlar. MMP'ler ise fibroblastların matris içindeki hareketini kolaylaştırır. Daha sonra, proteolitik aktivitelerini azaltan MMP'ler kollajen gibi yapısal proteinleri bırakmaya başlar ve matris birikimi görülür (59).

Proliferasyon, bu aşamada meydana gelen bir grup önemli adım için geniş bir terimdir. Yara iyileşmesinde çeşitli zaman dilimlerinde başlasalar da toplu olarak epitelizasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen proliferasyonu-birikimini ifade eder. Epitelizasyon yara iyileşmesinin erken döneminde görülür (33). Epitelizasyon süreci, aktive edilmiş yara makrofajları, trombositler ve keratinositler tarafından üretilen EGF ve TGF- α varlığı ile uyarılır (44).



Şekil 2. 6 Proliferasyon

Proliferatif faz sırasında, keratinositler yara boşluğunu kapatmak için göç eder, kan damarları anjiyogenez yoluyla yeniden yapılır ve fibroblastlar ilk fibrin pıhtısını granülasyon dokusu ile değiştirir. Makrofajlar ve düzenleyici T hücreleri de iyileşmenin bu aşaması için hayati öneme sahiptir (46).

Bazal membran sağlam kalırsa, epitel hücreleri normal paternle yukarı doğru göç eder. Epitelyal progenitör hücreler yaranın altında (cilt eklerinde) bozulmadan kalır ve normal epidermis katmanları 2-3 gün içinde eski haline döner. Bazal membran tahrip olmuşsa, yara kenarında bulunan epitel hücreleri çoğalmaya ve

koruyucu bir bariyeri yeniden oluşturmak için projeksiyonlar göndermeye başlar (60).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), iyileşen bir yara için çok önemli olan anjiyogenezi başlatır ve destekler. Yeni damar oluşumundaki ilk adım, büyüme faktörlerinin mevcut damarların endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasıdır, böylece hücre içi sinyal kaskadlarını aktive eder. Aktive endotel hücreleri, bazal laminayı çözen proteolitik enzimler salgılar. Böylece, endotel hücreleri artık çoğalabilir ve yaraya göç edebilir, bu süreç aynı zamanda "filizlenme" olarak da bilinir. Bundan sonra, yeni damarlar arterlere ve venüllere farklılaşır ve perisitlerin ve düz kas hücrelerinin toplanması yoluyla damar duvarlarının daha fazla stabilizasyonu ile olgunlaşır. Son olarak, ilk kan akışının gerçekleşmesi ile anjiyojenik süreç tamamlanır (52).

Özetle anjiyogenez, endotelyal hücre göçü ve kılcal oluşum ile karakterizedir. Çünkü anjiyogenez, de novo damar oluşumunu gösteren vaskülogenezin aksine, önceden var olan damarlardan ince duvarlı endotel oluşumunu içerir (61). Kılcal damarların yara yatağına göçü, uygun yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Granülasyon aşaması ve doku birikimi için gerekli besin kılcal damarlar tarafından sağlanır ve bunun gerçekleşmemesi kronik olarak iyileşmeyen bir yara ile sonuçlanır. Yara kenarında bulunan epitel hücreleri çoğalmaya, sıvı kayıplarına ve daha fazla bakteri istilasına karşı koruyucu bir bariyeri yeniden kurmak için projeksiyonlar göndermeye başlar. Epitel proliferasyonu ve kemotaksi için gerekli uyaran, aktive olmuş trombositler ve makrofajlar tarafından üretilen EGF ve TGF- α tarafından yapılır (60). Proliferatif fazın nihai kısmı granülasyon dokusu oluşumudur ve granülasyon dokusu bir geçiş dokusu olarak fibrin/fibronektin bazlı geçici yara matriksinin yerini alır ve olgunlaşma ile bir yara izi oluşturabilir (52). Bu doku yüksek yoğunluklu fibroblast, granülosit, makrofaj, kapiller damarlar ve gevşek biçimde organize olmuş kollajen demetlerinden oluşur. İçerdiği yüksek sayıdaki hücresel içerikten dolayı granülasyon dokusu olarak isimlendirilir. Granülasyon dokusu yüksek oranda vaskülarizedir. Kırmızı bir görünümü vardır ve kolayca travmaya uğrayabilir (52). Bu fazda baskın olan hücre, kollajen ve ECM (ekstracellüler matrix-ekstrasellüler matriks) maddelerinin üretimi gibi farklı işlevleri yerine getiren fibroblasttır. Fibroblastlar ilk olarak 24 saat sonra ortaya çıkar (62), yarayı çevreleyen dokudan yara bölgesine göç eder, aktive olur, kollajen sentezlemeye başlar ve çoğalır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve epitelial büyüme faktörü (EGF), fibroblastlara giden ana sinyallerdir ve trombositlerden ve makrofajlardan salınırlar. Fibroblastlar tarafından PDGF ekspresyonu, otokrin ve parakrin sinyalleme ile güçlendirilir. Yara bölgesinde hâlihazırda bulunan fibroblastlar ("yara fibroblastları" olarak adlandırılır) kollajen sentezlemeye başlar ve yara kontraksiyonu için miyofibroblastlara dönüşür (makrofaj tarafından salgılanan TGF- α 1 tarafından indüklenir); ve bu fibroblastlar yara çevresinden gelen fibroblastlara göre daha az proliferasyon yeteneğine sahiptirler (63,64). PDGF'ye yanıt olarak, fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikanlar ve fibronektin içeren geçici bir matriks sentezlemeye başlar. Bu matriksin (ECM) oluşumu, hücre yapışması için bir iskele sağladığı için hücrelerin büyümesini, hareketini ve farklılaşmasını kritik bir şekilde düzenlemede önemli bir adımı temsil eder (65,66). Buna dayanarak fibroblast, hücre göçü ve organizasyonunun üzerinde ve içinde gerçekleştiği geçici yara matrisinin öncüsüdür. Bu fazın sonunda, olgunlaşan fibroblastların sayısı, miyofibroblast farklılaşması ile azalır ve ardışık apoptoz ile sonlandırılır (52).

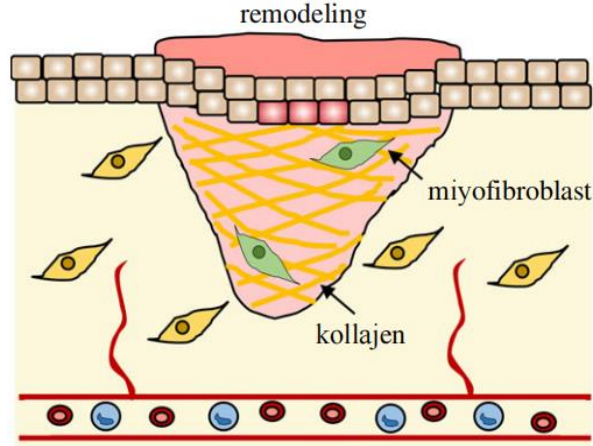
2.2.2.2.4.Remodeling-matürasyon (7 gün-1 yıl)

Klinik olarak olgunlaşma (matürasyon) ve yeniden şekillenme (remodeling) evresi belki de en önemli evredir. Yeniden yapılanmanın olduğu bu evrede, enflamatuvar hücreler ayrılır ve büyüme faktörlerinin salınımından sorumlu hücreler azalır.

Bu fazın ana özelliği iyi organize kollajen birikimidir. Kollajen sentezinin yapımı ve yıkımı devam ederek ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi sağlanır. Yaranın oluşumundan yaklaşık 21 gün sonra kollajenin yapım ve yıkımı azalarak daha sabit bir duruma geçer. Tip III kollajen başlangıçta granülasyon dokusu matrisinin yüzde 30'unu oluşturur (67), bu oran yaralanmamış ciltte yüzde 10 ila 20 ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerdedir. Hastalarda matriks birikme sorunları varsa (diyet veya hastalıktan dolayı), o zaman yaranın gücü (dayanıklılığı) büyük ölçüde tehlikeye girer; aşırı kollajen sentezi varsa, hipertrofik bir skar veya keloid oluşumuyla sonuçlanabilir.

Zamanla, tip III kollajen oranı azalır ve tip I kollajen oranı artar. Yaralanmadan 4-5 hafta sonra, yara gücünde; tip I kollajen oluşumundaki artışa paralel olarak genel bir artış görülür. Yara iyileşmesi sırasında artan kollajen sentezi oranı sadece

fibroblast sayısındaki artıştan kaynaklanmaz, aynı zamanda hücre başına kollajen üretimindeki net artıştan da kaynaklanır (46).



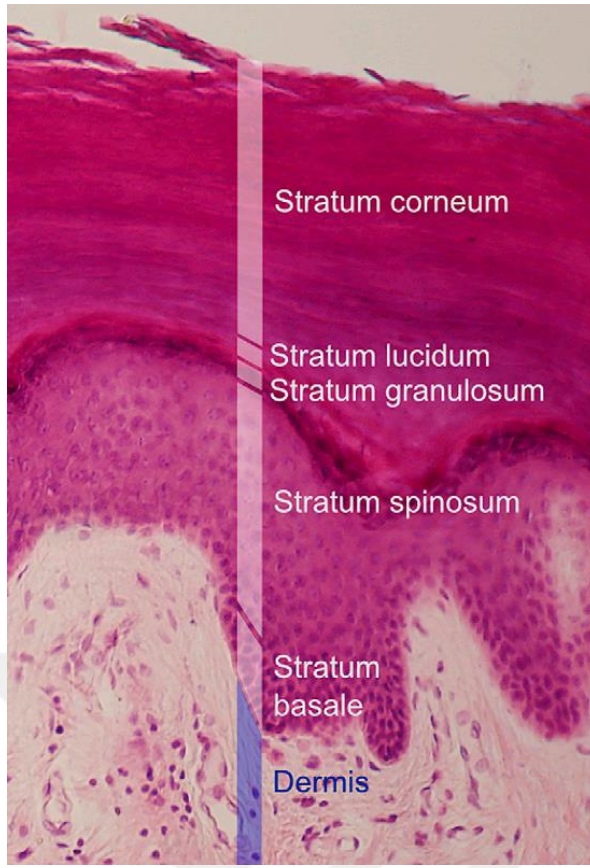
Şekil 2. 7 Remodeling

Son olarak, biriken matriks fibroblastlar tarafından yeniden şekillendirilir, kan damarları geriler ve miyofibroblastlar genel yara kontraksiyonuna neden olur (46)

Özetle, normal iyileşme kaskadı, doku içinde nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler ile karakterize edilen, inflamatuvar hücre kaskadına yol açan düzenli bir hemostaz ve fibrin birikimi süreci ile başlar. Bunu fibroblastların çekiciliği ve proliferasyonu, kollajen birikimi ve son olarak kollajen çapraz bağlanması ve skar olgunlaşması ile yeniden şekillenme izler. Bu düzenli olaylar dizisine rağmen normal yara iyileşmesinden sorumlu olan, iyileşme sekansının herhangi bir kısmı değiştirilirse fibrozise veya kronik ülserlere yol açan patolojik tepkiler ortaya çıkabilir (44).

2.2.3.Mukozada yara iyileşmesi

Deri gibi, keratinize oral epitelin de dört katmanı vardır; stratum bazale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum korneum. Farklılaşmanın çeşitli aşamalarındaki keratinositler, mukozal epitelyumun katmanlarını oluşturur. Böylece normal deriye benzer şekilde oral mukoza epiteli de kendini yenileme kapasitesine sahiptir.



Şekil 2. 8. Yüzeyden derine doğru 5 tabakayı gösteren epidermin histolojik kesiti: korneum, lucidum, granulosum, spinosum ve bazal tabaka (68)

Oral mukozada oluşan yaralar, iyileşme sürecinde aynı adımlarla ilerlemelerine rağmen, minimal skarlarla daha hızlı iyileşme gösterir (69). Bu durum mukozal yaralarda proinflatuar ve profibrotik sitokinlerin daha düşük seviyelerde olması ile açıklanmaktadır (70). Çoğu çalışmada tükürüğün fazla miktarda sitokin, büyüme faktörleri ve proteaz inhibitörleri içermesinin, hızlı oral yara iyileşmesi için esas faktör olduğu belirtilmiştir (71). Tükürük, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi önemli büyüme faktörlerini içerdiğinden, bu önemli çevresel faktörleri geliştirilmiş iyileşme ile birbirine bağlamak da mantıklıdır (72).

Oral mukoza yüzeyi, potansiyel olarak zararlı maddelerin ve patojenik organizmaların hiç bitmeyen bir müdahalesine maruz kalır. Ağızın sıcak, nemli ortamı, bol miktarda su ve besin kaynağı ile birleştiğinde, hemen hemen her patojen için uygun bir ortamdır (72). Mukozanın bu özellikleri cerrahi işlemler sonrası hasta konforu ve operasyon başarısı açısından önem taşımaktadır. Periodontal plastik cerrahilerde hem alıcı alan, hem de verici alan için bu durum söz konusudur. Klinik deneyimler, yumuşak doku ogmentasyon prosedürlerinde zaman içinde daha iyi bir

hacim stabilizasyonu istendiğinde greftin damaktan alınmasını önerir (73). Bunun yanında verici dokunun kolay temin edilmesi ve miktarından dolayı greft sıklıkla palatinal bölgeden alınır. Palatinal bölgede greft almak için 2. premolar/1. molar bölge idealdir. Rugaların estetik problemlere sebep olabilmesi ve uzun süre greft üzerinde kalabilmesi nedeni ile verici bölgenin rugalardan uzak konumlanması tavsiye edilmiştir (74). Bağ doku cerrahilerinde verici bölgede geniş bir yara bölgesinin oluşması, operasyon sonrası hasta konforunu olumsuz yönde etkilemesi, ağrı, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonların gelişme riskleri vardır (75).

Palatal serbest greft alınırken, donör alanda bağ dokusu ve/veya kemiğin derinliklerine uzanan epitelden eksizyonal bir yara oluşturulur (76). Bu klinik durumda verici bölge sekonder yara iyileşmesi veya granülasyon dokusunun oluşması ile devam eder ve alınan doku kalınlığı ve genişliğine göre 2-4 hafta sürer. Sekonder yara iyileşmesi ile iyileşen diş eti yaralarının epitelizeasyon ve erken kollajen oluşumu safhasına kadar topikal iritanlar ve diş fırçası abrazyonundan korunması gerekmektedir. Özellikle ameliyat sonrası ilk haftalarda iyileşmenin erken evrelerinde cerrahi alanlara mekanik darbelerden kaçınılmalıdır, bu dönemde antiseptiklerin uygulanması gerekir (73). Periodontal plastik cerrahi prosedürlerin optimal sonuçlarının, tüm iyileşme periyodu boyunca etkili bir cerrahi sonrası biyofilm kontrolüne bağlı olduğu defalarca kanıtlanmıştır. Bu nedenle, palatal yara iyileşmesinin etkin yönetimi için, optimal tedavide yaklaşım, güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerle birlikte iyileşmeyi hızlandıran özelliğe sahip ajan kullanımını içermelidir (77).

2.2.4.Yara onarım tipleri

2.2.4.1.Primer iyileşme

Primer, sekonder ve tersiyer yara iyileşme arasındaki farkları bilmek önemlidir. Primer iyileşme, cerrahi olarak iyi yakınlştırılmış yaraların; enfekte olmadan komplikasyonsuz iyileşmesini içeren iyileşme tipidir. Bu yaralar, iyileşmenin 4 aşamasını ani bir kesinti olmaksızın takip eder. Enfeksiyon, açılma, hipoksi veya immüendisfonksiyon gibi iyileşmedeki herhangi bir kesinti, sekonder iyileşme aşamasına giren bir yaraya yol açar ve herhangi bir müdahale yapılmazsa bu yaralar kronikleşebilir (78).

2.2.4.2.Sekonder iyileşme

Sekonder yara iyileşmesi, suture atılmadan spontan iyileşmeye bırakılmış yaralardır. İkincil iyileşmede yalnızca parankimal hücre çoğalması orijinal yapının kazanılmasını sağlamaya yetmediği için, granülasyon dokusunun oluşturulmasını ve bu sağlıklı granülasyon dokusu üzerinde epitelizasyonu içerir. Bu ortamda anjiyogenez ve epitelizasyon daha uzun sürdüğü için enfeksiyona ve kötü iyileşmeye daha yatkındırlar (78). Sonuçta yara kenarlarında aşırı granülasyon dokusu artışı, zamanla ekstrasellüler matriks birikimi ve skarlaşma takip eder. Bu yaraların iyileşme süreleri yaranın derinliği ve kenarlarının birbirinden uzaklığıyla yakından ilgilidir (65).

2.2.4.3.Tersiyer iyileşme

Bakteriyel kontaminasyon gibi sebeplerle sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın şartlar uygun hale geldiğinde suture edilerek kapatılmasıdır. Yaranın açık bırakılmasıyla inflamatuvar sürece, bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için zaman tanınmış olur. Tersiyer iyileşme sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine yakın değerler elde edilir (47).

2.2.5. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler lokal veya sistemik olabilir. Lokal faktörler, yaranın özelliklerini doğrudan etkileyen faktörlerdir, sistemik faktörler ise bireyin iyileşme yeteneğini etkileyen genel sağlık veya hastalık durumudur. Bu faktörlerin çoğu birbiriyle ilişkilidir ve sistemik faktörler yara iyileşmesini etkileyen lokal etkiler yoluyla hareket eder (54). Yara iyileşme seyri esnasında yetersiz oksijenlenme, enfeksiyon, yabancı cisim varlığı, damar yetersizliği gibi birçok lokal etkenin dışında; yaş ve cinsiyet, seks hormonları, stres, iskemi, bazı hastalıklar (diyabet, keloidler, fibroz, kalıtsal iyileşme bozuklukları, sarılık, üremi, obezite) bağışıklık sistemini baskılayan durumlar (kanser, radyasyon tedavisi, AIDS) gibi sistemik durumdan da etkilenir-gecikebilir ve/veya bozulabilir. Bu etkenlerin dışında; beslenme, glukokortikoid steroidler, nonsteroidanti-inflamatuvar ilaç kullanımı, kemoterapi, alkolizm ve sigara kullanımı da yara iyileşmesini etkilemektedir (54). Herhangi bir nedenden dolayı yara iyileşmesinin bozulması, iyileşmeyen yaralara sebep olabilir.

İyileşmeyen yaraların çoğu, yara onarımının normal evrelerinde ilerleyemez, ancak kronik inflamatuvar bir durumda kalır (67), bu da hipertrofi veya keloid yara izleri gibi anormal yara onarımına yol açar. Keloidler kalın kollajen lifler içerirken hipertrofik skarlar nodüller halinde organize olan ince lifler içerir (52). Kollajen olgunlaşmasındaki değişiklikler, aşırı skar oluşumundaki temel değişikliklerdir. Granülasyon dokusu, büyüme faktörlerinin aşırı salgılanması ve apoptoz veya ECM yeniden şekillenmesi için gerekli moleküllerin eksikliği nedeniyle büyümeye devam eder. Hipertrofik skarlar, miyofibroblast hiperaktivitesi ve aşırı kollajen üretimi tarafından indüklenen endotel hücrelerinin aşırı çoğalması ve fonksiyonel gerilemesi nedeniyle çoğunlukla tıkalı olan aşırı mikro damarlar içerir (79).

2.2.6.Yara iyileşmesinde enfeksiyon

Lokal yara enfeksiyonu ve yabancı cisimler inflamatuvar fazı uzatarak iyileşmeyi geciktirir. Yaradaki bakteri sayısı doku gramı başına 10⁵ organizmayı aşarsa, flep kapatma, grefti yerleştirme veya birincil süturlar dâhil olmak üzere yara hiçbir şekilde iyileşmeyecektir (80). Bakteriler inflamatuvar fazı uzatır ve epitelizeasyon, kasılma ve kollajen birikimine olumsuz etkiye bulunurlar. Endotoksinlerin kendileri fagositozu ve kollajen degradasyonuna ve daha önce normal olan çevredeki dokunun tahribatına katkıda bulunan kollajenaz salınımını uyarır. Doku hipoksisi ile birlikte yara kontaminasyonu, makrofaj tarafından düzenlenen fibroblast proliferasyonunu potansiyel olarak baskılar (81). Diğer enfektif süreçlere benzer şekilde, enfekte yaralardaki bakteriler, kendi kendine salgılanan bir hücre dışı polisakkarit matrisine gömülü, kümelenmiş bakterilerin karmaşık toplulukları olan biyofilmler şeklinde meydana gelir. Olgun biyofilmler korumalı mikro ortamlar geliştirir ve geleneksel antibiyotik tedavisine daha dirençlidir (54). Yaralarda enfeksiyonların önlenmesi, nekrotik dokunun debridmanını, eksüdanın emilmesini ve bakteriyel kolonizasyonun azaltılmasını içerir (80). Bu amaçla yapılan yara bakımı da, bakteri yükünü bu kritik değerin altında tutmak ve böylece enfeksiyon için bir nidus (odak, mikrobun yerleşeceği alan) olabilecek herhangi bir eksüdanın birikmesini önlemeyi hedefler (78).

Bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi ve yüksek standartta plak kontrolünün sürdürülmesi, periodontal ve implant cerrahisinin başarılı sonucu için belirleyici faktörlerdir. Periodontal cerrahiden sonra yardımcı kemoterapötik ajanların kullanımı, bakteriyel plak birikimini, ameliyat sonrası ağrıyı, şişmeyi ve doku

ödemi azaltır, yara iyileşmesini hızlandırır ve klinik sonuçları iyileştirir. Bu nedenle, ameliyat sonrası hemen plak kontrolünün gerçekleştirilmesinin zor olduğu kavramına dayanan çoğu protokol, yara iyileşmesini desteklemek için ameliyat sonrası antimikrobiyal ajanların kullanılmasını önerir (3).

2.2.7.Diş hekimliğinde yara iyileşmesinde gargara kullanımı

Gargaranın kelime anlamı kafanın geriye hareket ettirilerek yutulması önlenen, ağız çevresi kasların kasılmasıyla ağız ve yutak bölgesinde çalkalanan su veya ilaç bazlı sıvıdır. Ağız gargaraları, genellikle kozmetik veya terapötik veya bunların bir kombinasyonu olarak sınıflandırılan, ilaçlı, steril olmayan sulu solüsyonlardır. Ağız gargaraları oral enfeksiyonları tedavi etme, inflamasyonu azaltma, ağız kokusunu giderme gibi çeşitli koruyucu ve tedavi edici amaçlarla kullanılabilir (82).

Bakteri plağının, periodontal hastalık ve çürük oluşumunda birincil faktör olduğunun anlaşılmasıyla birlikte diş hekimleri tarafından gargara kullanılmasının önerilmesi artmış ve bu konudaki akademik araştırmalar artmaya ve hız kazanmaya başlamıştır (83). Terapötik gargaralar hem reçetesiz hem de reçeteye temin edilebilir ve formülasyona bağlı olarak antimikrobiyal, topikal anti-inflamatuvar ajan, topikal analjezik veya çürüğün önlenmesi gibi çeşitli amaçlar için kullanılır (84).

Lokal veya sistemik faktörlerin müdahalesi olmadıkça, yaralar genellikle normal şekilde iyileşir. Bazı durumlarda, antibiyotikler, gargaralar veya topikal ilaçlar gibi çeşitli müdahaleler ile erken yara iyileşmesi artırılabilir (85). Buna dayanarak sayılan endikasyonlara ek olarak oral cerrahi işlemlerden sonra; ağrı ve şişliği azaltmanın yanı sıra plak birikimini azaltarak yara iyileşmesini hızlandırmak için de gargaralar önerilmektedir (32). Zira ameliyat sonrası bakteriyel kontaminasyonun yara iyileşmesi üzerine önleyici etkisi kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir (86).

Bu amaçla kullanılan ve antiplak etkiye sahip klorheksidin, aleksidin ve oktenidin gibi biguanidler arasından toksisitesi üzerine en fazla bilgi sahibi olduğumuz organik molekül klorheksidindir. 1953 yılından beri klorheksidin diglukonat geniş spektrumlu bir antiseptik olarak kullanılmaktadır. Klorheksidin hem gram pozitif ve negatif aerob ve anaerob bakterilere, hem de mantarlara ve mayalara karşı etkilidir (87). Geniş spektrumlu güçlü bir antimikrobiyal olan Klorheksidin diglukonat, diş hekimliği alanında altın standart olarak (88) görülse de diş

lekelenmesi, tat almada değişiklik, oral mukozanın tahrişı gibi bazı potansiyel yan etkileri vardır (89). Bu yan etkiler, klorheksidinin gargara olarak uzun süreli kullanımını ve hastalar tarafından kabul edilebilirliğini sınırlar. Bu nedenle, ilgili alanda bazı yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi, ağız sağlığı problemlerini güvenli bir şekilde yönetmek için gereklidir.

Buna dayanarak doğada bol miktarda bulunan şifalı bitkiler arasında araştırma yapmak mantıklı bir yaklaşım olarak kabul görmektedir (90). Buna binaen yapılan çalışmalarda tek bileşenli ürünler veya kombinasyonlar halinde şifalı bitkilerin çeşitli oral hastalıkların yönetiminde güvenli ve etkili oldukları kanıtlanmıştır (91).

2.3.Bitkisel ilaçlar

Otlar (botanik veya bitkisel ilaç da denir) Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi tarafından koku/esans, tat verici ve/veya tedavi edici özelliklerinden dolayı diyeti desteklemek veya tedavi amaçlı kullanılan bitki veya bitki parçası olarak tanımlanır (92). Eski yazıtlarda tıbbi kullanımı olan yaklaşık 500 bitkiden bahsedilmektedir. Yerli tıp sistemlerinde 800 den fazla bitki kullanılmaktadır. Bu kullanımlar, farklı ülkelerin sosyal ve kültürel mirasına uygun olarak büyük farklılıklar gösterir (93). Farklı bölgelerin geleneksel ve folklorik tıbbında kullanılan bitkisel ilaçlar, yeni ilaçların keşfedilmesi ve tanıtılması için değerli bir kaynak sağlamaktadır (94). Zira bitkisel ilaçlar, uygulamalı nesillerin terapötik deneyimlerinin sentezidir.

Bitkisel ilaçlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler de dâhil olmak üzere temel tıbbi gereksinimlerini karşılamak amacıyla nüfusun yaklaşık %75-80'i tarafından kullanılmaktadır (95). Son birkaç yılda, bitkisel tedavilerin cesaret verici sonuçları ve nadir yan etki oluşturmaları nedeniyle çeşitli durumlarda tedavi amaçlı uygulanması konusunda küresel farkındalık geniş bir şekilde artmıştır (96). Buna ek olarak allopatik ilaçların toksisite ve yan etkileri bitkisel ilaç kullanımını daha da popüler hale getirmektedir (97).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2000 yılında yayınladığı rapora göre Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yaşayan insanların %50'sinin tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) yöntemlerinden birini kullandığını belirtmektedir. Yine DSÖ'nün açıkladığı verilere göre aynı bu yöntemler içinde de en çok kullanılan bitkisel ilaçlardır (98). İnsanlar, eski çağlardan beri hastalıkların tedavisini doğada aramışlardır. Son dönemlerde bitkisel ilaçlar diyet takviyelerinde, enerji

içeceklerinde, multivitaminlerde, masajda ve kilo vermede kullanımı ciddi popülerlik kazanmıştır (99).

Diş hekimliği alanı da diş ağrısı, diş eti iltihabını ve aftları gidermek amacıyla bitkisel özelliklerden yararlanmaya başlamıştır (100). Bitkilerden elde edilen antiseptikler, antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antioksidan, antiviral ve analjezik ajanlar diş hekimliği alanlarında yaygın olarak ilgi görmektedir. Örneğin, son yıllarda, endodonti alanında propolis, noni meyvesi, dulavrat otu kökü ve neem yaprağı gibi birçok bitki  zleri kanal içi ilaçlar olarak m kemmел sonuçlar vererek kullanılmıştır. Bu sonuçlar, küresel olarak diş tedavisinde bitkisel ajanlar için yeni bir işlev açıyor (101). Ekstraksiyon sonrası soketlerin iyileşmesinde *Aloa vera*'nın etkinliğini değerlendirmek için yapılan randomize çalışmada *Aloe vera*'nın topikal uygulaması fibroblastlar tarafından üretilen kollajen ve proteoglikanı önemli ölçüde arttırmasıyla ekstraksiyon bölgesinde yara iyileşme sürecini hızlandırdığı görülmüştür (102). *Isatis indigotica*  z , radyasyonun neden olduğu oral mukozitisin şiddetini azalttığını savunan çalışma da mevcuttur (103).

Yara iyileşmesi için alanında yapılan çalışmalar arasında; 2018 yılında Priprem ve arkadaşlarının antosiyanin kompleksi içeren topikal niozom jelin sıçanlarda oral yara iyileşmesindeki potansiyel etkisini açıkça gösteren çalışması yer almaktadır (104). Yine geleneksel otlardan olan *Malva sylvestris* (ebegümeci)  z t n n yara iyileşmesindeki etkisine bakılan deneysel çalışmada, lezyonun hızlandırılmış iyileşmeyi desteklemediğini gösterse de, hayvanların dokuları üzerinde olumsuz veya zararlı bir etkisi görülmemiştir. (11). Ancak etkinliklerini test etmek için farklı araçlar ve konsantrasyonlar ile daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği ve sadece iyileşme açısından değil, aynı zamanda anti-inflamatuar ve antimikrobiyal potansiyeli açısından da ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Ratların dil dorsumunda travmatik ülser oluşturulduktan sonra *Aloe vera* uygulanan başka bir çalışmada ise, %0.5 *Aloe vera* hidroalkolik ekstresinin herhangi bir lokal yan etki yaratmamakla birlikte oral ülserleri iyileştirmede yararlı olmadığı da gösterildi (105). Yara iyileştirmede etkisi çalışılan bir başka bitki olan *Acai berry*'nin (palmiye ağacı meyvesi) oral yara iyileşme materyali olarak geliştirilme potansiyeline sahip olduğunu önceki çalışmaları onaylar nitelikte sonuçlarla doğrulanmıştır (9). 2016'da yapılan derlemeye göre, *Nigella sativa* ( rek otu) ve aktif bileşeni timokinonun rolünü araştıran çalışmalar başlangıç niteliğinde olduğu, ancak elde edilen sonuçlara dayanarak bitkinin ağız ve diş hastalıkları için potansiyel bir terapötik etkiye sahip olduğunu iddia etmişlerdir (106). Literatürde ilk kez hümik asidin ağız yaralarının

iyileşmesini hızlandırdığı gösteren çalışma bulgularına dayanarak (1) , Çalışır ve arkadaşları hümit asidin ağız yaralarında mevcut tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Antik çağlardan beri başlıca çare olarak kullanılan bitkisel ilaçlar geleneksel tıp sisteminde ve tıbbi uygulamalarda halen kullanılmaktadır, çünkü biyomedikal faydalarının yanı sıra dünyanın birçok yerinde kültürel inanışlar içinde yer almış ve insan sağlığını korumada günümüze büyük katkılar sağlamıştır (97).

Bu amaçla yapılan prelinik (klinik öncesi) çalışmalar, ağız bakımında doğal ürünlerin endikasyonlarındaki potansiyelin belirlenmesi için bir temel sağlamıştır ve sağlamaya devam etmektedir (107).

2.3.1. *Rhus coriaria*

Rhus coriaria (RC), 250'den fazla bireysel çiçek türü içeren Anacardiaceae ailesine ait "sumak" olarak bilinen bir çalıdır ve "summaq" kökünden gelir. Summaq Arapça 'da "koyu kırmızı" anlamına gelir. Bugün, bu terim genel olarak birkaç *Rhus* türü için kullanılırken, ticari olarak en yaygın temin edilebilen sumak türü *Rhus coriaria* bitkisidir. Bu aileye ait bitkiler dünya çapında tarımsal kapasiteye sahip ılıman ve tropik bölgelerde bulunur ve genellikle yerli halk tarafından tıbbi amaçlı ve diğer amaçlarla uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Türkiye, Ortadoğu ülkelerinden Afganistan ve İran'da, İspanya ve Güney İtalya'da yaygın olarak kullanılırken Kuzey Afrika'da bile yetişir (108). Türkiye'de ise daha sıklıkla Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaygın olarak yetişir ve kullanılır.

Ortadoğu mutfağında salata ve ete, limoni tadı eklemek için baharat olarak kullanılırken, Türk mutfağında kebab ve lahmacun ekmeğine ve salataya eklenerek servis edilir. Asya ve Avrupa'da gıdalarda geleneksel olarak veya ishal, hemoroid ve gut hastalığı gibi rahatsızlarda tedavi için şifalı bitki olarak kullanılmaktadır (109).

2.3.1.1. *Rhus coriaria* içeriği

Fitokimyasal çalışmalar, sumak meyvesinin hidrolize olabilen tanninler (çoğunlukla gallotannin), gallik asit türevleri, flavonoidler, antosiyaninler ve malik ve sitrik asitler gibi çeşitli organik asitler, yağ asitleri, vitaminler ve terpenler açısından kaynak olduğunu göstermiştir (110,111). Sumağın dünya çapındaki

elverişli dağılımı, aynı zamanda arzu edilen biyoürünlerin kolay elde edilmesini ve kaynaktan tüketiciye minimum nakliye işlemi gerektirmesini sağlar (112).

2012 de Abbas ve ark sumak ekstresi kullanarak yaptıkları deneysel bir çalışmada elde ettikleri bulgulara dayanarak sumak ekstresinin, kansızlığı artırma riskini azalttığını ve yaşlı sıçanlarda yaşlanma ile ilişkili karaciğer hasarından koruduğunu önermişlerdir (113). Sumak zengin bir hidrolize edilebilir tannin kaynağıdır (114). Tanninin hayvanlarda tümör oluşumu ve büyümesinin inhibisyonu kadar hücre döngüsü durdurması ve apoptoz indüksiyonu gibi antikanserojenik özellikler sergilediği in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Buna dayanarak Perchellet ve ark tannik asit (tannin) içeren ürünlerin tümör büyümesini engelleyebileceğini ve epitel dokuları yaşam tarzımızdaki ve çevremizdeki çeşitli tümör teşvik edici olaylardan koruyabileceğini öne sürmüşlerdir (115). Sumaktan elde edilen tannin ekstraktının kullanıldığı başka bir çalışma, ateroskleroz patogenezinin ayrılmaz bir parçası olan vasküler düz kas hücresinin göçü üzerinde engelleyici bir rolü olduğunu ve bu nedenle bu kimyasalın için ateroprotektif bir etkisi olabileceğini rapor etmiştir (116).

2.3.1.2. *Rhus coriaria* antioksidan etki

Birden fazla bitki özütünü dahil ederek yaptığı çalışmada Özcan (117), antioksidan etkilerini peroksit değeri ölçerek belirlediği özütler arasında sumağın neredeyse diğer ekstraktlara benzer bir antioksidan etki gösterdiğini kanıtlamıştır ve bunu da sumak ekstraktının yüksek miktarda organik asit ve/veya tannin içeriğine sahip olmasına bağlamıştır. Buna ek olarak, RC meyvelerinin metanolik özlerinin doğal bir antioksidan kaynağı olduğunu öne süren başka çalışmalar da mevcuttur (116).

İn vivo araştırmalar ve antioksidan değerlendirmede umut verici sonuçlar alınan sumak özütünün in vitro deneysel çalışmaları artmıştır; Abbas ve arkadaşları sumak özütünün yaşlanmanın ana nedeni olan serbest radikallerin neden olduğu hasarı en aza indirerek, antioksidan durumu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu 30 erkek sıçan üzerinde yaptığı deneysel çalışma ile göstermişlerdir (113). Diğer bir deneysel çalışmada 4 hafta boyunca sumak sulu ekstresi verilen diyabet oluşturulmuş sıçanlarda sumak ile tedavi edilen diyabetik grupta karaciğer ve böbrek katalaz aktivitelerinde önemli bir artış gösterdiğini bulmuşlardır ve bu çalışmayla da, sumağın diyabetik komplikasyonu azaltmada etkili olabileceğini ve bu etkinin de

antioksidan aktivite kaynaklı olduğunu savunmuşlardır (118). Bu bitkinin meyve ve yaprakları üzerinde daha önce yapılan in vitro çalışmalar, antioksidan özelliği bulunduğunu göstermiştir (113). *Rhus coriaria* meyve ekstraktının uygulanması, tokluk kan şekeri konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı akut ve uzun vadeli bir düşüş sağlamıştır (119). Bu etkilerinin yanı sıra *Rhus coriaria*'nın antioksidan aktivitesi diyabette görülen hiperglisemiye bağlı komplikasyonların önlenmesi için yararlı olabileceğini gösteren çalışma da mevcuttur (120).

2.3.1.3. *Rhus coriaria* antiinflamatuvar etkisi

2019 yılında Khalilpour ve ark farklı yöntemlerle hazırlanan RC ekstrelerinin in vitro ortamda ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen insan keratinositleri üzerindeki antiinflamatuvar özelliklerini araştırmış ve RC'nin cilt inflamatuvar durumlarını tedavi etmek için geleneksel kullanımını doğrular bulgular elde etmişlerdir (121). Sağlam ve arkadaşları 2014'te, 24 denek kullanarak yaptıkları çalışmada; sumak ekstresinin deneysel periodontitiste nükleer reseptör aktivatör faktör-kappa B ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ekspresyonu, serum oksidatif durumu ve alveolar kemik kaybı seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır (122).

2.3.1.4. *Rhus coriaria* antibakteriyel etkisi

Son yıllarda hızla artan antimikrobiyal direnç, nedeniyle yeni antimikrobiyal etken madde arayışı, doğal ürün ve bitkisel ilaçlara olan ilgiyi daha da arttırmaktadır (123). İlgili bitkilerin antimikrobiyal etkilerini anlama isteğinin temelinde bu etken yatar.

Bitkinin olgun ve olgunlaşmamış meyvelerinin etanol özleri, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* ve *Yersinia enterocolitica* gibi gram pozitif ve gram negatif türlerin büyümesini engelleyerek geniş bir yelpazede antimikrobiyal aktivite sergilediği kanıtlanmıştır (124). Ağız florasında bulunan bakteriler üzerinde RC etkisinin değerlendirildiği çalışmalara özellikle bakmak gerekirse de; Vahid-Dastjerdi ve arkadaşları tarafından 2014 yılında ağızda yaygın bulunan *S. mutans*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. salivarius* ve *E. faecalis* bakterileri üzerinde yapılan deneysel çalışma sonuçlarına göre, *Rhus coriaria* özütünün, beş

yaygın oral bakteriye karşı önemli antibakteriyel özelliklere sahip olduğu ve ortodontik tel üzerinde bakteriyel biyofilm oluşumunu engelleyebildiği kanıtlandı ve çalışmacılarca ekstraktın yaygın klinik kullanımı için daha fazla araştırma yapılması tavsiye edildi (125). *Rhus coriaria* L. su ekstraktının beş yaygın oral bakteri üzerindeki etkisini ve ortodontik tel üzerinde bakteriyel biyofilm oluşumuna etkisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışma yapıldı (126), bunu yanında RC ekstraktının oral bakteriler ve bakteriyel biyofilm üzerindeki antibakteriyel etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bildirilmiştir. Mevcut çalışmamız RC ekstraktının 2 oral bakteri üzerine antibakteriyel etkilerinin in vitro değerlendirilmesine olanak sağlayan bir çalışmadır.

2.3.2.Mentha spicata

Lamiaceae familyası 200 cins ve 4000'den fazla türden oluşur. *Mentha* (Lamiaceae) cinsi, 18 tür ve 11 adlandırılmış melezden oluşur (127). Nane (*Mentha spicata* L.) Lamiaceae familyasına ait bitkilerden kök saplı ve tüsüz, çok yıllık ve ticari olarak en yaygın yetiştirilen bitkilerden biridir. Avrupa, Afrika, Avustralya ve Kuzey Amerika'da dâhil olmak üzere birçok iklime dağılmış şekilde yetişmektedir.

Yüzyıllardır *Mentha spicata* (MS) mide-bağırsak ve solunum rahatsızlıkları için kötü nefes giderilmesinde, gaz giderici, spazm önleyici, idrar söktürücü ve yatıştırıcı ajan geleneksel şifalı bitki olarak kullanılmıştır (128). Bu bitkinin otu, özleri ve uçucu yağı çeşitli hastalıklarla mücadele etmek veya rahatsızlıkları gidermek amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır (129). MS'nin şişkinlik önleyici özelliği vardır ve gastrointestinal rahatsızlığın tekrar etmesini önleyici etkiye sahiptir (130).

MS en önemli uçucu yağ bitkilerinden biri olarak kabul edilir (131). Mogosan ve ark yaptıkları çalışmada, *M. piperita* ve *M. suaveolens*'ten elde edilen uçucu yağlar ile karşılaştırıldığında *Mentha* türleri arasından en önemli anti-inflamatuar ve antinosiseptif etkinin *M. spicata*'dan elde edilen uçucu yağdan elde edildiğini göstermişlerdir (127). MS nin uçucu yağı, sakız, diş macunu gibi çok sayıda ürün ve ağız gargaralarında aromatik bir ajan olarak kullanılmasının yanı sıra ilaçlarda, tatlılarda, kokularda, ekolojik pestisitler ve antimikrobiyal ajanların da içeriğine eklenerek yaygın olarak kullanılmaktadır (132). Nananin taze ve kuru yaprakları ise çay yapımında kullanılırken; gıdalara, yemeklere ve içeceklerle lezzet vermesi amacıyla baharat olarak da kullanılır (129).

2.3.2.1 *Mentha Spicata* içeriği

M. spicata vitamin, fenolik, flavonoid ve terpenoid bileşiklerinden oluşan gibi önemli bir içeriğe sahiptir (133). Nane yağında bulunan en baskın bileşen, naneye benzersiz pürüzsüz karakteristik kokusunu sunan R-(karvon) iken ayrıca dikkate değeri konsantrasyonlarda limonen, dihidrokarvon ve 1,8-sineol de içerir (129). *M. spicata* esansiyel yağının karvon kemotipine ek olarak, pulegone/piperitonca zengin kemotipleri de vardır. *M. spicata* 'nın kimyasal bileşimi, çevresel koşullar ve hasat mevsiminden etkilenir (134). Bunlara ek olarak mentol, büyük ölçüde *Mentha* türlerinde bulunan, doğal olarak oluşan bir siklik monoterpen alkoldür (135).

2.3.2.2. *Mentha Spicata* antioksidan etkisi

Deneylerden elde edilen çeşitli sonuçlar şunu ortaya koymaktadır; polifenoller, flavonoidler, lipoik asit ve askorbik asit gibi bazı doğal antioksidanlar, canlıda güçlü antioksidanlar olarak hareket edebilir (136). Saad ve arkadaşları 24 adet Wistar sıçanı üzerinde MS'nin karaciğer ve eritrositlerinde nikotin kaynaklı toksisiteye karşı hepatoprotektif etkisini değerlendirmek için tasarladıkları deneysel çalışmada; *M. spicata* 'nın nikotin tedavisi sırasında, değışen hematolojik parametreler, biyokimyasal belirteçler ve antioksidan enzimler üzerinde önemli koruma sağladığı ve karaciğer histopatolojik yaralanmalarının kapsamını sınırladığı görüldü (133).

2.3.2.3. *Mentha Spicata* antiinflatuar etkisi

2019 yılında Direito ve arkadaşları tarafından kolit modeli oluşturulan sıçanlarda MS ekstresinin uygulanması, histolojik belirteçleri zayıflatması ile birlikte, kolon yaralanmasının ve iltihaplanmanın azalmasına da yol açtı. Bu bulgular, MS ekstresinin akut ve kronik anti-inflatuar aktivite sergilediğini ve kanser hücrelerinin göçünü engelleyebildiğini, iltihaplı bağırsak hastalıklarının tamamlayıcı tedavisinde potansiyel bir rol alabileceğini çalışmacılara düşündürmüştür (137).

2.3.2.4. *Mentha Spicata* antibakteriyel etkisi

Bitkiler, in vitro test edildiğinde birçok önemli biyolojik aktivitelerinden ötürü yeni ilaçların geliştirilmesi için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Lamiaceae ailesine ait pek çok tür, birçok bakteriyel ve fungal patojene karşı biyolojik aktivite gösteren uçucu yağlar içerir (138). Özellikle *Mentha spicata* antifungal, antibakteriyel, antikanser, antiemetik ve analjezik gibi aktiviteleri rapor edilmiş (101). Nane esansiyel yağları da (veya karvon, mentol gibi yağ bileşenleri) antimikrobiyal özellikler sergiler (132).



3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma protokolü 06/01/2021 tarihli toplantıda 2020/42 protokol numarası ile Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK) tarafından onaylandı. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (DÜBAP) sunulan çalışma DİŞ.21.002 proje numarası ile kabul edildi ve DÜBAP tarafından desteklendi. Çalışma Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarlarında (DÜSAM) üretilen 84 adet erkek Wistar Albino rat kullanılarak gerçekleştirildi. Denekler daha önce herhangi bir araştırmada kullanılmamış ve

sistemik olarak herhangi bir hastalığı bulunmayan ratlar arasından seçildi. Antioksidan etki değerlendirmesi Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde yapıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda histolojik değerlendirme, antibakteriyel etki değerlendirmesi ise aynı fakültenin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında ticari olarak elde edilen bakteri suşları ile yapıldı.

3.1.Ekstarktların Hazırlanması

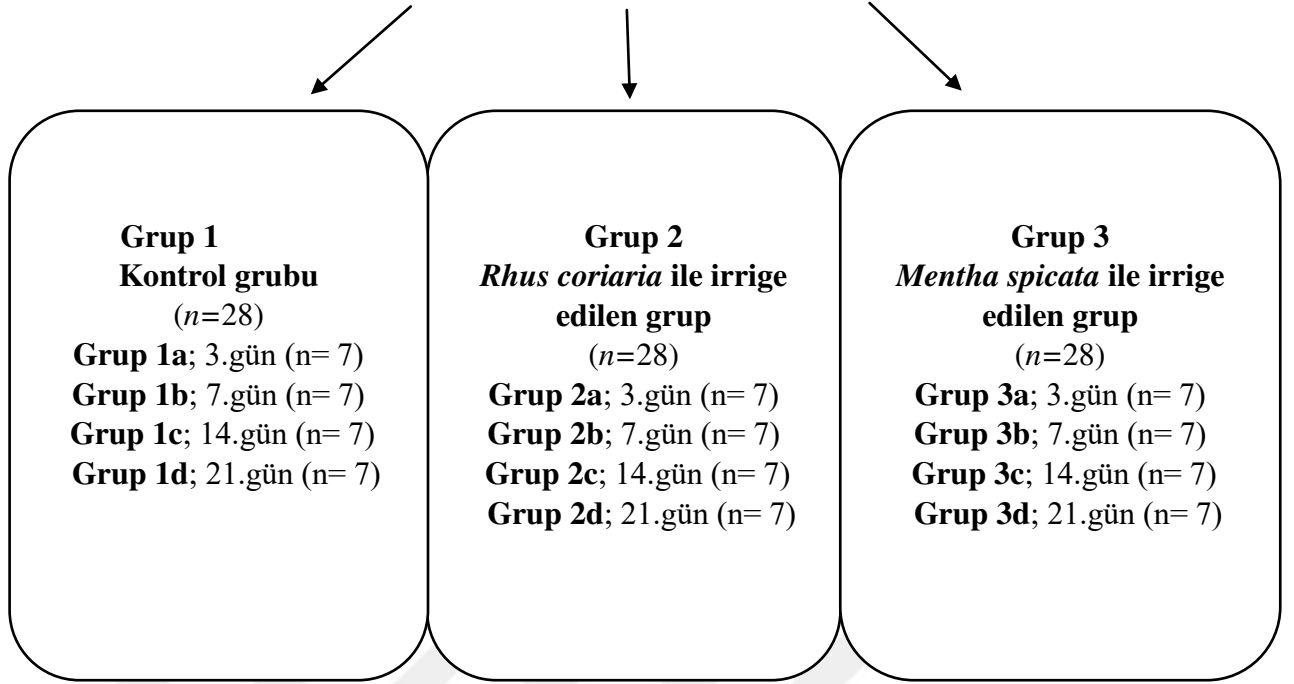
Diyarbakır-Gaziantep çevresinden toplanan RC ve MS türleri içerik analizleri ve biyolojik aktivite tayini için Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi laboratuvarlarında çalışılmak üzere gerekli kısımlara ayrıştırıldı. Bitkiler toz haline getirildikten sonra her bir türden yeteri kadar tartıldı ve tartılan bitki miktarları not edilip, örneklerin üzerine etanol ilave edilerek çalkalayıcı yardımıyla ekstrakte edildi. Süzme ve çözücü uçurma işlemlerinden sonra ham ekstreler elde edildi. Bu ekstreler etanolde çözülerek 4000 mg/L derişiminde 10'ar mL çözeltiler hazırlandı ve sonra bu çözeltilerden seyreltilerek 1000 mg/L derişiminde 5'şer mL'lik çözeltiler hazırlandı.

3.2.Hayvan Deneyinin Uygulanması

Yara iyileşmesi etkinliği değerlendirilmesi için, laboratuvarda üretimi yapılan 8-10 haftalık, ortalama 250-300 g ağırlığında N= 84 adet Wistar albino türü erkek rat kullanıldı. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda örneklem sayısı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun çalışma ilkelerinde yer alan; deney için en uygun hayvan türü ve yöntemin seçilmesini ve bilimsel olarak anlamlı sonuç verebilecek en az sayıda hayvan kullanılmasını sağlamak* maddesi göz önünde bulundurularak belirlendi. Çalışmada kullanılacak denekler basit rastgele randomizasyon yöntemi ile kontrol grubu (K), *Rhus coriaria* (RC) ile irrigasyon yapılacak grup ve *Mentha spicata* (MS) ile irrigasyon yapılacak grup olmak üzere 3 eşit ana gruba bölündü, daha sonra bu gruplar kendi içinde deneklerin sakrifiye edileceği günler temel alınarak (3, 7, 14 ve 21.günler); her alt grupta 7 adet denek olmak üzere 4'er alt gruba daha ayrıldı.

Çalışma Örneklemi

(N=84)



Şekil 3. 1.Deney grupları-denek sayıları

Grup 1: 28 adet denek dâhil edildi. Travma oluşturulduktan sonra hiçbir uygulama yapılmadan 3, 7, 14 ve 21.günlerde bu gruptan yedişer adet denek sakrifiye edildi.

Grup 2: 28 adet denek dâhil edildi. Travma oluşturulduktan sonra, 1.günden başlanmak üzere 7 gün boyunca 1.2 mg/ml (1200 ppm) RC ekstreli solüsyon ile irrigasyon yapıldı. 3, 7, 14 ve 21.günlerde bu gruptan yedişer adet denek sakrifiye edildi.

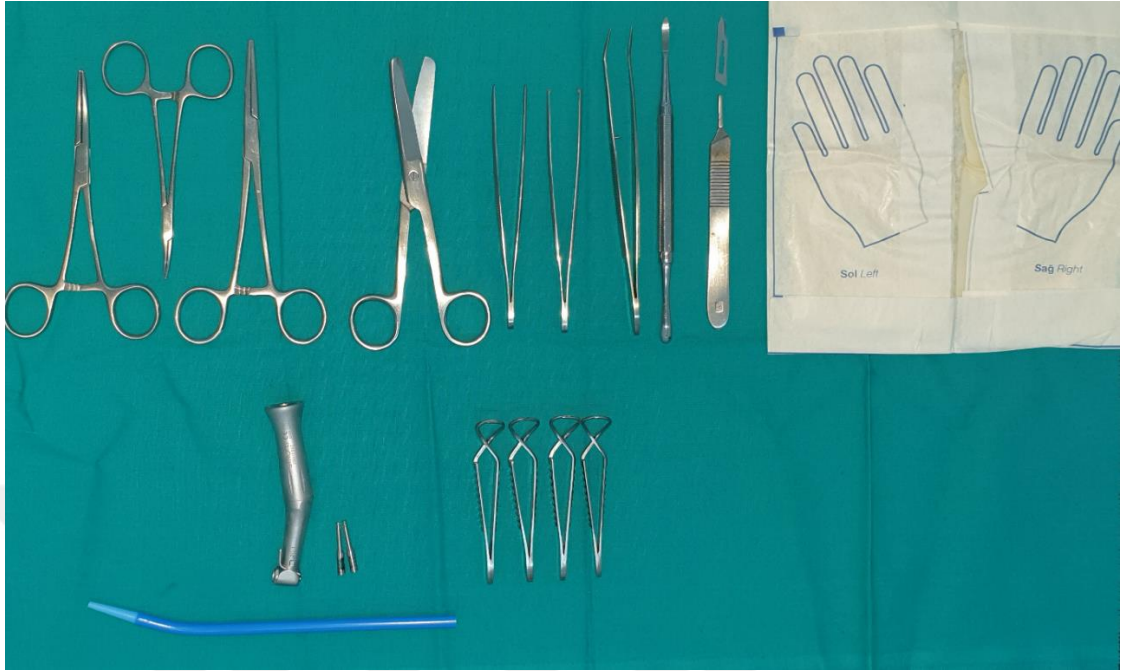
Grup 3: 28 adet denek dâhil edildi. Travma oluşturulduktan sonra, 1.günden başlanmak üzere 7 gün boyunca 1.2 mg/ml (1200 ppm) MS ekstreli solüsyon ile irrigasyon yapıldı. 3, 7, 14 ve 21.günlerde bu gruptan yedişer adet denek sakrifiye edildi.

*3R: Replacement=hayvan kullanımı yerine alternatif yöntem kullanımı, Reduction= mümkün olan en az sayıda hayvan kullanımı, Refinement= hayvan kaybını azaltıcı ve hayvan refahını artırıcı önlemleri ışığında en az sayıda denek kullanımı

3.2.1.Cerrahi yöntem-yara modeli oluşturulması

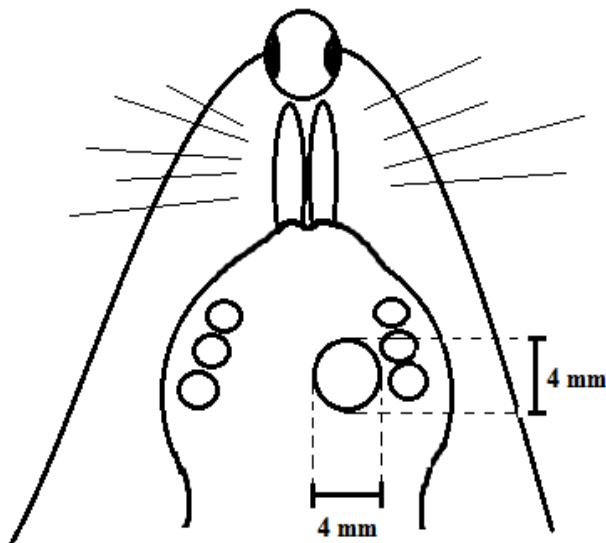
Veteriner hekim kontrolünde yapılan işlemlerde yara oluşturulmadan önce ratlar 25-26 G iğne kullanılarak 0,07ml/100g Ketamin-HCL ve 0,03ml/100g Ksilazin HCL ile intramusküler enjeksiyonla anestezi altına alındı. Yeterli anestezi derinliği

sağlandıktan sonra, steril örtüler kullanılarak işlem yapılacak alan operasyona hazır hale getirildi. Operasyonda asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek çalışıldı.

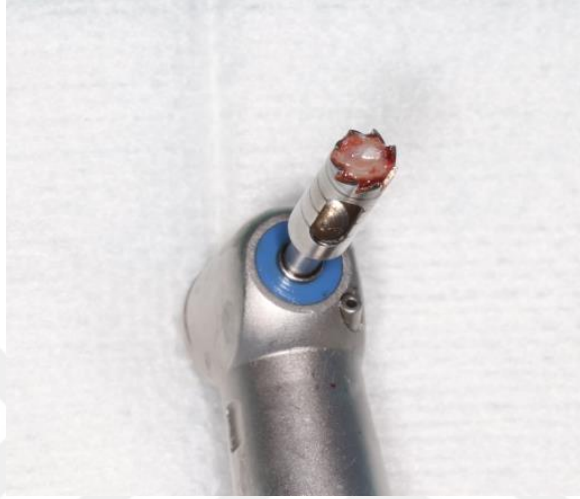


Resim 3. 1 Steril cerrahi takım

Povidon iyot çözeltisi ile sıçan ağzında asepsi sağlanarak, sert damakta mukoperiostal alanda sol molar bölgeden tam kalınlık flep kaldırılarak eksizyonel yara bölgesi oluşturuldu. Bu işlemde; yuvarlak, paslanmaz çelikten 4 mm çapında trefan frez kullanıldı.



Eksize edilen doku künt diseksiyonla çıkarıldı ve kemikte açıkta kalacak olan dairesel bir alan ortaya çıkarıldı, kanama kontrolü yapıldıktan sonra yara sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yaraların oluşturulduğu gün sıfıncı gün olarak kaydedildi.

*Resim 3. 3. Doku eksizyon örneği*

3.2.2.Bitki ekstrelerinden elde edilen irrigasyon solüsyonlarının uygulanması

Deneklere uygulama yapılacak gruplar için belirlenen solüsyon miktarı (1 cc), dental enjektör ile topikal irrigasyon şeklinde uygulandı. Yara oluşturulan gün 0.gün kabul edilmek koşuluyla; eşit konsantrasyonda irrigasyon solüsyonları travma oluşturulduktan 1 gün sonra uygulanmaya başlandı ve her gün 1 kez aynı saatte, 30 sn. süreyle irrigasyonlar uygulandı.

3.2.3. Deneklerin bakımı ve sakrifikasyon

Denekler, deney sonlanıncaya kadar kafeslerde 7 şerli gruplar halinde, altlarında talaş olacak şekilde metal kafeslere yerleştirilip yerel hayvan barınağı şartları altında ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$, $55\pm 10\%$ nem, 12 saat gündüz-gece döngüsü) suya ve standart besine serbestçe ulaşacak şekilde (ad libitum) barındırıldı. Tüm denekler çalışma süresince standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Çalışma sonunda deney hayvanları 3, 7, 14 ve 21. günlerde yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası ratların palatinal bölgelerinde oluşturulan defektlerden doku örnekleri çıkarıldı. Çalışmada yara iyileşmesi verileri mikroskopik olarak toplandı. Mikroskopik

incelemede tüm gruplarda yer alan deneklerin yaralarından alınan doku örnekleri ve seri kesitlerin bir kısmı Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson Trikrom boyamaları ile diğer kesitler ise VEGF ve vimentini belirlemek için indirekt immunoperoksidaz yöntemi ile boyandı ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.3.Mikrobiyolojik Yöntem

Antimikrobiyal etkinliğin saptanmasında *Streptococcus mitis* tip A (RSKK 15007) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (RSKK 95017) suşları ile çalışıldı. Suşlar ticari olarak temin edildi. Bakteriler vejetatif formları için Tryptic Soy Broth (TSB, Condalab, İspanya) besiyerine alındı. Daha sonra Mueller Hinton Fastidious Agar (Liofilchem, İtalya) besiyerlerine ekimleri yapıldı. İnkübasyon süresinden sonra (yaklaşık 24 saat) taze kültürleri elde edilmiş oldu. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST,2019) (139) önerileri doğrultusunda *Streptococcus mitis* tip A ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşları üzerine *Rhus coriaria* ve *Mentha spicata* bitki ekstrelerinin in vitro antibakteriyel etkinliği Mueller Hinton Fastidious Agar (REF 10132, Liofilchem srl, Italy) besiyerinde Agar well difüzyon yöntemi kullanılarak çalışıldı. Agar well difüzyon yöntemi için EUCAST,2019 önerileri doğrultusunda Mueller Hinton Fastidious Agar (REF 10132) besiyeri 90 mm çaplı petri kutularında, kalınlığı 4 mm olarak standardize edilmiş şekilde steril olarak ticari olarak temin edildi. *Streptococcus mitis* tip A (RSKK 15007) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (RSKK 95017) taze kültürlerinden bir iki koloni alınarak steril tuzlu su (%0.85 NaCl) içinde bakteri solüsyonu hazırlandı. Bakteri süspansiyonunun yoğunluğu, yaklaşık 1-2 x 10⁸ CFU/mL'ye karşılık gelen McFarland 0.5 standardı olacak şekilde, kalibre edilmiş fotometrik cihaz yardımı ile gerçekleştirildi. 0.5 McFarland bakteri solüsyonlarından Mueller Hinton Fastidious Agar yüzeyine steril eküvyonla yayılarak ekim yapıldı. Agarda agar delici kullanılarak 6 mm çapında delikler oluşturuldu. Agar delici, her kullanımda alkol içine batırılıp çıkarıldıktan sonra ateşte yakılarak sterilize edildi. Açılan kuyulara test edilecek bitki ekstrelerinden 50 µl konularak 35°C +/- 2'de 24 saat etüvde inkübe edildi (140). Kuyulara konulan solüsyonların besi yerlerine emilebilmesi için 30 dk bekletildikten sonra etüve bırakıldı. Testler üç kez tekrar edildi. İnkübasyon sonunda petri kutuları üzerindeki zon çapları ölçüldü.

3.4. Veri Toplama ve Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1. Biyolojik aktivite tayini

Hazırlanan ekstrelerin toplam fenolik içerikleri Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak pirokatekole eşdeğer olarak belirlendi (141), toplam flavonoid içerikleri ise kersetine eşdeğer olarak alüminyum nitrat metodu ile belirlendi.

3.4.1.1. Antioksidan tayin yöntemleri

Örnek ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri DPPH serbest radikal giderim, ABTS katyon radikal giderim ve CUPRAC yöntemleri ile tayin edildi. Bu yöntemlerin yanı sıra yara iyileşmesi etkinlik tayininde rehber olduğu bilinen kollajenaz ve elastaz enzimlerinin aktivitesi de ölçüldü ve değerlendirildi

3.4.1.2. Kimyasal içerik tayin yöntemleri

Bitkilerden elde edilen ekstrelerin LC-MS/MS analiz yöntemi kullanılarak fenolik ve flavonoid içerikleri tayin edildi. GC-MS/FID cihazı ile uçucu yağ analizi yapıldı.

3.4.2. Eksize edilen dokunun takibi

Damaktan alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için önce %10'luk çinko formaldehit solüsyonuna alındı, grup isimlerine göre etiketlendirme yapıldıktan sonra rutin parafin doku takibine alındı. Fikse olan dokular (24 saat) daha sonra %10'luk seyreltilmiş formik asit solüsyonunda dekalsifikasyon amacıyla 1 ay süreyle bekletildi. Yumuşamış kemik dokuları 6 saat akar çeşme suyu altında bekletildi. Dokular sırasıyla %50, %70, %80, %90, %96 ve absölü etil alkol serilerinden geçirildi ve şeffaflaştırma işlemi için ksilende bekletildi. Son olarak dokular infiltrasyon için 58°C' de parafin yağına alındı. Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü ve mikrotom (katalog no: Leica RM2265, Wetzlar, Germany) yardımıyla bloklardan Hematoksilen-Eozin ve immünohistokimyasal boyamalar için 4-6 µm kalınlığında kesitler alındı

3.4.3. Hematoksilen-eozin boyama

Parafin bloklardan alınan palatal doku kesitleri 37°C'ye ayarlanmış benmariye alındı. Lam üzerinde fazla parafini eritmek için kesitler 58-62°C etüvde 6 saat boyunca bekletildi. Kesitler 3x15 dakika ksilende deparafinize edildi. Kesitler azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10'ar dakika geçirildi ve distile suya getirilerek 5 dakika bekletildi. Harris Hematoksilen boyasında 8 dakika bekletildi ve sonra kesitler akan su altında 5 dakika yıkandı. Kesitler durulandıktan sonra alkolik eozin boyasında 6 dakika bekletildi. Kesitler artan alkol serilerine (%80, %90, %96 etil alkol serilerinden geçirilerek) hızlıca daldırılıp ve absolü alkolde 2 dakika bekletildi. Son olarak kesitler 3x15 dakika ksilende bekletildi ve doku üzerine Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

3.4.4. İmmünohistokimyasal boyama (VEGF ve vimentin)

Parafin bloklardan alınan kesitler önce benmariye (37°C), ardından polilislinli lamlara alındı. Lam üzerinde biriken fazla parafini eritmek için kesitler etüvde (58-62°C) 6 saat bekletildi. Kesitler 3x15 dakika ksilende deparafinize edildikten sonra azalan alkol serilerinde (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) yaklaşık 10'ar dakika; distile suda ise 5 dakika süresince bekletildi. Kesitlerin fosfat tampon solüsyonunda (PBS) 3 tekrar halinde 5 dakika boyunca yıkanmasının ardından etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) buffer solüsyonuna (Abcam, Cambridge, USA) alındı ve ısı-indüklü epitope retrieval işlemi gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletilen kesitler tekrar PBS'e alındı. Kesitler burdan barın nemliliğini ve sıcaklığı kontrol edilmek suretiyle immunohistokimya barına dizildi. Kesitlere hidrojen peroksit solüsyonu (ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 20 dakika boyunca inkübe edildi. Ardından PBS ile dakika yıkama yapıp, Ultra V Block (ThermoFischer, Fremont, CA, USA) solüsyonunda 7 dakika bekletildi. Kesitler, osteopontin (Santa Cruz Biotechnology, US) ve osteonektin (Santa Cruz Biotechnology, US) antikorları ile bir gece +4°C'de 1 gece bekletildi. Ertesi gün ise kesitler oda sıcaklığına alınıp, 30-60 dakika bekletildi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine biotinli sekonder antikor (ThermoFischer, Fremont, USA) damlatılıp 14 dakika kadar inkübe edildikten sonra streptavidin-peroxidase (ThermoFischer, Fremont, USA) eklenip 15 dakika beklendikten sonra tekrar PBS ile yıkama yapıldı. Yıkanan kesitlerin üzerine Diaminobenzidin (DAB) (ThermoFischer, Fremont, USA)

damlatılıp oluşan reaksiyon mikroskop altında gözlendi ve PBS ile durduruldu. Harris hematoksilin ile zıt boyama yapıldıktan sonra kesitler entellan (Sigma-Aldrich, US) ile kapatılıp, Zeiss Imager A2 fotomikroskopunda değerlendirilip görüntüler alındı.

3.4.5. Masson Trikrom Boya Protokolü

Deparafinizasyon için 60°C'lik etüvde bekletilen kesitler üç farklı ksilen serisinde bekletildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirildi. Distile suda çalkalandıktan sonra masson trikrom boyama kiti içerisinde Reaktif A (Weigert Iron Hematoksilin A Solution) ve Reaktif B (Weigert Iron Hematoksilin B Solution)'den 6'şar damla lamlara damlatılarak 10 dakika bekletildi. Lamlara direkt Reaktif C (Picric Asid Alcoholic Solution)'den 10 damla damlatılarak dört dakika bekletildi. Lamlar üç- dört dakika distile suda yıkandı ve Reaktif D (Ponceau Acid Fuchsin Solution)'den 10 damla lamların üzerine damlatılarak dört dakika bekletildi. Lamlar distile sudan geçirildi ve Reaktif E (Phosphomolybdic Acid Solution)'den lamların üzerine 10 damla damlatılarak 10 dakika bekletildi. Lamları yıkamadan direkt olarak Reaktif F (Aniline Blue Solution)'den 10 damla lamların üzerine damlatılarak beş dakika bekletilir. Boyamanın ardından distile su ile yıkanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildi. Ksilen ile şeffaflaştırma yapıldıktan sonra entellan ile kapatıldı.

3.4.6. Histopatolojik değerlendirme

Tüm gruplarda oluşturulan yaralardan 3, 7, 14 ve 21. günlerde sağlam dokuyu da içerecek şekilde tam kat örnekler alındı. Histopatolojik değerlendirmede; vaskülarizasyon, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), kollajen dejenerasyonunu ve fibrozisi, immunohistokimya yöntemleri ile de VEGF ve vimentin pozitifliğini belirlemek için yapılan boyamalarla her parametre ayrı ayrı skorlandırıldı.

Tablo 3. 1. Histopatolojik skorlama

		1	2	3	4
	Vaskülarizasyon	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

Hematoksilen-Eozin boyama	PMN sayısı	Yok	Az	Orta	Çok
	Fibrozis	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Masson Trikrom boyama	Kollajen dejenerasyonu	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
İmmün boyama	VEGF oranı	Yok	Az	Orta	Çok
	Vimentin oranı	Yok	Az	Orta	Çok

3.4.7. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Windows 24 programından yararlanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen ölçümlerin 2 den fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Elde edilen p değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Antioksidan Değerlendirme Bulguları

Tablo 3. 2.Antioksidan değerlendirme

Örnekler	Total fenolik (µg PEs/mg) ^b	Total flavonoid (µg QEs/mg) ^c	Antioksidan aktivite(µg/ml) ^a		
			DPPH (IC50)	ABTS (IC50)	CUPRAC (A0.5)
<i>Rhus coriaria</i>	118.34±2.12	34.35±0.54	13.24±0.12	5.23±0.23	8.32±0.01
<i>Mentha spicata</i>	-	-	>1000	78.98±1.56	62.23±1.03

BHT	-		52.98±1.23	15.09±0.77	9.07±0.31
α -TOC	-	-	15.79±0.49	8.99±0.36	15.17±0.19

a: Sonuçlar IC₅₀ değerleri olarak verilmiştir ve değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir.

b: Pirokatekole eşdeğer fenolik içerik. ($y = 0.0624(\mu\text{g}) + 0.0445$ ($r^2: 0.9945$))

c: Kersetine eşdeğer flavonoid içerik. ($y = 0.0373 (\mu\text{g}) + 0.0747$ ($r^2: 0.9949$))

DPPH aktif bir antioksidan ölçütü kabul edilmek üzere; 1 mg ekstredeki total fenolik bileşik artışı antioksidan özellik artışı ile orantılıdır. Total fenoliklerin bir alt sınıfı olan flavanoidler, fenoliklerle aynı etkiye sahiptir. Total fenolik ve flavanoid içeriğine paralel olarak; RC nin etanollü ekstresinin kullanılan 3 yöntemde de sentetik referans olarak alınan BHT ve α -TOC'a göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir. MS ekstresinin ise DPPH'da aktif olmamasına rağmen, ABTS ve CUPRAC'a orta derecede aktif olduğu bulunmuştur.

Türlerin enzim aktiviteleri (% inhibisyon) ve içerik analiz bulguları

Tablo 3. 3. Enzim inhibisyon oranları

Örnekler	Elastaz	Kollajenaz
R. coriaria	12.45±0.01	37.92±0.56
M. spicata	31.09±0.74	20.34±0.13
Olenoik asit ^b	45.05±1.18	-
Epikateşin gallat ^a	-	76.31±1.45

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (50 $\mu\text{g/ml}$).

b: Standart madde

Türlerin enzim aktivite tayini yapılırken elastaz ve kollajenaz için standart alınan bileşikler üzerindeki inhibisyon oranlarına bakıldı. Elastaz standardı olarak olenoik asit, kollajenaz standardı olarak ise epikateşin kullanıldı. İnhibisyon oranı artışı antioksidan etki artışı ile paralel olduğundan dolayı, standart değerlerin ortalamasına yaklaşan veya üstünde yer alan değerler antioksidan olarak kabul edildi. Bu değerler, ekstrelerin oksidatif stresle mücadele etmede ki direncini gösterdiğinden dolayı, tablodaki değerler temel alınarak iki etanollü ekstre de yara iyileşmesinde orta etkili antioksidan olarak kabul edildi. MS 'nin uçucu yağ ekstresi elastaz üzerinde neredeyse standartta yakın etki göstermişken; kollajenazda da etki göstermiştir.

Tablo 3. 4.*Rhus coriaria* CC-MS içerik analizi

No	Analitik	<i>Rhus coriaria</i>	No	Analitik	<i>Rhus coriaria</i>
1	Vanillin	TE	28	Ferrulik asit	TE
2	Daidzin	TE	29	Salisilik asit	TE
3	Piseit	TE	30	Kranosit	TE
4	Kumarin	TE	31	Mikuyelanin	TE
5	Hesperidin	TE	32	İzokuersitrin	TE
6	Kuinik asit	TE	33	Rutin	TE
7	Fumarik asit	TE	34	Genistin	TE
8	Akonitik asit	TE	35	O-Kumarik asit	TE
9	Gallik asit	TE	36	Elajik asit	TE
10	Protokateşik asit	0,071	37	Rosmarinik asit	TE
11	Gentisik asit	TE	38	Fisetin	TE
12	Epigallokateşin	TE	39	Kozmosin	TE
13	Protokateşik aldehit	TE	40	Kuersitrin	TE
14	Kateşin	TE	41	Astrajalin	TE
15	Klorojenik asit	TE	42	Nikotiflorin	TE
16	Tannik asit	0,343	43	Daidzen	TE
17	Benzoik asit	2,914	44	Genistein	TE
18	Epigallokateşin gallat	0,31	45	Kuersetin	TE
19	Sinarin	0,061	46	Luteolin	TE
20	Vanilik asit	27,06	47	Hesperetin	TE
21	Epikateşin	5,741	48	Narinjenin	TE
22	Kafeik asit	TE	49	Kamferol	TE
23	Şıngal asit	TE	50	Apijenin	TE
24	Şıngal aldehit	TE	51	Amentoflavon	TE
25	Epikateşin gallat	TE	52	Akasetin	TE
26	p-Kumarik asit	TE	53	Krisin	TE
27	Sinapik asit	TE	54		TE

T

espit edilemedi

RC 'nin etonollü ekstresinde, yalnızca metotta yer alan fenoliklere CC-MS analizi yapıldı ve sonuçlarına bakıldı. Bunun sonucunda 1 gr ekstrenin içinde en yüksek oranda vanilik asit (%27,06) bulunurken, ikinci en yüksek oranda bulunan içerik ise epikateşin (%5,741) olarak tespit edilmiştir. Neredeyse hiç flavanoid bulunamadı.

Tablo 3. 5.*Mentha Spicata* CC-MS içerik analizi

No	SS ^a	Bileşenler ^b	% <i>Mentha Spicata</i> ^c	Tanımlama metodu
1	7,5781	α -Pinen	0,8421	Co-GC, MS, RI
2	9,1698	Sabinen	0,6943	Co-GC, MS, RI
3	9,2487	β -Pinen	1,2349	Co-GC, MS, RI
4	10,009	β -Mirsen	0,703	Co-GC, MS, RI
5	10,2471	3-Oktanöl	0,4612	Co-GC, MS, RI
6	11,0328	α -Terpinen	0,1408	Co-GC, MS, RI
7	11,6032	l-Limonen	28,0707	Co-GC, MS, RI
8	12,1155	B-Osime	0,3854	Co-GC, MS, RI

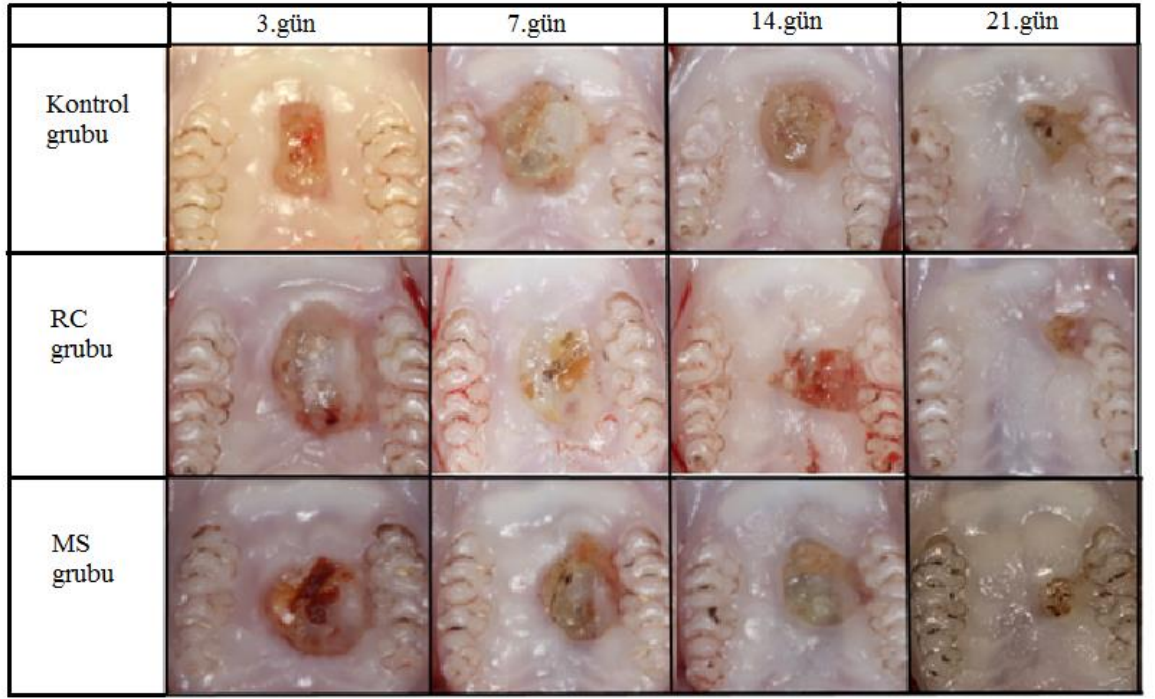
9	12,9633	γ-Terpinene	0,2912	Co-GC, MS, RI
10	13,3203	Sabinenhidrat	1,6062	Co-GC, MS, RI
11	17,9551	δ-Terpinol	0,266	Co-GC, MS, RI
12	18,3964	Terpinen-4-ol	0,8885	Co-GC, MS, RI
13	19,0719	3-Siloheksen-1-metanol	0,1555	Co-GC, MS, RI
14	19,3251	Dihidro-karveol	11,8005	Co-GC, MS, RI
15	21,0217	Karveol	2,4857	Co-GC, MS, RI
16	21,1971	Pulegon	0,4221	Co-GC, MS, RI
17	21,5293	D-Karvon	42,3327	Co-GC, MS, RI
18	23,3488	Eksobornik asetat	0,2089	Co-GC, MS, RI
19	25,2889	Dihidrokarvil asetat	2,6417	Co-GC, MS, RI
20	27,5661	B-Burbonen	0,9977	Co-GC, MS, RI
21	27,9438	β-Element	0,4339	Co-GC, MS, RI
22	28,98	Karyofillen	1,4293	Co-GC, MS, RI
23	31,5066	Germakren-D	0,5813	Co-GC, MS, RI
24	32,1352	Germakren B (CAS)	0,1826	Co-GC, MS, RI
Toplam Tanımlanan (%)			99,26	

^aHP-5MS-UI erimiş silika kolonu üzerine kovats indeksi, ^bHP-5MS-UI erimiş silika kolonu polar olmayan ajilent, ^cYüzde konsantrasyonu, ^{Co-GC} Otantik bileşiklerle birlikte enjeksiyon

^{ss}Saklama süresi

MS ekstresinin içeriğinin GC-MS analiz sonuçlarına göre 27 bileşen tespit edilmiş olup, uçucu yağın %99,26 oranında içeriği aydınlatılmıştır. Majör bileşenler olarak karvon (42,33), limonen (28,07) ve karveol (11,80) bulunmuştur.

4.2.Histopatolojik Bulgular



Resim 4. 1.Damaktaki yaralarda kontrol, RC ve MS gruplarının yara kapanma hızını gösteren makroskopik görüntüler

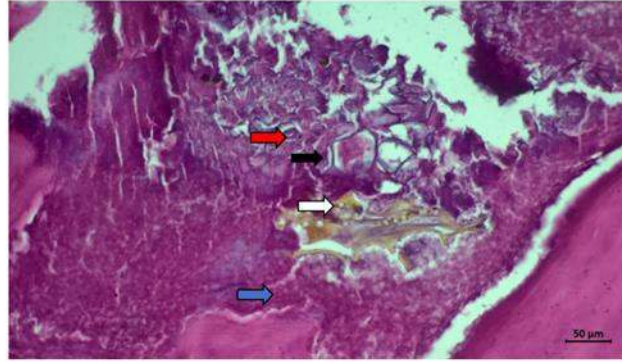
4.2.1.Grupların 3.gün H&E bulguları

3.günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.1.1.Grup 1 (kontrol) 3.gün

Uygulanan yaraya bağlı olarak bu kesitte kan damarlarında konjesyon, damarsal yapılar etrafında yer yer agregat oluşturmuş inflamasyon alanları gözlemlendi. Soliter halde geniş bir alana dağılmış halde serbest lökositler görüldü, bazı alanlarda yer yer ödem tabloları gözlemlendi.

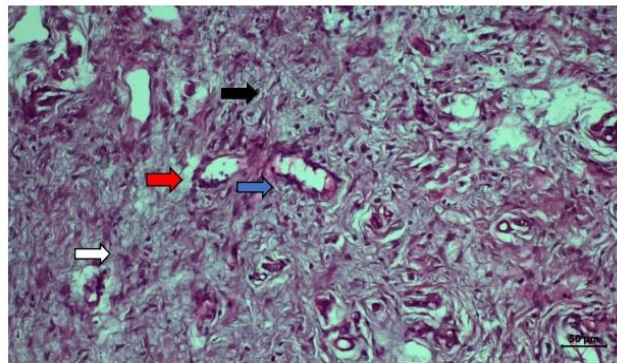
Resim 4.2.Kontrol grubu 3.gün H&E boyama örneği



Artmış kan damarları (siyah ok), inflamatuvar agregasyon (kırmızı ok), lökosit hücresi (mavi ok), ödem (beyaz ok)

4.2.1.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 3.gün

Soliter halde yaygın şekilde inflamatuvar hücrelerin görülmesi dikkat çekiciydi. Ayrıca damar çevresinde belirgin olarak agregat oluşturduğu ve konjesyone damar yapılarının belirgin olduğu yine endotel hücrelerinde yer yer hiperplazik durumların devam ettiği görüldü. Özellikle bağ doku alanlarında kollajenize yapıların dejeneratif halde olduğu ve aralarında da ödemlerin olduğu tespit edildi.



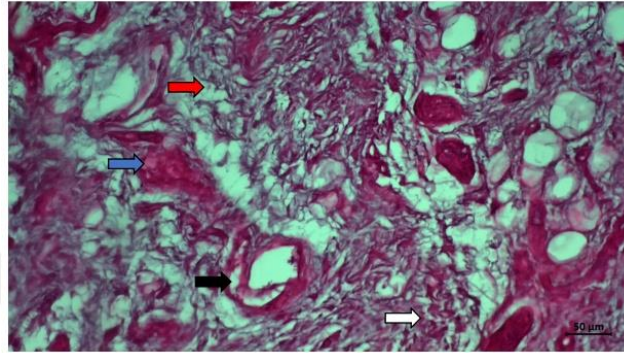
Resim 4.3.RC grubu 3.gün H&E boyaması örneği

Yaygın inflamatuvar hücre (siyah ok), inflamatuvar agregasyon (kırmızı ok),

hiperplastik endotel hücre (mavi ok), ödem (beyaz ok)

4.2.1.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 3.gün

Damar dilate durumlarının belirgin olduğu ve kollajenize alanlarda yer yer dejeneratif değişikliklerin yer aldığı ekstrasellüler matriks bölgesinde yer yer ödem tablolarının geliştiği, inflamatuvar hücrelerinin daha çok damar çevresinde agregasyon gösterdiği görüldü.



Resim 4.4.MS grubu 3.gün H&E boyaması örneği

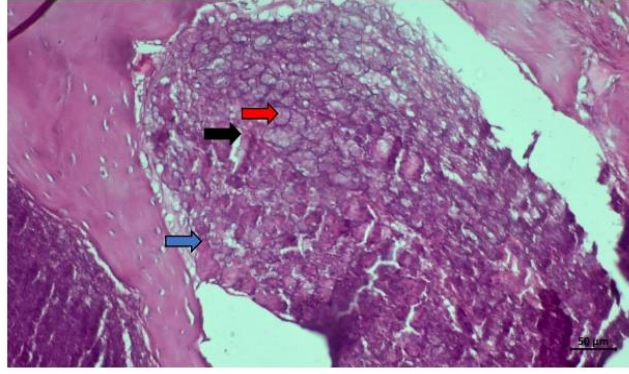
*Belirgin dilate damar (siyah ok), kollajen dejenerasyonu (kırmızı ok),
ödem (mavi ok), inflamatuvar agregasyon (beyaz ok)*

4.2.2.Grupların 7.gün bulguları H&E bulguları

7.günde kurban edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.2.1.Grup 1 (kontrol) 7.gün

Bu gruba ait kesitlerde yaradaki hasara bağlı olarak özellikle dilate damarlarla birlikte bazı endotel hücrelerde hiperplastik durumların olduğu, yer yer konjesyone yapıların gerçekleştiği görüldü. Yine bol miktarda agregat ve soliter tarzda dağılmış inflamatuvar hücrelerin yaygın olduğu tespit edildi.

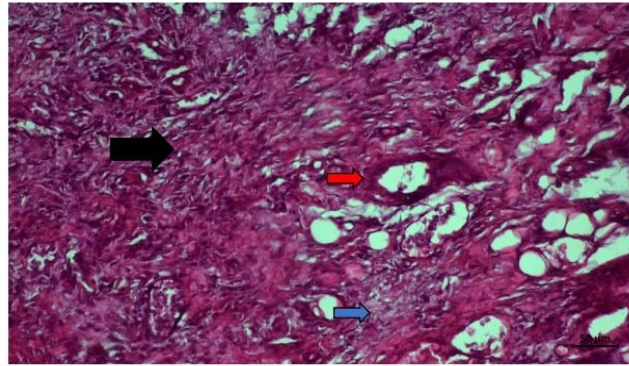


Resim 4.5.Kontrol grubu 7.gün H&E boyaması örneği

Endotelial hiperplazi (siyah ok), konjesyon (kırmızı ok),
soliter inflamatuvar hücre (mavi ok)

4.2.2.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 7.gün

7.güne ait kesitlerde kollajen yapılarının biraz daha sıkılaşmaya başladığı ancak damar yapısındaki dilate durumun devam ettiği görüldü. Yer yer bazı alanlarda agregat oluştuğunu, soliter olarak dağılmış inflamatuvar hücrelerin yaygın olduğu (mavi ok) görüldü.

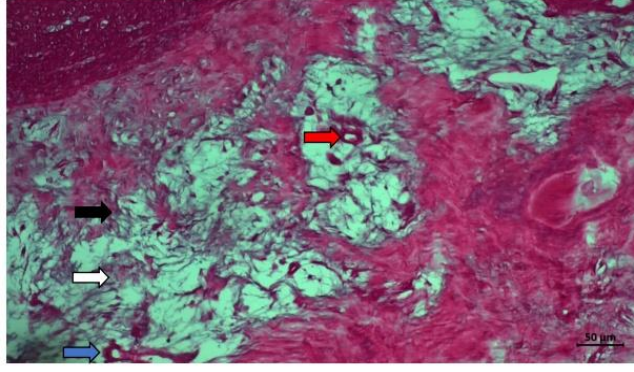


Resim 4.6.RC grubu 7.gün H&E boyaması örneği

Kollajen yapı (siyah ok), azalmış dilate damar (kırmızı ok),
inflamatuvar hücre (mavi ok)

4.2.2.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 7.gün

7. güne ait kesitlerde fibroblast dağılımının belirginleşmeye başladığı ve damar yapılarının daha az dilate duruma geçtiği görüldü. Konjesyone yapıların azaldığı, yer yer kollajenize alanların yeniden yapılandığı görülmekle birlikte (beyaz ok) zayıf düzeyde olduğu inflamatuvar hücrelerin de soliter tarzda dağıldığı görüldü.



Resim 4.7.MS grubunda 7.gün H&E boyaması örneği

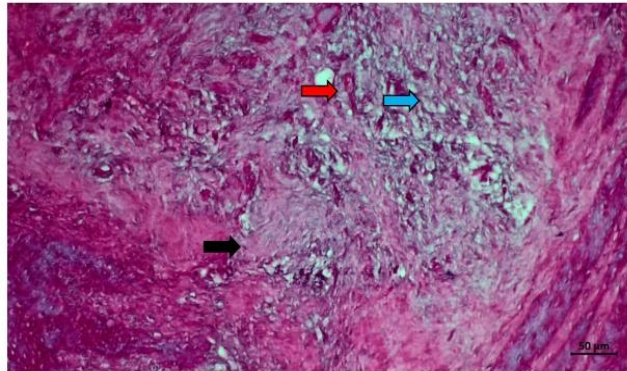
Fibroblast (siyah ok), azalmış dilate damar (kırmızı ok),
azalmış konjesyone yapı (mavi ok), kollajen yapı (beyaz ok)

4.2.3.Grupların 14.gün bulguları H&E bulguları

14.günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.3.1.Grup 1 (kontrol) 14.gün

14. güne ait olan kesitlerde genellikle bazı fibroblast hücrelerinde ve damar endotel hücrelerinde yeterli düzeyde olmamakla birlikte reorganizasyonun başladığı görüldü. Ancak yine inflamatuvar alanların belirgin olduğu yine kan damarlarındaki dilatasyonların kısmen yer aldığı ve konjesyone yapıların belirgin olduğu görüldü.

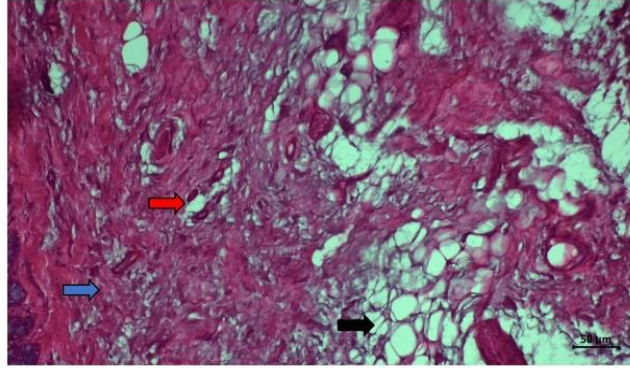


Resim 4.8.Kontrol grubu 14.gün H&E boyaması örneği

İnflamatuvar yapı (siyah ok), damar dilatasyonu (kırmızı ok),
konjesyone yapı (mavi ok)

4.2.3.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 14.gün

14.güne ait kesitlerde dikkat çekici hususlardan bir tanesi yağ hücrelerinde sayıca artış olması, bu durum yeniden yapılanma özelliğinin bir işareti olmakla birlikte ilaca bağlı bir yağlanma olayının olabileceği de düşünülebilir, damarlarda küçük dilate durumlar devam ederken inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azalmaya başladığı görüldü. Kollajenize olan yapıların da yeniden reorganize olduğu da gözlemlendi.

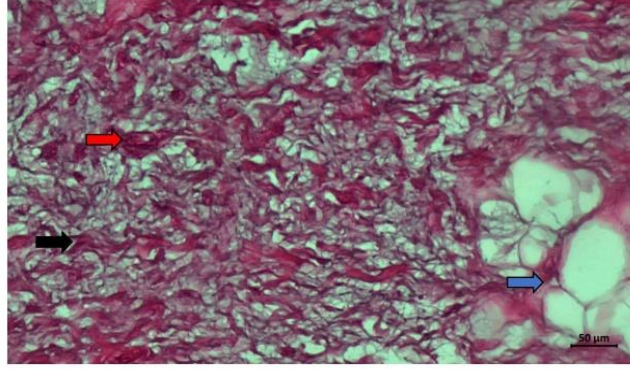


Resim 4.9.RC grubu 14.gün H&E boyaması örneği

Yağ hücresi (siyah ok), azalmış dilatasyon (kırmızı ok),
azalmış inflamatuvar hücre (mavi ok)

4.2.3.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 14.gün

14.gün gruplarında dikkat çeken hususlardan bir tanesi kollajenize yapıların belirgin olmaya başladığı ve demet oluşturma yapısına geçtiği görüldü. Kan damarlarında küçük konjesyone alanlar olmakla birlikte etrafına tek tük inflamatuvar hücre bulunduğu görüldü. Ayrıca yeniden yapılanma alanına bakınca yağ hücrelerinin geniş alana yayıldığı görüldü, bu da bağ dokunun yeniden yapılanma özelliğine bir işaret sayılabilir.



Resim 4.10.MS grubunda 14.gün H&E boyaması örneği

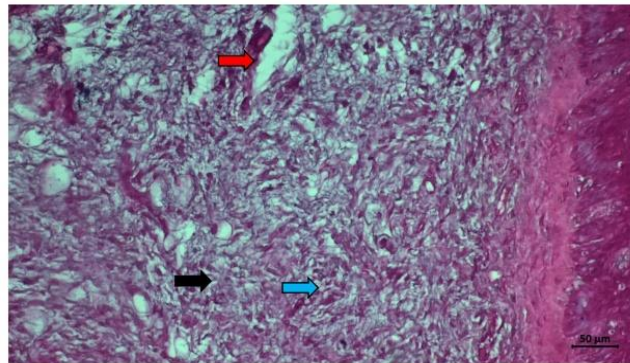
Kollajen yapı (siyah ok), azalmış inflamatuvar hücre (kırmızı ok),
yağ hücresi (mavi ok)

4.2.4.Grupların 21.gün bulguları H&E bulguları

21.günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.4.1.Grup 1 (kontrol) 21.gün

21. güne bakıldığı zaman daha komplike ve kollajenize yapıların belirgin olarak seyrettiği, fibroblastların reorganize olduğu ve kan damarlarında yer yer dilate durumların azalmaya başladığı görüldü. İnflamatuvar yapılar olmakla birlikte ağırlıklı soliter tarzda olduğu tespit edildi.

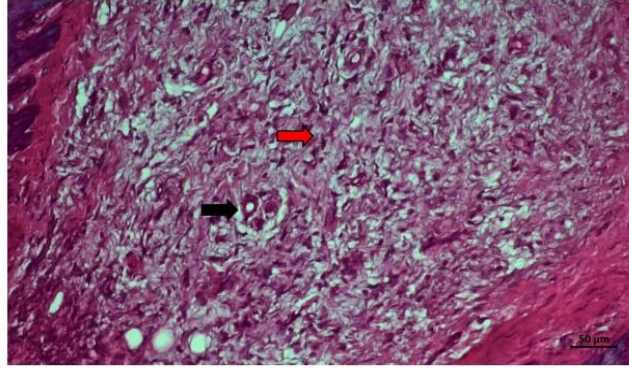


Resim 4.11.Kontrol grubu 21.gün H&E boyaması örneği

Belirgin kollajen yapı (siyah ok), azalmış damar dilatasyonu (kırmızı ok),
soliter inflamatuvar hücre (mavi ok)

4.2.4.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 21.gün

21. güne ait kesitlerde özellikle kollajenize yapıların sıkılaşmaya ve demet haline geçmeye başladığı görüldü. Damar çaplarının ve konjesyone alanların azalmaya başladığı görüldü, tek tük ve dağılmış inflamatuvar hücrelerin olmasıyla birlikte yeniden yapılanma durumunun gerçekleşmeye başladığı belirlendi.

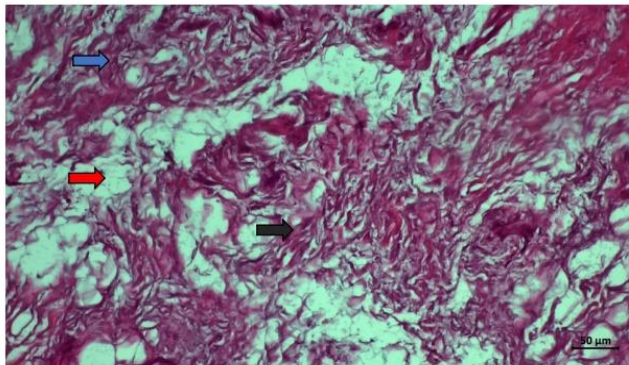


Resim 4.12.RC grubu 21.gün H&E boyaması örneği

Azalmış konjesyon (siyah ok),
azalmış inflamatuvar hücre (kırmızı ok)

4.2.4.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 21.gün

21. gün kesitlerinde kollajenize yapıların yeniden oluşmaya başladığı ve sıkılaşmaya başladığı görüldü. Ekstrasellüler matriks alanlarında artış görülmekle birlikte bazı alanlarda seyrek de olsa lökositlere rastlanıldı. Damar yapısının düzenli ve yeniden yapılandığı görüldü.



Resim 4.13.MS grubu 21.gün H&E boyaması örneği

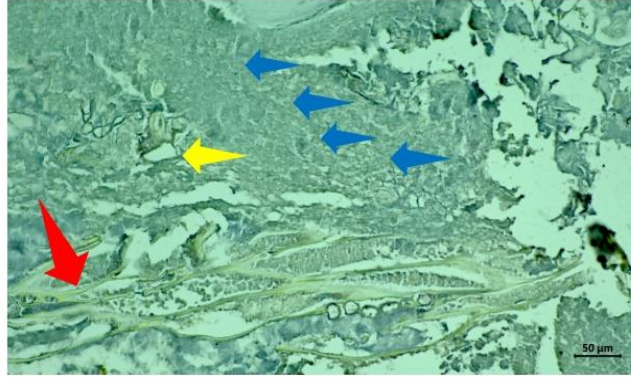
Sıkı kollajen yapı (siyah ok), artmış ECM (kırmızı ok),
soliter lökosit(mavi ok)

4.2.5.Grupların 3.gün VEGF boyama bulguları

3.günde kurbanı edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.5.1.Grup 1 (kontrol) 3.gün

Yara hasarına bağı olarak yumuşak doku alanında gerçekleşen damar dilatasyonlarının çok genişlediğı görüldü. Endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunun artış gösterdiği bununla beraber inflamatuvar hücre yoğunluğunun artış gösterdiği ve VEGF ile ekspresyonunun pozitif olduğu görüldü. Yaygın olarak bu bölgede özellikle inflamatuvar hücre infiltrasyonunda ekspresyonunun artış gösterdiği görüldü.

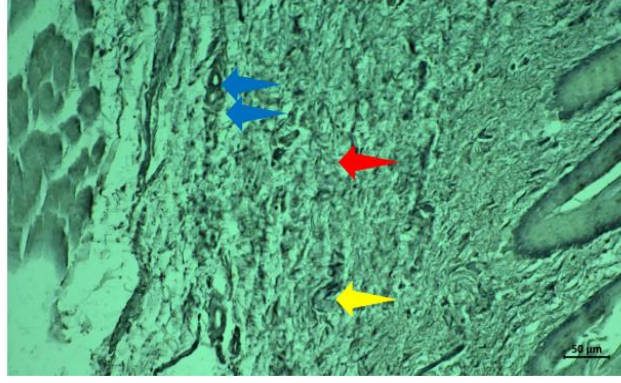


Resim 4.14.Kontrol grubu 3.gün VEGF boyama örneğı

Dilate damar (kırmızı ok), inflamatuvar hücre (sarı ok), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (mavi oklar)

4.2.5.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 3.gün

Bu gruba ait kesitlerde endotel hücrelerin yaygın olduğu ve inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif ekspresyonda artış görüldü. Organize alanların bulunmadığı ve dejeneratif alanların yaygın olduğu bunların aralarında da inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif reaksiyonda artış olduğu tespit edildi.

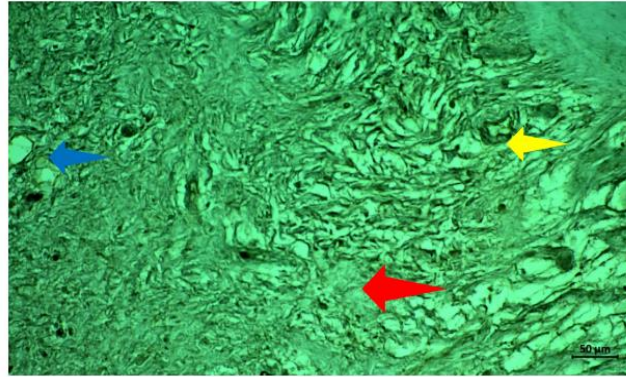


Resim 4.15.RC grubu 3.gün VEGF boyama örneği

Endotel hücre (mavi oklar), inflammatuar hücre (sarı ok),
VEGF artmış inflammatuar hücre (kırmızı ok)

4.2.5.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 3.gün

Bu gruba ait kesitte yaygın olarak dikkati çeken hususlardan bir tanesi VEGF ekspresyonunun özellikle damar etrafında ve özellikle inflammatuar hücrelerde yaygın olarak görüldü. VEGF pozitif reaksiyon gösterdiği dejenere kollajenize alanlar görüldü.



Resim 4.16.MS grubu 3.gün VEGF boyama örneği

VEGF artmış damar (mavi ok), inflammatuar hücre (sarı ok),
dejenere kollajen (kırmızı ok)

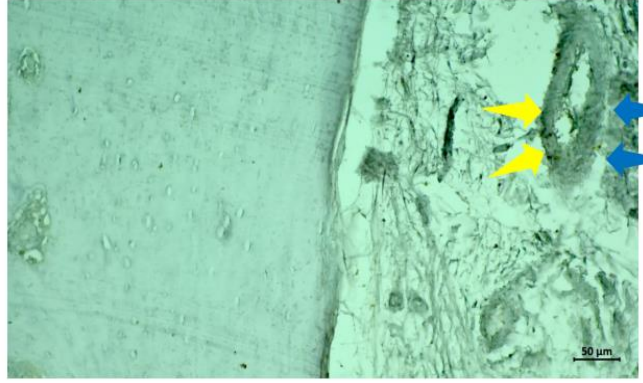
4.2.6.Grupların 7.gün VEGF boyama bulguları

7.günde kurban edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.6.1.Grup 1 (kontrol) 7.gün

7 günlük gruba ait kesitlerde özellikle küçük çaptaki arteriol yapılarının ve endotel hücrelerinin VEGF pozitif ekspresyonu gösterdiği görüldü. İnflammatuar

hücrelerde VEGF ekspresyonunun pozitif olduğu görüldü. Diğer alanlarda soliter tarzda dağılmış lokösiter yapılarda daha da VEGF ekspresyonu pozitif tespit edildi.

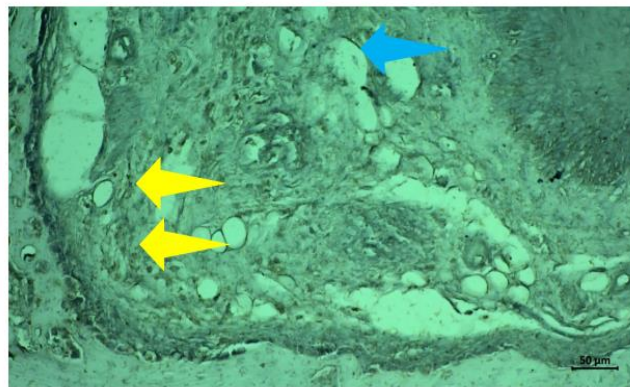


Resim 4.17.Kontrol grubu 7.gün VEGF boyama örneği

Arterioller (mavi oklar), endotel hücreleri (sarı oklar)

4.2.6.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 7.gün

7.güne ait olan kesitlerde dikkat çekecek şekilde, gerek kümeler şeklinde gerekse soliter tarzda dağılmış inflamatuvar hücrelerde VEGF ekspresyonunda artış görüldü. Dilate damarlarda da hiperplazik endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunda artış tespit edildi.

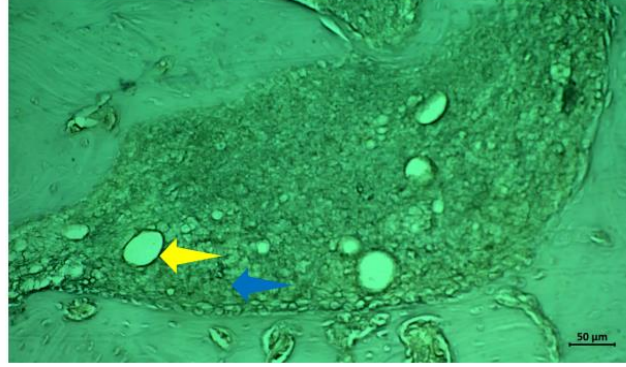


Resim 4.18.RC grubu 7.gün VEGF boyama örneği

İnflamatuvar hücre (sarı oklar),
VEGF ekspresyonu artmış görüldüğü dilate damarla (mavi ok)

4.2.6.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 7.gün

7. güne ait olan kesitlerde de damar çaplarının yine büyük olduğu ve dilate olduğu gözlemlendi. Hiperplazik duruma bağlı olarak endotel hücrelerinin VEGF pozitif reaksiyon gösterdiği, etrafta da gruplar şeklinde agregat oluşturmuş bazı inflamatuvar hücrelerde de yine VEGF ekspresyonunda pozitif reaksiyon görüldü.



Resim 4.19.MS grubu 7.gün VEGF boyama örneği

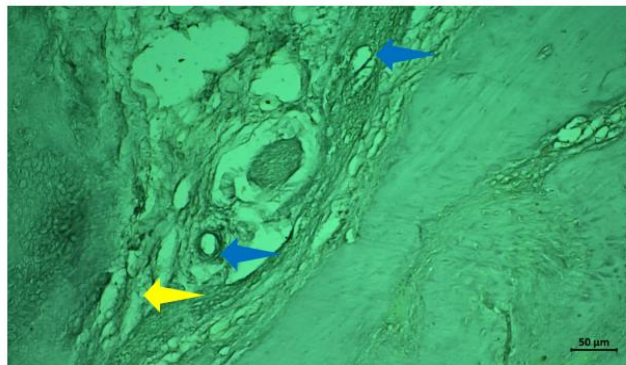
Dilate damar (sarı ok), inflamatuvar hücre agregasyonu (mavi ok)

4.2.7.Grupların 14.gün VEGF boyama bulguları

14.günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.7.1.Grup 1 (kontrol) 14.gün

14.günde damar endotel hücrelerinde yeniden organizasyonun başladığı görüldü ve endotel hücrelerinde pozitif VEGF ekspresyonunda artış tespit edildi. İnflamasyonun azalması ile birlikte yeniden yapılanan bağ doku alanlarında fibroblast hücrelerin bazılarında da VEGF pozitif reaksiyon görüldü.



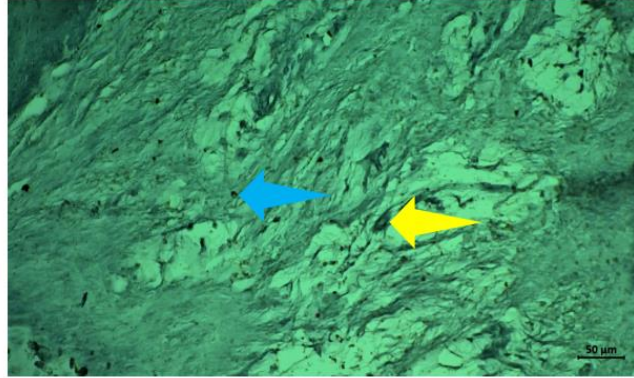
Resim 4.20.Kontrol grubu 14.gün VEGF boyama örneği

VEGF ekspresyonu artmış endotel hücreleri (mavi oklar),

fibroblast hücresi (sarı ok)

4.2.7.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 14.gün

14 güne ait kesitlerde özellikle kollajenize alanların yeniden organize olduğu ancak damar çaplarının küçülmesi ile birlikte de VEGF ekspresyonunda orta düzeyde yerleşim gösterdiği görüldü. Bununla beraber yine soliter tarzda dağılmış inflamatuvar hücre inflamasyonunun olduğu görüldü.

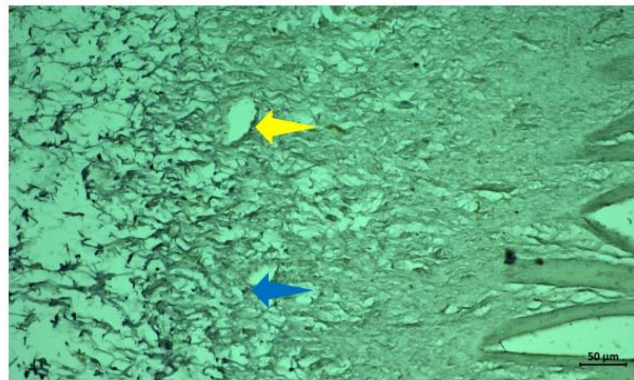


Resim 4.21.RC grubu 14.gün VEGF boyama örneği

Kollajenize alan (sarı ok), soliter inflamatuvar hücre (mavi ok)

4.2.7.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 14.gün

14. güne ait olan kesiklerde bağ doku yapımının biraz daha yaygın olduğu ancak soliter tarzda tek tük inflamatuvar hücre infiltrasyonu artış gösterdiği görüldü. Damar yapısının reorganize olduğu ve yassı görünümlü endotel hücrelerinin lümene doğru çıkıntı yapıp VEGF ekspresyonun da pozitif olduğu görüldü.



Resim 4.22.MS grubu 14.gün VEGF boyama örneği

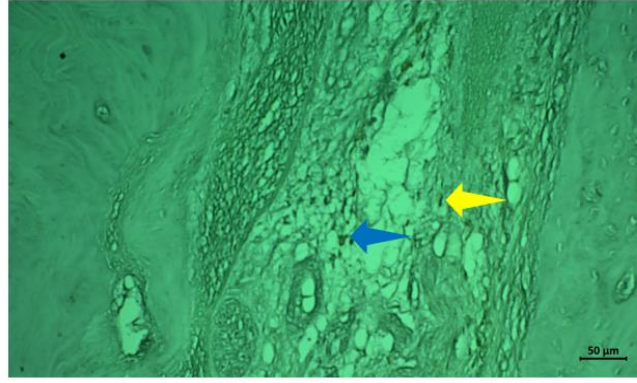
Soliter tarzda inflamatuvar hücre (mavi ok), endotel hücresi (sarı ok)

4.2.8.Grupların 21.gün VEGF boyama bulguları

21.günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.8.1.Grup 1 (kontrol) 21.gün

21. günde özellikle damar çaplarının küçülmesi ile birlikte organize olan VEGF ekspresyonunun belirgin olduğu ve lümene doğru hafif bir çıkıntı yaptığı tespit edildi. Bağ dokunun reorganizasyonu ile birlikte bu alanda inflamasyonun azalmasıyla bazı hücrelerde pozitif reaksiyonlar olduğu tespit edildi.

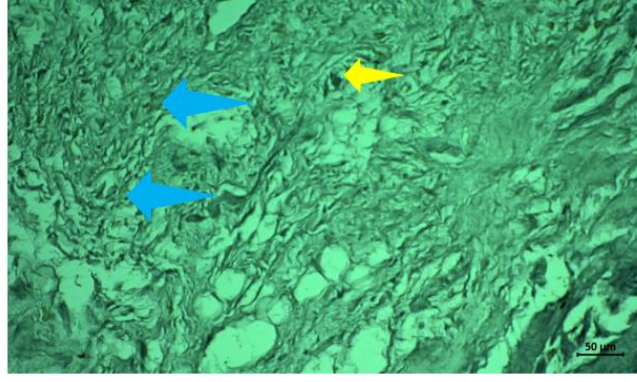


Resim 4.23.Kontrol grubu 21.gün VEGF boyama örneği

VEGF ekspresyonu (mavi ok), lümene doğru yaptığı çıkıntı (sarı ok)

4.2.8.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 21.gün

21 güne ait olan kesitlerde bağdoku onarımına bağlı yağ doku hücrelerin artışına bağlı olarak özellikle damar çaplarındaki küçülme ile birlikte VEGF ekspresyonunun endotel (sarı ok) hücrelerinde belirgin olduğu görüldü. Seyrek bir şekilde inflamatuvar hücrelerde (mavi oklar) VEGF ekspresyonunun orta düzeyde boyandığı görüldü.

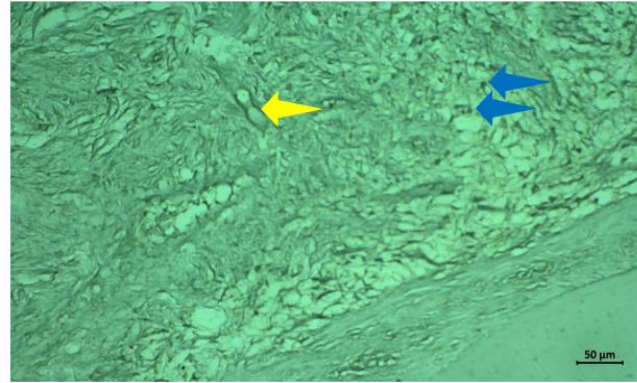


Resim 4.24.RC grubu 21.gün VEGF boyama örneği

VEGF ekspresyonu artmış endotel hücresi (sarı ok),
soliter inflammatuar hücreler (mavi oklar)

4.2.8.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 21.gün

21. güne ait kesitte daha belirgin bir bağ doku yapılanması dikkati çekmekteydi ve tek tük seyrek olarak dağılmış inflammatuar hücrelerin pozitif reaksiyonu tespit edildi. Damar çaplarının belli bir düzende olduğu ve yeniden organizasyon ile birlikte endotel hücrelerinde de VEGF ekspresyonunun pozitif olduğu görüldü.



Resim 4.25.MS grubu 21.gün VEGF boyama örneği

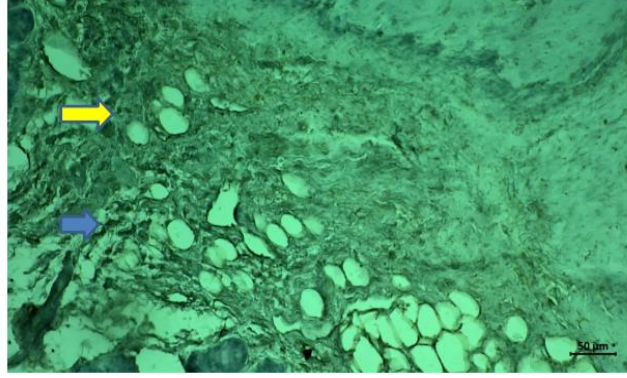
Dağınık inflammatuar hücreler (mavi oklar),
düzenli damar çapları (sarı ok)

4.2.9.Grupların 3.gün vimentin boyama bulguları

3.günde kurban edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.9.1.Grup 1 (kontrol) 3.gün

Bu gruba ait kesitlerde yaygın olarak görülen dejeneratif kollajen alanlarında pozitif vimentin ekspresyonu ve apoptotik fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu dikkat çekiciydi.

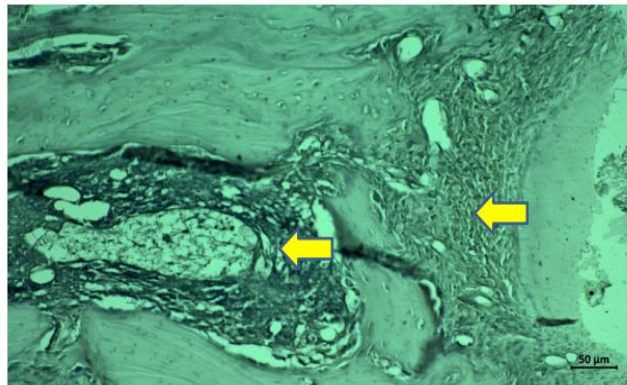


Resim 4.26.Kontrol grubu 3.gün Vimentin boyama örneği

Dejeneratif kollajen alanlarında pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok), apoptotik fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu (sarı ok)

4.2.9.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 3.gün

Bu gruba ait kesitlerde damar dilatasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte negatif vimentin ekspresyonu dikkat çekiciydi. Özellikle inflamatuvar olan bölgede reorganizasyonun başlamadığını söyleyebiliriz.

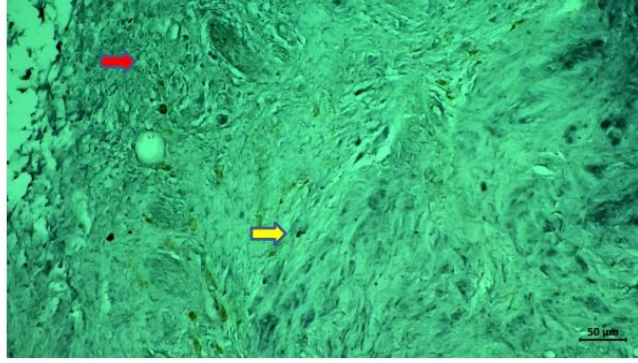


Resim 4.27.RC grubu 3.gün Vimentin boyama örneği

Negatif vimentin ekspresyonu (sarı oklar)

4.2.9.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 3.gün

Bu gruba ait kesitte yara iyileşme bölgelerinin bulunduğu yerlerde küçük topluluklar şeklinde kollajenize alanlar ve vimentin pozitifliği görüldü. İnflamatuar hücre topluluklarında ise negatif ekspresyon görüldü.



Resim 4.28.MS grubu 3.gün Vimentin boyama örneği

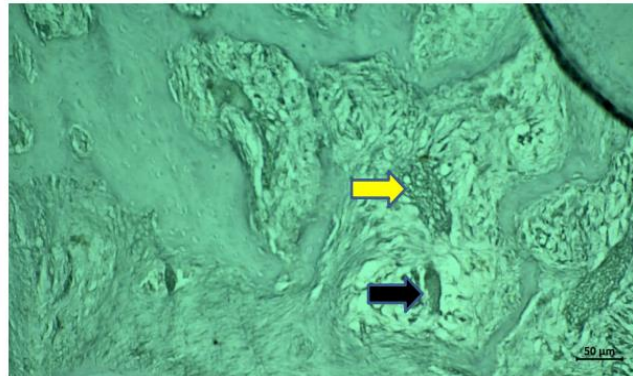
Kollajenize alanlarda vimentin pozitifliği (sarı ok), inflamatuvar hücrelerde negatif vimentin ekspresyonu (kırmızı ok)

4.2.10.Grupların 7.gün vimentin boyama bulguları

7.günde kurban edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.10.1.Grup 1 (kontrol) 3.gün

3.güne ait kesitlerde kollajenize yapıların ortada olduğu ve bu alanlarda vimentin ekspresyonunun artış gösterdiği görüldü. Damar çevresinde de pozitif vimentin ekspresyonu ve fibroblastlarda sayıca artış görüldü.

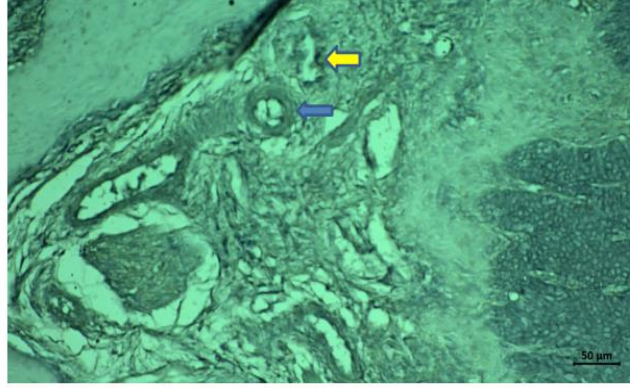


Resim 4.29.Kontrol grubu 7.gün Vimentin boyama örneği

Kollajenize alanlarda vimentin ekspresyonunun (sarı ok), damar çevresinde pozitif vimentin ekspresyonu (siyah ok)

4.2.10.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 7.gün

7.günde kan damarlarının bazal membranında vimentin pozitifliği izlendi. Bazı alanlarda kollajenize yapıların şekillenmeye başladığı ve inflamasyonun gerilediği görüldü. Bu bölgedeki fibroblast çekirdeklerinde vimentin pozitifliği görüldü.

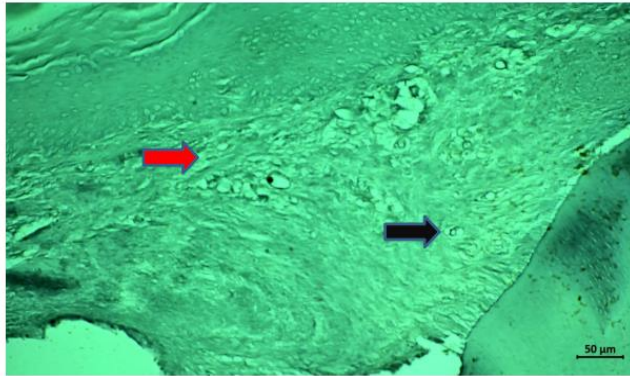


Resim 4.30.RC grubu 7.gün Vimentin boyama örneği

Damarda vimentin pozitifliği (mavi ok),
fibroblastlarda vimentin pozitifliği (sarı ok)

4.2.10.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 7.gün

7.günde daha belirgin kollajenize ve sıkılaştıran bağ doku alanlarının fibroblast hücrelerindeki vimentin ekspresyonunda artış (kırmızı ok),damar bazal membran çevresinde vimentin ekspresyonunda artış (siyah ok) görüldü.



Resim 4.31.MS grubu 7.gün Vimentin boyama örneği

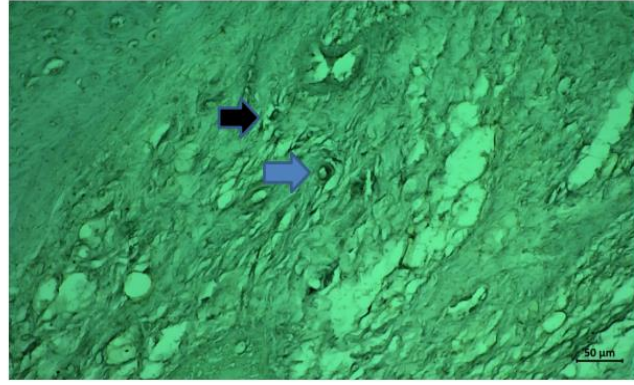
Fibroblastlarda artmış vimentin ekspresyonu (kırmızı ok),
damarda artmış vimentin ekspresyonu (siyah ok)

4.2.11.Grupların 14.gün vimentin boyama bulguları

14.günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.11.1.Grup 1 (kontrol) 14.gün

14.güne ait kesitlerde kollajenize yapılarda belirgin bir reorganizasyon dikkat çekmekle birlikte damar yapısının küçülmesi ve bazal membran yapısının belirginleşmesi ile birlikte vimentin ekspresyonunun pozitifliği dikkat çekiciydi. Fibroblastlarda belirgin vimentin ekspresyonunun olduğu ve bunun da kollajenize yapılarda reorganizasyon olduğuna işaret ettiği belirlendi.

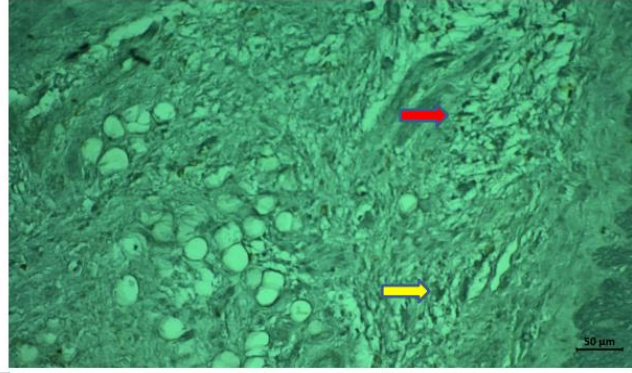


Resim 4.32.Kontrol grubu 14.gün Vimentin boyama örneği

Damarda artmış vimentin ekspresyonu (mavi ok),
fibroblastlarda artmış vimentin ekspresyonu (siyah ok)

4.2.11.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 14.gün

14.güne ait kesitte yağ hücrelerinin artışı ve bağ dokusunun yeniden organize olması ile birlikte kollajenize olan bölgelerde vimentin pozitifliği görüldü. Fibroblast çekirdeklerinde belirgin vimentin ekspresyonu dikkat çekiciydi.

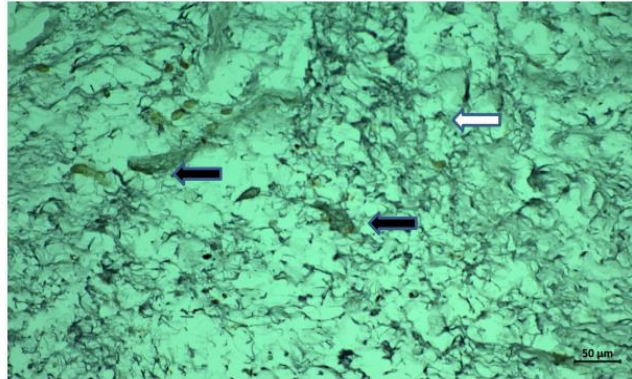


Resim 4.33.RC grubu 14.gün Vimentin boyama örneği

Kollajenize alanlarda vimentin pozitifliği (kırmızı ok),
fibroblastlarda vimentin ekspresyonu (sarı ok)

4.2.11.3.Grup 3 (*Mentha spiacata*) 14.gün

14.günde kollajenize yapıların belirginleşmeye başladığı ve daha genişleyen tablo çizmeye başladığı görüldü. Bu alanlarda fibroblast hücrelerde vimentin ekspresyonunun artış gösterdiği tespit edildi.



Resim 4.34.MS grubu 14.gün Vimentin boyama örneği

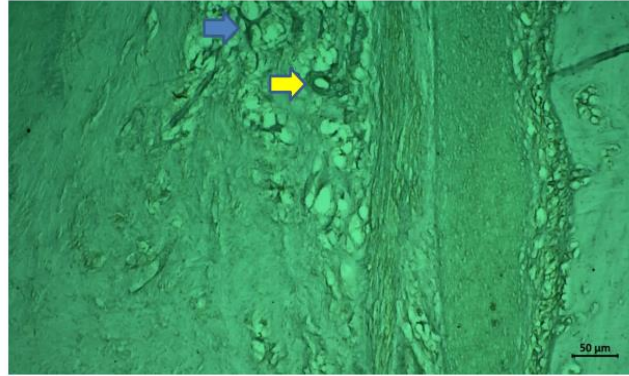
Kollajenize alanlarda vimentin pozitifliği (siyah ok),
fibroblastlarda artmış vimentin ekspresyonu (beyaz ok)

4.2.12.Grupların 21.gün vimentin boyama bulguları

21.günde kurban edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde;

4.2.12.1.Grup 1 (kontrol) 21.gün

21.günde kollajenize demet yapılarının ortaya çıkmaya başladığı ve vimentin ekspresyonunun pozitiflik arz ettiği görüldü. Damar çevresinde bazal membranda ve fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu görüldü.

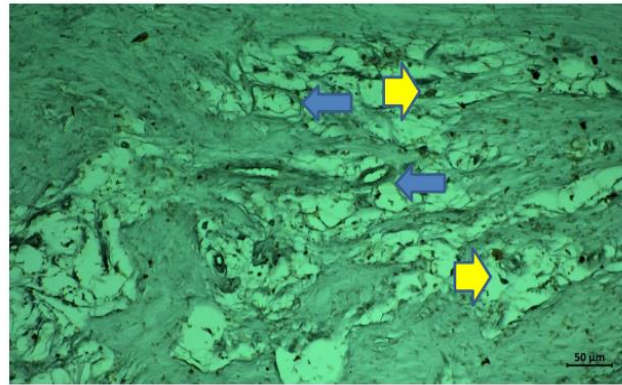


Resim 4.35.Kontrol grubu 21.gün Vimentin boyama örneği

Kollajenize alanlarda vimentin ekspresyonu (mavi ok), damar bazal membranda vimentin ekspresyonu (sarı ok)

4.2.12.2.Grup 2 (*Rhus coriaria*) 21.gün

21.günde bu gruba ait kesitlerde dikkat çeken özelliklerden bir tanesi damar endotel hücrelerinin bazal membranında ve fibroblast hücre çekirdeklerindeki vimentin ekspresyonunun pozitif olmasıydı.

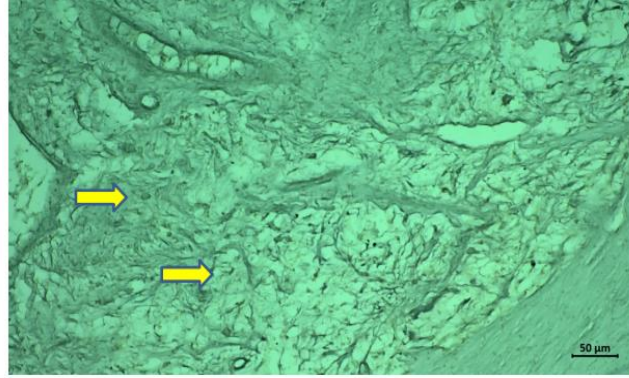


Resim 4.36.RC grubu 21.gün Vimentin boyama örneği

Damar bazal membranında vimentin ekspresyonu (mavi oklar), fibroblast çekirdeklerinde vimentin ekspresyonu (sarı ok)

4.2.12.3.Grup 3 (*Mentha spicata*) 21.gün

21.güne ait kesitlerde; kollajenize yapıların demet oluşturmaları ve reorganizasyonunun artmaya başlaması ile birlikte fibroblast hücrelerinde yaygın ve artış gösteren vimentin pozitifliği dikkat çekiciydi.



Resim 4.37.MS grubu 21.gün Vimentin boyama örneği

Fibroblast hücrelerinde artmış vimentin ekspresyonu (sarı oklar)

4.2.13.Histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi

Histopatolojik inceleme için kullanılan skalada vaskülarizasyon, PMN hücre sayısı, kollajen dejenerasyonu, fibrozis ve VEGF ile vimentin parametreleri bulguların şiddetine göre 1, 2, 3 ve 4 olacak şekilde skorlandı ve belirtilen skarlama sistemine göre yapılan histopatolojik incelemenin istatistiksel analiz sonuçlarına yapılan değerlendirmede;

Vaskülarizasyon

Grup içi ve gruplar arası üçlü karşılaştırmada vaskülarizasyon 3.günde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); 7, 14 ve 21.günlerde vaskülarizasyon derecesinde gruplar arasında anlamlı olarak fark bulundu.

Tablo 4.1.Vaskülarizasyon değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması

	Grup1	Grup2	Grup3	Gruplar arası
Zamanlar	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P

3.gün	4 (4 -4)	4 (3 -4)	3 (3 -4)	0,247
7.gün	4 (3 -4)	3 (2 -4)	2 (1 -2)	0,011*
14.gün	3 (2 -3)	3 (2 -3)	1 (1 -2)	0,005*
21.gün	2 (2 -3)	2 (2 -2)	1 (1 -1)	0,001*
Grup içi	P=0,004*	P=0,027*	P=0,001*	

Gruplar arası ikili karşılaştırmada vaskülarizasyonda 3.günde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$); 7, 14 ve 21.günlerde ise grup1 ve grup2'nin vaskülarizasyon miktarları arasında anlamlı fark bulunmazken, grup3 diğer gruplardan anlamlı olarak az vaskülarizasyon gösterdi.

Tablo 4.2. Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

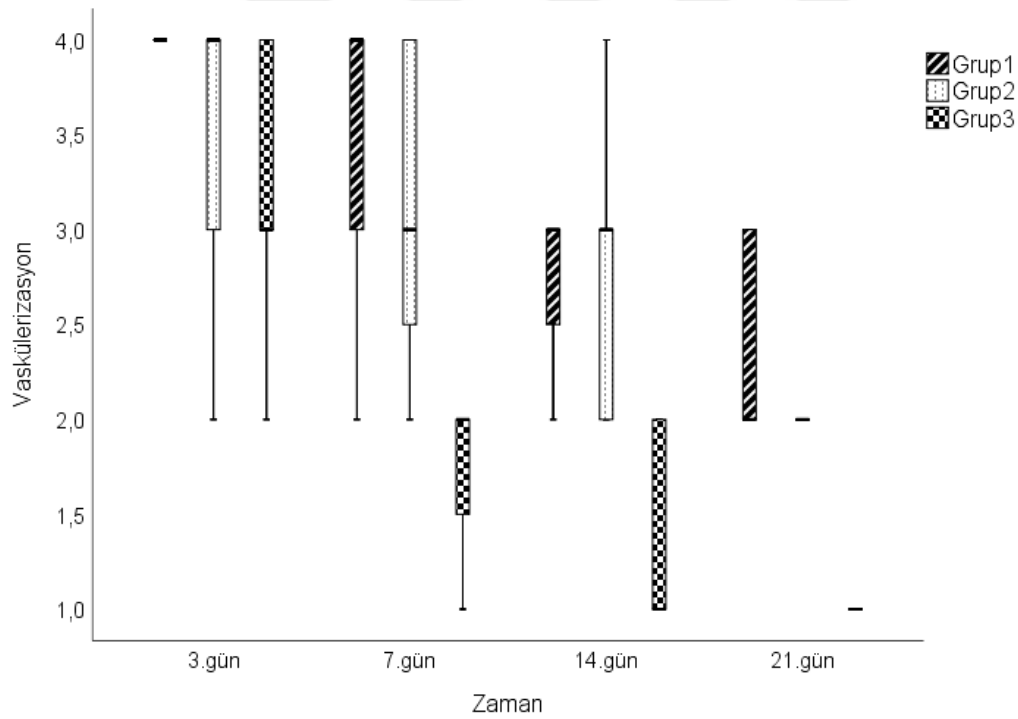
Zaman	Gruplar	P
7.gün	Grup3-Grup2	0,022
	Grup3-Grup1	0,005
	Grup2-Grup1	0,589
14.gün	Grup3-Grup2	0,008
	Grup3-Grup1	0,003
	Grup2-Grup1	0,734
21.gün	Grup3-Grup2	0,006
	Grup3-Grup1	0,001
	Grup2-Grup1	0,478

Grup içi karşılaştırmada grup1 ve grup2'de 3. ve 7.günlerde vaskülarizasyon 21.güne kıyasla anlamlı olarak fazla iken; grup2'nin kontrol grubuna (grup1) paralel olarak 3. ve 14.günler arasında vaskülarizasyonda anlamlı azalma gösterdiği bulundu. Grup3'te de 3.gün ile 21.günler arasında vaskülarizasyonda anlamlı olarak azalma tespit edildi.

Tablo 4. 3. Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
-------------	-----------------	----------

Grup1	21.gün-14.gün	0,341
	21.gün-7.gün	0,019
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,166
	14.gün-3.gün	0,016
	7.gün-3.gün	0,307
Grup2	21.gün-14.gün	0,187
	21.gün-7.gün	0,026
	21.gün-3.gün	0,004
	14.gün-7.gün	0,367
	14.gün-3.gün	0,127
	7.gün-3.gün	0,532
Grup3	21.gün-14.gün	0,468
	21.gün-7.gün	0,094
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,342
	14.gün-3.gün	0,002
	7.gün-3.gün	0,027



Şekil 4. 1.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı vaskülarizasyon düzeyleri

PMN

Grup içi ve gruplar arası üçlü karşılaştırmada PMN hücre sayısı açısından 3.günde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); 7, 14 ve 21.günlerde gruplar arasında PMN hücre sayısı anlamlı olarak farklı bulundu.

Tablo 4. 4.PMN değerlerinin grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup1	Grup2	Grup3	Gruplar arası
Zamanlar	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P
3.gün	4 (3 -4)	4 (3 -4)	3 (3 -4)	0,213
7.gün	4 (3 -4)	3 (3 -3)	2 (1 -3)	0,005*
14.gün	3 (2 -3)	2 (2 -3)	1 (1 -2)	0,007*
21.gün	2 (2 -3)	2 (2 -2)	1 (1 -1)	0,001*
Grup içi	P=0,002*	P=0,001*	P=0,001*	

Gruplar arası ikili karşılaştırmada, PMN hücre sayısı 3.günde gruplar arasında anlamlı fark göstermezken ($p>0,05$); 7, 14 ve 21.günlerde grup3 anlamlı olarak grup1'den daha az PMN hücre sayısı pozitifliği sergiledi. Aynı şekilde 14. ve 21.günlerde grup3'te gözlenen PMN hücre sayısı grup2'den anlamlı olarak az bulundu.

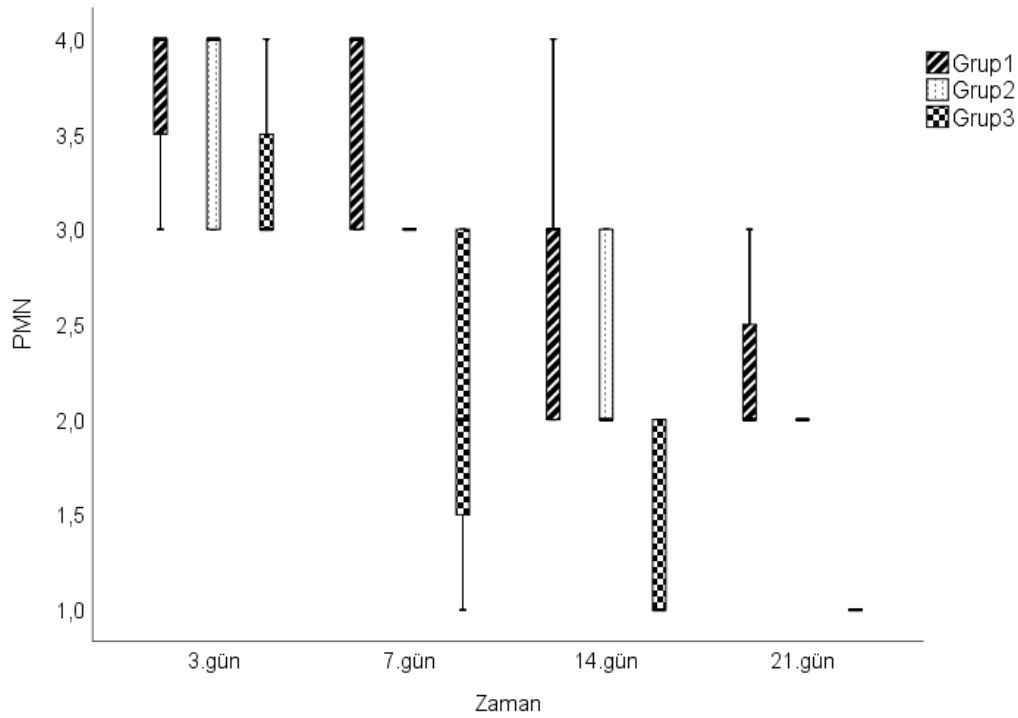
Tablo 4. 5.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Zaman	Gruplar	P
7.gün	Grup3-Grup2	0,187
	Grup3-Grup1	0,001
	Grup2-Grup1	0,058
14.gün	Grup3-Grup2	0,016
	Grup3-Grup1	0,003
	Grup2-Grup1	0,594
21.gün	Grup3-Grup2	0,004
	Grup3-Grup1	0,001
	Grup2-Grup1	0,465

Grup içi karşılaştırmada tüm gruplarda 3. ve 7.günlerde saptanan PMN sayısı 21.güne kıyasla anlamlı olarak fazla iken; yine tüm gruplarda 3.gün saptanan PMN sayısı 14.güne göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Grup1'de ise 7.günden 14.güne PMN hücre sayısında anlamlı azalma gözlemlendi.

Tablo 4. 6.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,334
	21.gün-7.gün	0,003
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,049
	14.gün-3.gün	0,021
	7.gün-3.gün	0,730
Grup2	21.gün-14.gün	0,316
	21.gün-7.gün	0,027
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,225
	14.gün-3.gün	0,005
	7.gün-3.gün	0,109
Grup3	21.gün-14.gün	0,322
	21.gün-7.gün	0,020
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,181
	14.gün-3.gün	0,003
	7.gün-3.gün	0,099



Şekil 4. 2.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı PMN hücre düzeyleri

Kollajen dejenerasyonu

Grup içi ve gruplar arası üçlü karşılaştırmada 3.günde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); 7, 14 ve 21. günlerde gruplar arasında kollajen dejenerasyonu anlamlı olarak farklı bulundu.

Tablo 4. 7.Kollajen dejenerasyonu değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması

	Grup1	Grup2	Grup3	Gruplar arası
Zamanlar	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P
3.gün	4 (3 -4)	3 (2 -4)	3 (2 -4)	0,494
7.gün	3 (3 -4)	3 (3 -3)	1 (1 -3)	0,013*
14.gün	3 (2 -3)	3 (2 -3)	1 (1 -2)	0,002*
21.gün	2 (2 -3)	2 (1 -2)	1 (1 -1)	0,006*
Grup içi	P=0,096	P=0,014*	P=0,010*	

Kollajen dejenerasyonu değerlerinde gruplar arasında ikili karşılaştırma yapılırken; 3.günde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup3, 7. ve 14.günlerde anlamlı olarak grup1 ve grup2'den daha az kollajen dejenerasyonu sergilerken; 21.günde de grup3'te grup1'e kıyasla daha az kollajen dejenerasyonu olduğu görüldü.

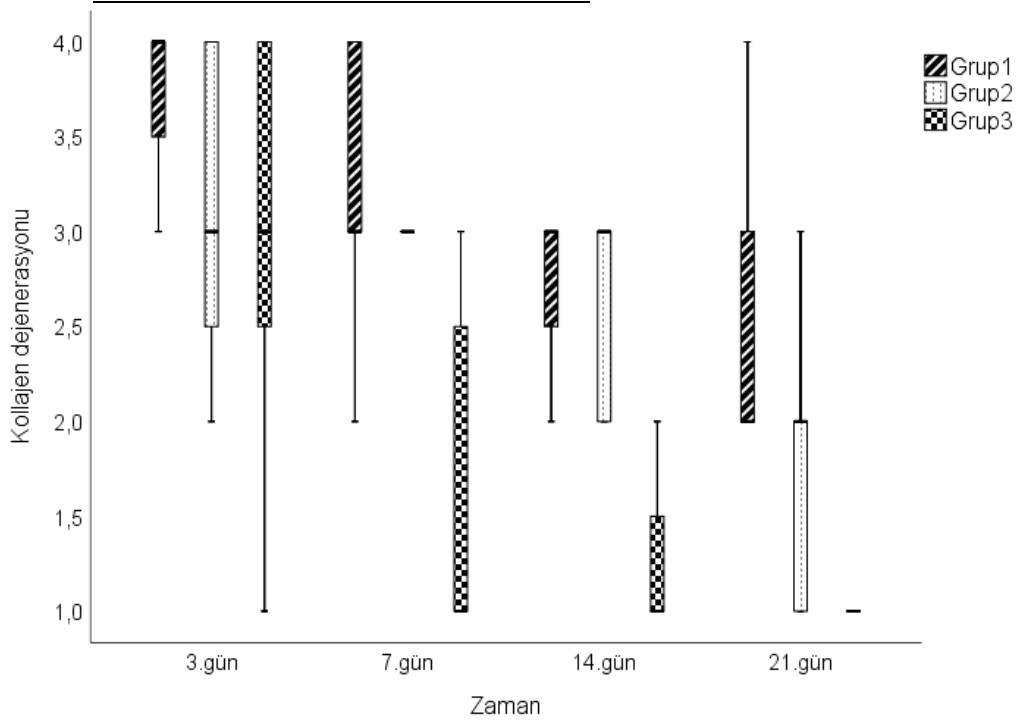
Tablo 4. 8.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Zaman	Gruplar	P
7.gün	Grup3-Grup2	0,031
	Grup3-Grup1	0,005
	Grup2-Grup1	0,520
14.gün	Grup3-Grup2	0,006
	Grup3-Grup1	0,001
	Grup2-Grup1	0,585
21.gün	Grup3-Grup2	0,151
	Grup3-Grup1	0,001
	Grup2-Grup1	0,075

Grup içi karşılaştırmada grup1'de kollajen dejenerasyonu açısından günler arasında anlamlı fark bulunmazken; grup2'de 3. ve 7.günlerde 21.güne kıyasla anlamlı olarak daha fazla kollajen dejenerasyonu görüldü. Grup3'te de 3.günde dejenerasyon diğer günlere kıyasla anlamlı olarak fazla bulundu.

Tablo 4. 9.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup2	21.gün-14.gün	0,087
	21.gün-7.gün	0,007
	21.gün-3.gün	0,004
	14.gün-7.gün	0,317
	14.gün-3.gün	0,233
	7.gün-3.gün	0,849
Grup3	21.gün-14.gün	0,704
	21.gün-7.gün	0,277
	21.gün-3.gün	0,002
	14.gün-7.gün	0,480
	14.gün-3.gün	0,007
	7.gün-3.gün	0,044



Şekil 4. 3.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı kollajen dejenerasyonu düzeyleri

Fibrozis

Grup içi ve gruplar arası üçlü karşılaştırmada 3.günde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); 7, 14 ve 21. günlerde gruplar arasında anlamlı olarak fibrozis farkı bulundu.

Tablo 4. 10.Fibrozis değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması

	Grup1	Grup2	Grup3	Gruplar arası
Zamanlar	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P

3.gün	4 (3 -4)	4 (3 -4)	3 (2 -4)	0,716
7.gün	3 (3 -4)	3 (3 -4)	2 (1 -2)	0,008*
14.gün	3 (2 -3)	3 (2 -3)	1 (1 -2)	0,003*
21.gün	2 (2 -3)	2 (2 -3)	1 (1 -1)	0,003*
Grup içi	P=0,026*	P=0,026*	P=0,002*	

Gruplar arası ikili karşılaştırmada 3.günde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). 7, 14 ve 21. günlerde grup1 ve grup2 arasında anlamlı fark bulunmazken, aynı günlerde grup3 diğer gruplardan anlamlı olarak daha az fibrozis sergiledi.

Tablo 4. 11.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

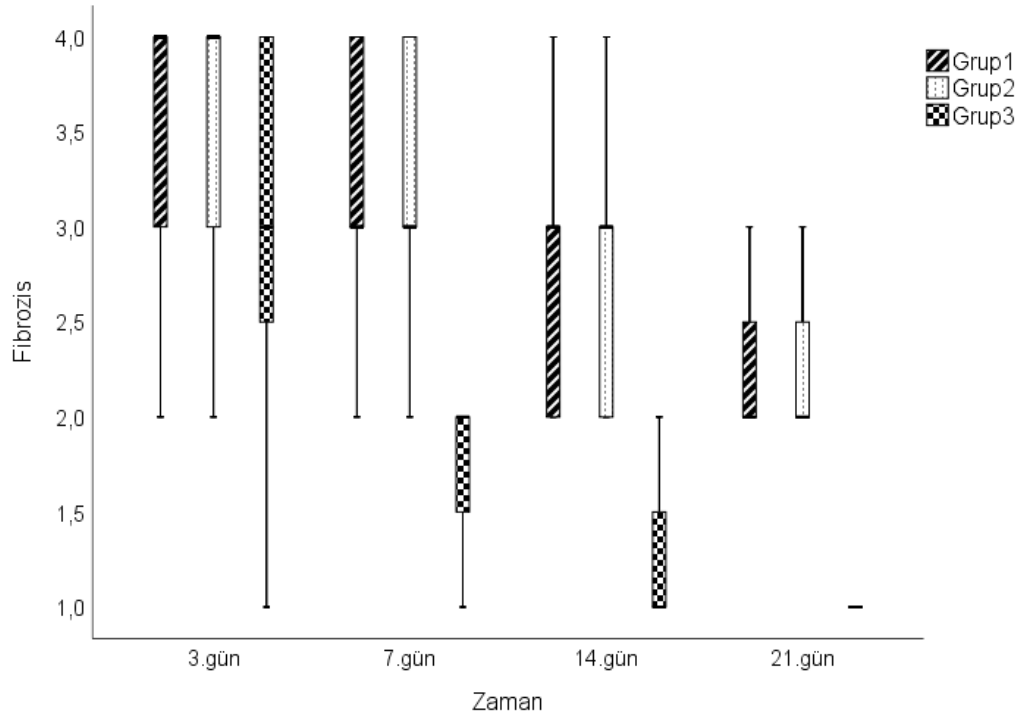
Zaman	Gruplar	P
7.gün	Grup3-Grup1	0,007
	Grup3-Grup2	0,007
	Grup1-Grup2	1,000
14.gün	Grup3-Grup1	0,004
	Grup3-Grup2	0,004
	Grup1-Grup2	1,000
21.gün	Grup3-Grup1	0,003
	Grup3-Grup2	0,003
	Grup1-Grup2	1,000

Grup içi karşılaştırmada fibrozis açısından, tüm gruplar 3. ve 7.günlerde 21.güne kıyasla anlamlı olarak fazla fibrozis sergiliyorken; grup3'te 3.güne kıyasla 14.günde anlamlı olarak azalmış fibrozis tespit edildi.

Tablo 4. 12.Gruplar içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,258
	21.gün-7.gün	0,016
	21.gün-3.gün	0,007
	14.gün-7.gün	0,205
	14.gün-3.gün	0,115
	7.gün-3.gün	0,758
Grup2	21.gün-14.gün	0,258
	21.gün-7.gün	0,016

	21.gün-3.gün	0,007
	14.gün-7.gün	0,205
	14.gün-3.gün	0,115
	7.gün-3.gün	0,758
Grup3	21.gün-14.gün	0,432
	21.gün-7.gün	0,032
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,175
	14.gün-3.gün	0,005
	7.gün-3.gün	0,154



Şekil 4. 4.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı fibrozis düzeyleri

VEGF

VEGF için yapılan grup içi ve gruplar arası üçlü istatistiksel karşılaştırmada, tüm gruplarda hem grup içinde hem de gruplar arası anlamlı fark bulundu.

Tablo 4. 13.VEGF değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması

	Grup1	Grup2	Grup3	Gruplar arası
Zamanlar	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P
3.gün	4 (3 -4)	3 (3 -3)	3 (3 -3)	0,009*
7.gün	3 (3 -4)	3 (3 -4)	3 (3 -4)	0,882
14.gün	3 (2 -3)	4 (3 -4)	4 (3 -4)	0,030*
21.gün	2 (2 -3)	4 (4 -4)	4 (4 -4)	0,001*
Grup içi	P=0,011*	P=0,011*	P=0,025*	

Gruplar arası ikili karşılaştırmada VEGF pozitif boyanan hücre sayısına bakılarak yapılan analiz sonuçlarına göre 7.günde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); 3.günde grup1'in, grup2 ve grup3'e göre anlamlı olarak fazla pozitif hücreye sahip olduğu bulundu. 14. ve 21.günlerde ise grup2 ve grup3, grup1'den anlamlı olarak daha fazla VEGF pozitif boyanan hücre sergiledi.

Tablo 4. 14.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

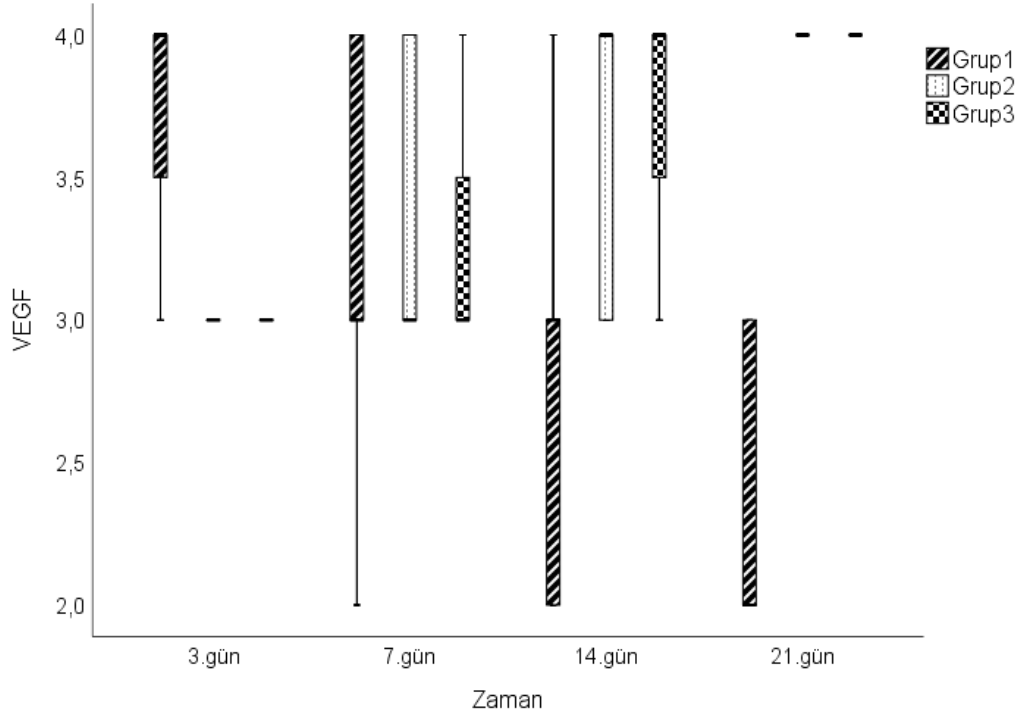
Zaman	Gruplar	P
3.gün	Grup2-Grup3	0,361
	Grup2-Grup1	0,003
	Grup3-Grup1	0,037
14.gün	Grup2-Grup3	0,672
	Grup1-Grup2	0,040
	Grup1-Grup3	0,013
21.gün	Grup2-Grup3	1,000
	Grup1-Grup2	0,001
	Grup1-Grup3	0,001

Grup içi karşılaştırmada VEGF açısından grup1'de 3. ve 7.günler 21.güne kıyasla anlamlı olarak fazla VEGF pozitif hücre tespit edildi. Grup2'de 3.günde 14.ve 21.günlere kıyasla anlamlı olarak az VEGF pozitif hücre olduğu görüldü. Grup3'te 3.güne kıyasla, 14. ve 21.günlerde; 7.güne de kıyasla 21.günde anlamlı olarak fazla VEGF pozitifliği görüldü.

Tablo 4. 15.Gruplar içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,500
	21.gün-7.gün	0,043
	21.gün-3.gün	0,002
	14.gün-7.gün	0,178
	14.gün-3.gün	0,018
	7.gün-3.gün	0,308
Grup2	3.gün-7.gün	0,077
	3.gün-14.gün	0,023
	3.gün-21.gün	0,001
	7.gün-14.gün	0,619
	7.gün-21.gün	0,135
	14.gün-21.gün	0,319

Grup3	3.gün-7.gün	0,600
	3.gün-14.gün	0,036
	3.gün-21.gün	0,009
	7.gün-14.gün	0,115
	7.gün-21.gün	0,036
	14.gün-21.gün	0,600



Şekil 4. 5.Gruplarda günlere göre VEGF düzeyleri

Vimentin

Grup içi ve gruplar arası üçlü karşılaştırmada vimentin değerlendirmesinde 3, 7, 14 ve 21. günlerde tüm gruplar arasında grup içinde arasında anlamlı fark sergilendi.

Tablo 4. 16.Vimentin değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması

	Grup1	Grup2	Grup3	Gruplar arası
Zamanlar	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P
3.gün	4 (4 -4)	4 (4 -4)	3 (2 -3)	0,006*
7.gün	4 (3 -4)	3 (3 -4)	3 (2 -3)	0,039*
14.gün	3 (2 -3)	3 (2 -3)	2 (2 -2)	0,067
21.gün	2 (2 -3)	2 (2 -2)	1 (1 -2)	0,004*
Grup içi	P=0,002*	P=0,001*	P=0,002*	

Gruplara arası ikili karşılaştırmada vimentin pozitif boyanan hücre sayısına bakılarak yapılan analiz sonuçlarına göre 14.günde gruplar arasında anlamlı fark

bulunmazken ($p>0,05$); 3, 7 ve 21. günlerde grup3'in, grup1 ve grup2'ye göre anlamlı olarak az pozitif hücreye sahip olduğu bulundu.

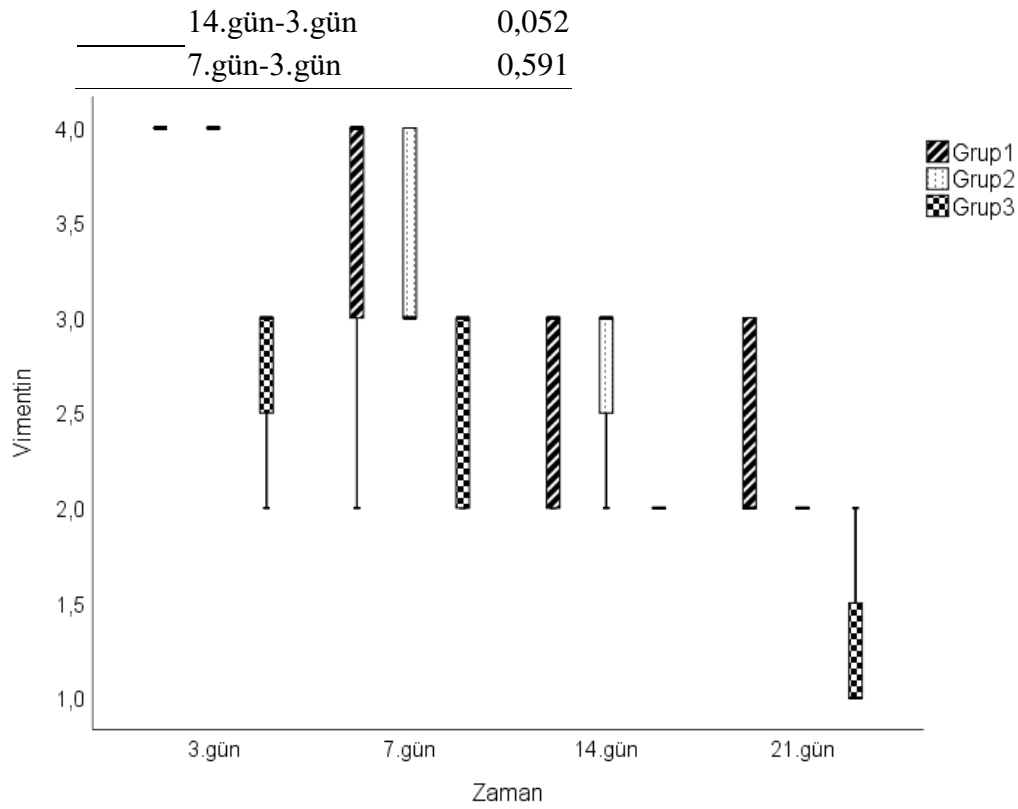
Tablo 4. 17.Gruplar arası karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Zaman	Gruplar	P
3.gün	Grup3-Grup1	0,005
	Grup3-Grup2	0,005
	Grup1-Grup2	1,000
7.gün	Grup3-Grup1	0,025
	Grup3-Grup2	0,030
	Grup2-Grup1	0,944
21.gün	Grup3-Grup1	0,001
	Grup3-Grup2	0,015
	Grup2-Grup1	0,440

Yapılan grup içi karşılaştırmada vimentin pozitifliği açısından tüm gruplarda 3. ve 7.günler, 21.güne kıyasla anlamlı olarak fazla vimentin pozitif hücre görüldü. Grup 1'de 7.gün 14'e kıyasla anlamlı olarak fazla vimentin pozitif hücre olduğu görüldü. Grup 2'de 3.güne kıyasla 14.günde anlamlı olarak az olduğu görüldü.

Tablo 4. 18.Grup içi karşılaştırmalar için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,756
	21.gün-7.gün	0,021
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,045
	14.gün-3.gün	0,003
	7.gün-3.gün	0,317
Grup2	21.gün-14.gün	0,189
	21.gün-7.gün	0,003
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,090
	14.gün-3.gün	0,006
	7.gün-3.gün	0,300
Grup3	21.gün-14.gün	0,107
	21.gün-7.gün	0,003
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,161



Şekil 4. 6.Gruplarda günlere göre karşılaştırmalı vimentin düzeyleri

4.3.Mikrobiyolojik deney bulguları

Kloroben gargara ile RC ve MS ekstre solüsyonlarının, 2 oral bakteri üzerindeki etkisini gösteren ilgili plakalardaki bölgelerin boyut ölçümlerinin istatistiksel analiz sonuçları ve karşılaştırmaları ise Tablo 4.19 ve Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 19.RC ve MS nin 2 bakteri üzerindeki etkinlik değerlerinin gruplar içinde ve arasında karşılaştırılması

	Kloroben	Mentha Spicata	Rhus Coriaria	P
	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	
Aggregatibacter	1,5[1,4-1,6]	0[0-0]	0[0-0,1]	0,035*
Actinomycetemcomitans				
Streptococcus Mitis	1,7[1,6-1,8]	0,1[0-0,1]	0,4[0,3-0,5]	0,027*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal Wallis testi

Gruplar arası karşılaştırmada, antibakteriyel etki açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir.

Tablo 4. 20.Dunn çoklu karşılaştırma testi

Bakteri	Bitki	P
Aggregatibacter Actinomycetemcomitans	Mentha Spicata-Rhus Coriaria	0,624
	Mentha Spicata-Kloroben	0,014
	Rhus Coriaria-Kloroben	0,050
Streptococcus Mitis	Mentha Spicata-Rhus Coriaria	0,178
	Mentha Spicata-Kloroben	0,007
	Rhus Coriaria-Kloroben	0,178

Çoklu karşılaştırma testinde RC, kontrol grubuna göre A.a üzerinde anlamlı olarak az antibakteriyel etki göstermişken; S.mitis üzerindeki etkinlik açısından kontrol grubuyla aralarında fark yoktur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS'nin her iki bakteri üzerinde de anlamlı bir antibakteriyel etkisi görülmemiştir.

5.TARTIŞMA

Yara, vücuttaki herhangi bir dokuda meydana gelen ve vücut yapılarının devamlılığında kesintiye neden olan fiziksel bir hasar iken yaranın iyileşme süreci bu etkiye verilen normal biyolojik bir tepkidir (142). Bu tepki; hücre dışı matris molekülleri, çözünür araçlar, çeşitli yerleşik hücreler ve infiltrate lökosit alt tiplerinin karmaşık etkileşimlerini içeren oldukça dinamik bir süreçtir (51). Yara iyileşmesi, sürekli, örtüşen ve kesin olarak programlanmış dört aşamadan oluşur ve her aşamadaki olaylar kesin ve düzenli bir şekilde gerçekleşmelidir. İşlemdeki kesintiler, anormallikler veya uzama, yara iyileşmesinin gecikmesine veya iyileşmeyen kronik bir yaraya neden olabilir (54).

Oral anatomiye düzeltmeye yönelik cerrahi yaklaşımlar arasından; dişeti ve peri-implant yumuşak doku defektlerini yeniden yapılandırmak için kullanılan periodontal plastik cerrahi teknikleri genellikle ya bir bağ dokusu grefti (CTG) ya da serbest dişeti grefti (FGG) gerektirir (143). Bu teknikler gerçekleştirilirken donör bölge, bukkal, gingival ve alveolar mukozanın yanı sıra sert damağın mukoperiostunu içerebilir (144). Otojen dişeti greftlerinin neden olabileceği büyük boyutlu defektlerde hasarlı donör bölgelerini korumak ve yara iyileşme sürecine yardımcı olmak için pansuman malzemeleri kullanılır. Amaçlanan hızlı yara iyileşmesi, hastaların enfeksiyon ve rahatsızlık olasılığını da azaltabilir (145). Çünkü ağız içi yaralar çoğunlukla iyileşme sürecini zorlaştıran oral bakteriyel saldırılara karşı hassastır. Bakteriyel kontaminasyon inflamasyonu indükleyebilir, anjiyogenezi inhibe edebilir ve doku hasarına yol açan proteolitik enzimler salgılayarak yara iyileşmesini bozabilir (146). Sağlık bakım pratisyenlerinin bir yaradaki bakteri yükünün enfeksiyona neden olup olmadığını belirleyen tanı testleri henüz olmadığından dolayı, bakteri inokulumunu konak savunması tarafından yönetilebilecek seviyelere indirmek için tüm yaraların bir tür temizlikten geçmesi gerektiğine inanılmaktadır (147). Bu amaçla yapılacak ideal topikal tedavi, yara iyileşme süreci için hayati önem taşıyan hücresel aktiviteleri olumsuz etkilemeden bakteriyel kontaminasyonun periyodik olarak azaltılmasını ve çözünür kalıntıların uzaklaştırılmasını içerir (147). Bu nedenlere dayanarak bakteri kontaminasyonunu azaltarak ve yara iyileşmesini hızlandırarak daha iyi yara bakımı sağlayan yeni materyallerin elde edilmesi önemli bir talep olarak görülmüştür (77). Süregelen yıllar boyunca, deneysel hayvan modellerinde yara iyileşmesi sürecindeki rollerini tanımlamak için çeşitli ajanlar test edilmiştir. Bu sayede yara iyileşmesinin temel

bilimindeki ve klinik uygulamasındaki ilerlemeler, yara yönetimine yaklaşımımızı sürekli olarak değiştiren çok sayıda yeni terapi, ürün ve modalitelere (semptomları iyileştiren veya kötüleştiren faktör) yol açmıştır (33).Yeni ilaçlar elde etmek veya geliştirmek amacıyla; geleneksel şifalı bitkilerin alternatif tedaviler veya potansiyel kaynaklar olarak kullanımlarını ve etkinliğini anlamak için, bitkiler üzerinde çalışmak ve analiz etmek önemlidir.

Bitkisel ilaçlar arasında otlar, bitkisel maddeler, bitkisel müstahzarlar ve aktif bir bileşen, bitki parçaları veya diğer bitki materyalleri veya kombinasyonları içeren bitkisel ürünler sayılabilir (148). Halk arasında bitkisel ilaçların doğal ve güvenli olduğuna dair inanç, daha doğal bir yaşam tarzı benimseme arzusu, medikal ilaçların olumsuz etkilerinin sebep olduğu endişe ve bu ilaçların kronik durumların tedavisindeki hayal kırıklığına, maliyet yüksekliği de eklenince (149), geleneksel tedavi yöntemlerinin yanı sıra bitkisel ajanlar son yıllarda ağız bakım ürünlerine yoğun bir şekilde girmiştir. Bu çalışmada daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, *Rhus coriaria* ve *Mentha spicata* bitki özütlerinin topikal uygulanmasının yara iyileşmesi üzerindeki etkinliği değerlendirilmesi amaçlandı.

Ahmad ve ark RC özütünün yara iyileşmesindeki aktivitesini, Wistar sıçanlarında indüklenen mide ülseri üzerinde araştırdılar. Bu modelde her biri 6 denekten oluşan 8 grup oluşturuldu. Farklı dozlarda ekstreler ile oral olarak tedavi edilen deneklerin mideleri vücuttan çıkarıldı ve ülserasyon açısından incelendi. Çalışmada yapılan histolojik inceleme sonucu RC Linn özütünün önemli bir ülser önleyici aktivite sergilediğini gösterdi (150). Sıçanlarda RC özütünün yara iyileşmesi üzerindeki potansiyeli etkisini değerlendirmeyi amaçlayan Amin ve ark tarafından yapılan araştırmada, sıçanların ense kısmından 2 cm çapında yuvarlak üniform bir yara alanı oluşturuldu RC'nin farklı doz ve formları topikal olarak uygulandı. Her hayvanın yara kapanma alanı, yaranın ameliyattan sonraki 0, 7 ve 14. günlerde izlenmesiyle değerlendirildi. RC jel ile büyük ölçüde sarılmış yaraların, ciddi dermal iyileşme belirtileri gösterdiğini; bu nedenle, RC'nin yara iyileşmesini hızlandırmada potansiyel olarak yararlı olduğu, ancak bunun kesin mekanizmalarını göstermek için ek araştırmalara ihtiyaç olduğu çalışmacılarca vurgulandı (151). Gabr ve ark'nın 50 sıçan üzerinde yaptıkları deneysel araştırmada; her farenin sırtında 2 cm çapında dairesel yara alanı oluşturuldu ve sulu RC özütünün potansiyel yara iyileştirme aktivitesine bakıldı. Sonuç olarak, RC özütünün antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan aktivitesinin, minimal yan etkilerle birçok mikrobiyal enfeksiyona karşı

yeni ilaçların formülasyonu için bir hedef olarak önemini ortaya koyduğu ve yara iyileşmesini hızlandırmada iyi bir potansiyel rol oynayabileceği gösterildi (152).

Direito ve ark yara iyileşmesindeki etkisini değerlendirmek için nane özütü (MS ekstresi) kullanarak yaptıkları çalışmada, TNBS ile indüklenen kolit modelinden sıçanlar kullanıldı. Sonuç olarak ekstrenin uygulanması, histolojik belirteçleri zayıflatması ile birlikte, kolon hasarının ve iltihaplanmanın azalmasına yol açtı. Çalışmacılar bu bulgulara dayanarak, nane özütünün akut ve kronik anti-inflamatuar aktivite sergilediğini ve kanser hücrelerinin göçünü engelleyebildiğini düşündü (137). Arumugam ve ark pençelerinde akut ve kronik inflamasyon oluşturdıkları 48 adet sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada MS'nin etanollü ekstraktının dört çözücü fraksiyonunun etkisini farklı zaman periyotlarında (0.5, 1, 2, 4, 8, 16 ve 24 saat) sıçanların artan pençe hacmi (cm olarak) ile ölçtüler. Çalışmacılar deney sonunda, MS'nin yapraklarından elde edilen etanol ekstresinin antioksidan aktivite yoluyla kronik inflamasyonu azalttığını gösterdiler (153).

Cerrahi yara modeli, insanlarda periodontal ve rejeneratif cerrahi sırasında gerçekleştirilen rutin bir prosedürü taklit ettiği için seçildi. Araştırmada benimsenen palatal yara modeli, lezyon genişliği (dairesel şekil) ve derinliği (mukoperiostun çıkarılması ve palatal kemiğinin açığa çıkması) dikkate alınarak basit standardizasyon tekniğine dayandırıldı. Birçok pilot çalışmaya dayanarak (11,154,155). 4 mm'lik dairesel eksizyon seçimi yapıldı. Mukoperiostal numuneler künt diseksiyonla çıkarılıp, ikincil iyileşme için bırakılan dairesel bir çıplak kemik alanı ortaya çıkarıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken, 2 çalışma grubuna sırasıyla *RC* ekstresi ve *MS* ekstresi solüsyonları 30 sn süreyle günlük topikal olarak uygulandı (3). Uygulama dozu seçilirken daha önce çalışmalar incelendi. Abbas ve ark çalışmalarında antioksidan etkilerini değerlendirmek için 200 mg/kg sumak özütünü oral olarak kullanılmışlardır. Antidiyabetik etki değerlendirilmesi için başka bir çalışmada oral olarak 200 ve 400 mg/kg sumak ekstresi kullanılmıştır. Chakraborty ve ark. yaptıkları çalışmada hayvanların günlük tükettikleri içme suyuna eklenen sumak ekstresini ortalama miktarının hayvan başına 0.02 g/kg olarak belirlemişlerdir (122). Yine oral yoldan kullanılmak üzere Doğan ve ark. sırasıyla 250, 500 ve 1000 mg/kg sumak özütlerini denemişlerdir (156). Deneklerin sakrifiye edileceği günler 3, 7, 14 ve 21. günler olarak belirlenmiştir (3,157). Deneklerin sakrifiye edileceği günler bilimsel açıdan kesinlik taşıyor olsa da yara iyileşmesi sürecinde temel olduğu düşünülen günler seçilmiştir. Yaralanmadan sonraki 3 ila 4. günler vasküler ve inflamatuvar bileşenlerle

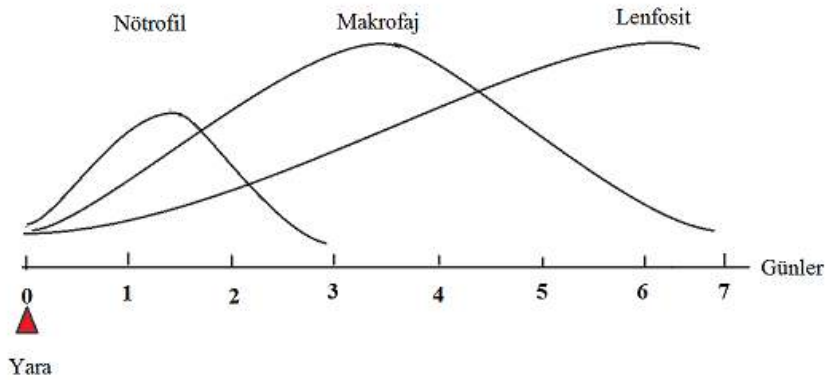
karakterizedir. Bu süre boyunca, inflamatuvar hücreler ve fibrin dışarı atılır ve bu sayede iyileşen yaraya geçici stabilite kazandırır. Sonraki 10 ila 14 gün içinde meydana gelen proliferatif faz, fibroblastların proliferasyonu ve müteakip kollajen sentezi tarafından domine edilir (158). 14.gün itibariyle yumuşak ve jelatin benzeri yapıda tip III kollajen, daha sıkı olan tip I kollajene dönüşür. Yaranın yaklaşık 6 hafta sonra başlangıçtaki gücünün % 95 ini kazanacağı önemli bir aşamanın başlangıcıdır bu (159). Yara iyileşmesinin son aşaması olan yeniden şekillenme aşaması 6 ila 12 ay veya daha uzun bir süre içinde gerçekleşir. Bu süre zarfında, proliferatif faz sırasında oluşan kollajen, sonunda daha kararlı bir kollajen formuyla değiştirilir. Kararlı kollajen sentezi ile olgunlaşmamış kollajenin parçalanması arasında dinamik bir denge var. Yara iyileşme sürecini daha iyi anlamak için, bu üç temel aşamanın ve bunların etkileşimlerinin derinlemesine gözden geçirilmesi gerekir (158).

Literatürde çeşitli bitkilerin antibakteriyel, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici aktiviteleriyle ilgili bir dizi rapor ortaya çıkmıştır, ancak büyük çoğunluğu henüz keşfedilmemiştir. Geleneksel iddialarının doğrulanması ve yaralar için güvenli, etkili ve dünya çapında kabul görmüş bitkisel ilaçların geliştirilmesi için farklı yara iyileştirme modelleri ve bunun altında yatan moleküler mekanizmayı kullanan bitkiler hakkında çeşitli kanıta dayalı bilimsel dayanaklara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda histolojik değerlendirme için alınan kesitlerden yapılan yarı kantitatif analizler, boyamanın yoğunluğuna dayanan Godboleet ve ark (160)'nın H-skor yöntemine dayanarak yapıldı. Kısaca, her hayvandan rastgele seçilen kesitlerin 10 farklı noktasından alınan skorların ortalaması değerlendirildi ve sırasıyla zayıf, orta, güçlü ve çok güçlü varlığına karşılık gelen boyama yoğunluğu (1, 2, 3 ve 4) şeklinde puanlandı. Bu skorlara dayanarak yapılan analizler ile elde edilen sonuçlara göre bulgular değerlendirildi.

Normal yara onarımının temel bir özelliği, yerleşik bir iyileşme yanıtının ayırt edici özelliği olan fibroblastlar, kollajen ve kan damarlarını içeren fibrovasküler doku gibi granülasyon dokusunun oluşumudur. Vasküler bileşen, yeni damarların yaralanmadan 3 gün sonra ortaya çıktığı anjiyogeneze bağlıdır. Anjiyogenezin inhibisyonu yara iyileşmesini bozar (161). Yara iyileşme evresinin 7. gününde yeniden damarlanma süreci aktif iken, zamanla granülasyon dokusu oluştukça yeniden damarlanma süreci duraklamaktadır (78). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hem *RC* hem *MS* grubunda çalışmanın 3.gününde damar yoğunluğu en fazla ve iki çalışma grubunda da 21.güne kıyasla anlamlı olarak yüksektir.

Çalışmamızda damar yoğunluğu kontrol grubu ile korele bir şekilde anlamlı olarak azalmıştır. Zira kontrol dışı artmış anjiogenezin aşırı granülasyon dokusuyla sonuçlandığı ve yara iyileşmesini bozduğu daha önce vurgulanmıştır. (162). Bizim çalışmamızda iki çalışma grubu da başlangıçta yüksek anjiyogeneze sahip olup daha sonra azalan damar yoğunluğu göstermesi yara organizasyonun düzenli seyrettiği fikrini desteklemektedir.

Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazda platelet agregasyonunu takiben, nötrofil, monosit (makrofaj) ve T-lenfositler yara alanına göç eder. Doku hasarının başlamasından 48 saat sonra, proliferatif faza geçerken monositler makrofajlara farklılaşır ve T lenfositler ile birlikte, nötrofillerin sayılarını hızla düşürürler (163).



Şekil 5. 1.Yara iyileşmesinde inflamatuvar hücrelerin dizilimi. Nötrofiller yarada ilk ortaya çıkan hücrelerdir, ardından makrofajlar ve lenfositler gelir (158)

PMN hücreler 1 ila 2 günde maksimum sayıya ulaşırlar ve enfeksiyon yokluğunda yaklaşık 2 ila 3 gün sonra azalır (62,164). Çalışmamızda RC ve MS gruplarında da 21.gün PMN değerleri, 3.gün PMN değerlerine kıyasla anlamlı olarak azalma göstermiş olup bu azalmanın yara iyileşmesi süreci ile uyum gösterdiği görülmüştür. Yara iyileşmesinin üçüncü fazında ise inflamatuvar hücrelerin çoğu, hücre ölümü mekanizmaları nedeniyle yara alanından kaybolmaktadır (163). Çalışmamızda 21.günde kontrol ve RC arasında PMN değerlerinde anlamlı fark bulunmazken, diğer iki gruba kıyasla MS grubunda anlamlı olarak azalmış PMN değerleri tespit edildi. Nötrofillerin gerektiğinden fazla aktive olması enzim salınımı ve nötrofilleri daha fazla toplayan ve döngüyü devam ettiren doku bozulması ile sonuçlanır. Sonuç olarak, fibroblastlar hücre dışı matrisin depolanmasında ilerleme kaydedemezler çünkü kollajenin yıkımı sentezinden daha hızlı gerçekleşir. Bu nedenle kontrolsüz bir inflamatuvar yanıt, yara iyileşmesini desteklemekten çok

engeller (165). Çalışmamızda MS grubu inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınarak iyileşmeyi hızlandırdığı söylenebilir.

Sağlam ve ark 24 adet sıçan kullanarak yaptıkları deneysel çalışmada, deneklerin molar dişlerine ligatür yerleştirerek deneysel periodontitis oluşturmuş ve modellere oral yoldan topikal RC ekstresi uygulanmışlardır. LO (sadece ligatür takılan grup) grubuna kıyasla S (ligatür bağlanıp periodontitis oluşturulan ve sumak uygulanan grup) grubunda inflamatuvar hücre infiltratını daha düşük bulmuşlar ve bu bulgunun RC'nin antiinflamatuvar etkisi ile ilgili olabileceği sonucuna varmışlardır (122). RC grubuna ait bulgularımız, 2014'de yapılan bu çalışma sonuçları ile uyumludur. Zira Thakur ve ark, Atiyah ve ark inflamatuvar hücre sayısındaki azalmanın granülasyon dokusu oluşum miktarında önemli bir azalmaya neden olduğunu ve bunun yara iyileşmesine katkı sağlayacağını savunan çalışmalar yayınlar yapmışlardır (166,167). Khalilpour ve ekibi 2019'da RC ekstresi kullanılarak yapılan deneysel çalışmada, cilt proinflamatuvar mediatörlerinin üretimi üzerindeki inhibitör etkileri yoluyla keratinosit inflamasyonunun tedavisinde koruyucu ajan olarak RC meyve özlerinin potansiyel olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (121). Yaptığımız çalışma bu araştırma ile de uyumludur ve RC'nin inflamatuvar hücrelerin yaraya infiltrasyonuna katkı sağlayarak, inflamatuvar fazı kısaltabileceği sonucuna varabiliriz. İnflamatuvar hücrelerin yaraya infiltrasyonu özellikle inflamatuvar fazın kısalması ve yara iyileşmesinin hızlanması açısından önemlidir. Çünkü olabilecek değişiklikler yara bölgesinde inflamatuvar hücre birikiminin azalmasına, inflamasyon periyodunun uzamasına, dolayısıyla yara iyileşmesinin gecikmesine ve yarada enfeksiyon gelişme riskine yol açar.

Mentha ailesine ait 3 adet uçucu yağın (*Mentha spicata*, *Mentha piperita*, *Mentha suaveolens*) anti-inflamatuvar aktivitesi, λ -carrageenan ile indüklenen sıçan pençe ödem testi ile belirlenen çalışmada, iltihabın indüklenmesinden sonra 2, 3 ve 4. saatlerde yapılan histolojik değerlendirmede MS'den elde edilen uçucu yağlar ile tedavi edilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir anti-inflamatuvar etki gözlenmiştir (127). Çalışmamız Mogosan ve ark. yaptıkları deneysel çalışma sonuçlarına uyum göstermektedir. Ayrıca MS'nin PMN değerlerinde 14 ve 21.günlerde anlamlı azalma göstermesi, yara iyileşmesinin ilerleyen aşamalarında inflamatuvar hücre sayısında azalma eğilimi ile uyumludur (166). Aşırı iltihaplanma, kronik yaralarda bulunan zayıf iyileşmenin nihai nedeni olduğundan, çoğu tedavi iltihabı azaltmayı amaçlar. Cerrahi debridman ve yara bakım yöntemleri, nekrotik doku ve proteaz yükünü azaltmayı, böylece yaranın sanal olarak akut iyileşme fazına

geri dönmesini sağlamayı amaçlar. İnflamasyon seviyesi daha sonra düşük tutulursa, yara daha sonra ilerleyebilir ve iyileşmeye başlayabilir (165).

Bunun aksine çok sayıda aktive edilmiş nötrofil, aşırı miktarda parçalayıcı matriks metalloproteinazlara (MMP'ler), özellikle MMP-8 ve nötrofilden türetilen elastazlara yol açar. İyileşmeyen yarada, MMP'ler eşit miktarda matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri ile dengelenmez (165). Proteolitik enzimlerin yara iyileşme sürecindeki farklı aşamalarındaki etkileri, onarılan dokunun yeniden şekillenmesine rehberlik eder. Bu enzimlerin üretimi ve salgılanması sıkı bir şekilde düzenlenir ve belirli hücrel alt tiplerle ilişkilidir. MMP'ler arasında, sırasıyla sağlam ve hasarlı fibriler kollajeni parçalayan kollajenazlar ve jelatinazlar, yara iyileşmesi sırasında kollajen döngüsü için anahtardır. Kollajen I ve III tercihen MMP-1 (kollajenaz-1 olarak da adlandırılır) ve MMP-8 (kollajenaz-2) tarafından bölünürken, kollajen IV jelatinaz MMP-9 tarafından parçalanır (168). Fibroblastlar ise kollajen birikimine katkıda bulunmanın yanında, kollajen yıkımı, fibroblast proliferasyonunu anjiyogenez ve yeniden epitelizasyon yol açan büyüme faktörlerinin sentezini destekleyen fragmanları serbest bırakır. Son olarak, ECM'nin yeniden şekillenmesi (yeni matris sentezi ve matris metalloproteinaz bozundurucu aktivitelerin dengesi) çekme mukavemetinin kazanılmasını belirler (168). Bu yapım ve yıkım dengesi yara iyileşmesinin ideal şekilde gerçekleşmesi için gereklidir.

Gabr ve ekibi tarafından 50 sıçan üzerinde yapılan araştırmada; her farenin sırt tarafında yaklaşık 2 cm çapında dairesel bir yara oluşturulmuş ve sulu bir RC özütünün (AERc) potansiyel yara iyileştirme aktivitesi, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktivitesi, yara kontraksiyonu, skar oluşumu, epitelizasyon periyodu, MPO enzim aktivitesi, kollajenaz-2 ile değerlendirildi. (MMP-8), hidroksiprolin (HPX) ve yara sonrası farklı günlerde yara iyileşmesinin belirteçleri olarak kollajen birikimine bakıldı. Araştırmacılar MPO aktivitesindeki azalma, cilt yara dokularının gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerle enfeksiyonuna karşı *Rhus coriaria* meyvelerinin (AERc) antimikrobiyal ve yara iyileştirici aktivitelerini büyük ölçüde destekler şeklinde bir sonuca varmışlardır (152). Khalilpour ve ark. su (WRC), etanol-su (EWRC) ve iki tip etanol özütü (mERC ve ERC) kullanarak yaptıkları çalışmada; sadece mERC ve EWRC, MMP-9 salgılanmasını inhibe ettiğini göstermişlerdir (121). Çalışmamızda RC grubunda 21.günde ölçülen kollajen dejenerasyonu, 3 ve 7.günlere kıyasla anlamlı derecede azalmıştır. Belirtilen çalışmalarda RC'nin proteolitik enzim aktivite inhibisyon yoluyla elde protein

yıkımındaki azalma etkisi, çalışmamızda kollajen dejenerasyonunu azaltması sonucu ile uyum göstermektedir.

MS grubunda ise, 7. ve 14.günlerde kontrol ve RC grubuna kıyasla anlamlı olarak az kollajen dejenerasyonu gösterirken; 21.günde ise kontrol grubuna kıyasla az kollajen dejenerasyonu sergilemesi yara iyileşmesi seyri ile örtüşmektedir ve kollajen dejenerasyonunu azaltmada ki etkinliğinin kontrol ve RC grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir.

İnflamasyon fazı sırasında, kollajen yıkımından kaynaklanan çözünür parçalar, mikroorganizma ve cansız dokuyu uzaklaştırmak için yaraya bölgesine gelecek makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerini uyarır. Bu uyarı, proliferatif faza geçişe yardımcı olur. Bu aşamada, kollajen fragmanları, yeni kan damarlarının gelişimini desteklemek için güçlü anjiyojenik sinyaller olarak hizmet eder. Keratinosit göçü ayrıca kollajen tarafından desteklenir ve yaranın yeniden epitelizasyonuna katkıda bulunur. Kollajen döngüsündeki kusurlar, fibrozis gibi patolojik durumlara neden olur (168). Çalışmamızda mukoperiostal tam kalınlıklı doku eksizyonu yapıldı. Tam kalınlıkta veya kısmi kalınlıkta yaraların iyileşmesinin yavaş olduğu ve fibrozis veya hipertrofik skarlara neden olduğu bilinmektedir (169). Çalışmamızda 2 deney grubunda da kontrol grubuyla uyumlu olarak 3.günden 21.güne fibrozis değerleri anlamlı şekilde azalma gösterdi. Daha kısa iyileşme süresinin daha az fibrozis ve yara izi ile ilişkili olduğunu gösteren klinik kanıtlar vardır (169). Çalışmamızda 3.günde gruplar arasında fibrozis değerleri açısından anlamlı fark yok iken; MS grubu 7, 14 ve 21.günlerde kontrol ve RC grubuna kıyasla anlamlı olarak az fibrozis sergilemiştir. Bu da yara iyileşmesinde MS'nin daha az skar ile iyileşmeyi sağlayabileceğini kanıtlamaktadır.

VEGF, yara iyileşmesine katılan birçok hücre tipi tarafından üretilir: fibroblastlar, endotel hücreleri, trombositler, düz kas hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar. Anjiyogeneze, epitelizasyon ve kollajen birikimi dâhil olmak üzere, yara iyileşme kaskadının birçok bileşeni üzerindeki etkileri bakımından benzersizdir (161). VEGF 'nin yara iyileşmesindeki en önemli rollerinden biri anjiyogenezin uyarılmasıdır, yara iyileşmesinde anjiyogeneze; vazodilatasyon, bazal membran degradasyonu, endotelial hücre göçü ve endotelial hücre proliferasyonu dâhil olmak üzere birçok adımı içerir (170). VEGF epidermal kapama için, vasküler geçirgenlik ile de çakışan 2-3.günlerde bir zirveye ulaşır ve epidermal kapsama sağlanana kadar seviyeler yüksek kalır. Benzer şekilde, VEGF mRNA'sı, tam kalınlıkta yaralanmalardan 3 ila 7 gün sonra, granülasyon dokusu oluşumu döneminde

maksimum seviyelerde bulunur (171). Bu sonuçlar çalışmamızın her iki çalışma grubunda da, kontrol grubuyla paralel olacak şekilde 3 ve 7.gün VEGF seviyeleri ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda 3.günde kontrol grubu anlamlı şekilde diğer iki gruptan daha fazla VEGF pozitif hücre sayısına sahipken; 7, 14 ve 21.günlerde RC ve MS grubunda VEGF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artmıştır. Bunun sebebi VEGF transkripsiyonu ve sekresyonu, kısmi ve tam kalınlıktaki cilt yaralarında yükselmesi olabilir (172,173). Bu daha derin yaralarda, VEGF esas olarak fibroblastlara ve makrofajlara lokalizedir (174). Makrofajların VEGF ve fibroblast büyüme faktörü FGF salgılanmasını sağlar, sonunda anjiyogenezi teşvik eder (175). Çalışmamızda RC ve MS gruplarında 14 ve 21.günlerde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek VEGF değerleri ölçülmüştür. Daha önce yapılmış çalışmalar, yara bölgesindeki düşük konsantrasyondaki serbest oksijen radikallerinin, keratinositlerde ve makrofajlarda vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu uyardığını göstermiştir (176,177). Tablo 3. 6 ile Tablo 3. 3 'te RC ve MS ekstrelerinin antioksidan etkinlik değerleri gösterilmiş ve iki ekstre de standartlarla kıyaslanınca antioksidan kabul edilmiştir. VEGF 'teki anlamlı artışın bir sebebi de ekstrelerin göstermiş olduğu yüksek antioksidan etki ile yara alanında ki serbest oksijen radikallerinin azaltılması olabilir. Özellikle antioksidanların, hücreleri veya organizmaları hasardan koruyarak rejenerasyonu indükleyebildikleri için yara iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (178). Zira doku hasarı sırasında oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri teorik olarak geç yara iyileşmesi ile ilgilidir (151). İnflamatuar hücreler ve lokal yara koşullar tarafından indüklenen VEGF, potansiyel olarak doku hipoksisini ve metabolik eksiklikleri uyarı yoluyla hafifletir. Yara granüle edildikten sonra anjiyogenez durur ve endotelial hücreler apoptoza uğradıkça kan damarları azalır. VEGF 'deki azalma ve apoptoz kaybı, hipersellüler granülasyon dokusundan hiposellüler bir yara izine bu geçişe katkıda bulunabilir (161).

Yaptığımız çalışmada RC ekstresi yara iyileşmesine VEGF seviyeleri üzerinde arttırıcı etki gösterirken; Khalilpour ve ark. 2019'da su (WRC), etanol-su (EWRC) ve iki tip etanol özütü (mERC ve ERC) kullanılarak yaptıkları çalışmada etanol ekstreli içeriklerden biri (mERC) VEGF seviyelerini önemli ölçüde düşürürken, EWRC herhangi bir etki göstermediğini görmüşlerdir (121).

Ara filaman (IF) proteinleri, doku ve gelişim aşamasına özgü ekspresyona sahip büyük bir protein ailesidir. IF'ler hücrelere mekanik stabilite sağlarken, IF'lerin mekanik fonksiyonlara ek olarak bir dizi ilişkisiz metabolik, sinyal alışverişi ve

düzenleyici süreçlere dahil olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır (179). Vimentinin doğum sonrası ekspresyonu, birkaç özelleşmiş hücre tarafından sınırlandırılır (180,181). Ancak uygun hücre sistemleri ile vimentinin çeşitli fizyolojik durumlarda önemli rol oynadığı ve artış gösterdiği görülmüştür. Örneğin, gelişim, yara iyileşmesi ve kanser metastazı sırasında in vivo olarak vimentinde meydana gelen artış epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ile ilişkilidir (182). Antfolk ve ark farelerdeki Vim'de (vimentin geni) hücresel düzeydeki kusurların anjiyogeneze bozulmalara neden olduğunu deneysel olarak göstermişlerdir (179). Hatta son dönemde yapılan çalışmalar vimentini anjiyogeneze ve vasküler homeostaz ile ilişkilendirilmiş, vimentin eksikliğinin vasküler ayarlama, endotel göçü, adezyondaki kusurlara neden olduğu savunulmuştur (183,184). Vimentin, yara iyileşmesinde aktif olarak yer alan bir hücre iskeleti proteinidir. Vimentini yıkılmış olan farelerin, yara iyileşmesinde sistemik kusurlar gösterdiği kanıtlanmıştır (182). Ayrıca, inflamatuvar hücre göçünde vimentinin gerekli olduğu; vimentin eksikliği olan lenfositler, adezyon molekülü ICAM-1'in ve hücre yüzeyindeki integrinlerin aşağı regülasyonu nedeniyle in vivo azalmış bir transmigrasyon kabiliyeti gösterdikleri görülmüştür (185). Matsuyama ve ark vimentinin yara iyileşmesinde epitel devamlılığı için de gerekli olduğunu ve vimentin fosforilasyon kusurunun, lens epitel hücrelerinde anöploidi ve yaşlanma yoluyla mikrooftalmi ve katarakta neden olduğunu kanıtlamışlardır (186). Cabral ve ark ile Ferreira ve ark yaptıkları çalışmalarla kök hücrelerden salgılanan hücre dışı veziküllerin (EV'ler)- özellikle eksozomların-iltihabı kontrol ettiği, fibroblast göçünü ve çoğalmasını hızlandırdığı ve hücre apoptozunu önlediği göstermişlerdir (187,188). Cheng ve ark yaptıkları çalışma sonuçlarıyla, vimentin kaybının normal yara iyileşmesini engellediğini ve dokunun yavaş ve eksik bir şekilde iyileşmesine neden olduğunu göstermişlerdir (189). Vimentinin yara iyileşmesinde rol oynadığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu sürece fonksiyonel katkısı tam olarak anlaşılamamıştır (189). Çalışmamızda, vimentinin yara iyileşmesini desteklemedeki kritik rolünün altında yatan önceki bulgularımızdan yola çıkarak, bu süreçte vimentinin katkısını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 14.günde gruplar arasında vimentin pozitifliği açısından anlamlı fark yok iken; tüm gruplar 3 ve 7.günlerden 21.güne anlamlı olarak azalmış vimentin pozitifliği sergiledi. RC grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında 3, 7,14 veya 21.günlerde vimentin pozitifliği açısından anlamlı farklılık göstermedi. MS grubu ise 3,7 ve 21.günlerde kontrol ve RC grubuna kıyasla anlamlı olarak az vimentin pozitifliği sergilemiştir.

Bitki özütlerinin antimikrobiyal aktivitesi, daha önce tarif edildiği gibi agar kuyu difüzyon yöntemiyle değerlendirildi. Agar kuyusu difüzyon yöntemi, kuyuların çevresinde RC ve MS bitki ekstraktlarının daha önce izole edilmiş patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesini gösteren eliptik bölgeleri ortaya çıkardı.

Nimri ve ark. Ürdün ve diğer Orta Doğu ülkelerinde geleneksel tıpta kullanılan 15 bitki türünün etanol ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesini, agar difüzyon yöntemi kullanılarak 14 patojenik bakteri türü ve suşuna (*Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*) karşı in vitro olarak test etmiştir. Kullanılan farklı konsantrasyonlar ile test edilen tüm türlere karşı önemli antibakteriyel aktiviteler gösteren üç bitkiden biri de RC olduğunu bulmuşlardır (124). *Rhus coriaria* su ekstraktının beş yaygın oral bakteri ve ortodontik tel üzerinde bakteriyel biyofilm oluşumu üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan Dastjerdi ve ark.'nın (126) elde ettikleri sonuçlara göre, *Rhus coriaria* su özütü, beş yaygın oral bakteriye karşı önemli antibakteriyel özelliklere sahipti ve ortodontik tel üzerinde bakteriyel biyofilm oluşumunu engelleyebildi. Büyüme engelleme bölgesinin çapı, ekstrenin test edilen konsantrasyonları ile orantılı olacak şekilde sırasıyla *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. salivarius*, *S. mutans* ve *E. faecalis* etki göstermiştir. RC'nin en düşük antibakteriyel etkinliği *Streptococcus sobrinus*'a karşı bulunmuştur.

Ağız sağlığı için potansiyel uygulama amacıyla, *Rhus coriaria* özütünün ana bileşeni metil gallatın (MG) *Streptococcus mutans* biyofilm oluşumu üzerindeki inhibitör kapasitesi araştıran Kacergius ve ark (190), çalışma sonucunda Sumak özütünün ve fraksiyonlarının antibakteriyel aktivitesinin test edilmesi, MG'nin *S. mutans* bakterisine karşı en biyoaktif bileşen olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Yaptığımız çalışmada gruplar arası karşılaştırmada, pozitif kontrol grubu olan Kloroben ile karşılaştırıldığında, RC ekstresinin *Streptococcus Mitis* üzerindeki antibakteriyel etkinliği açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. RC etanollü ekstresinin *Streptococcus Mitis* üzerindeki antibakteriyel etkinliğini değerlendiren mevcut çalışma bulunamamasına karşın; çalışmamız *Streptococcus* cinsine ait bakteriler üzerinde yapılan önceki çalışmalar ile uyumlu sonuçlar göstermiştir. Gruplar arası karşılaştırmada, pozitif kontrol grubu olan Kloroben ile karşılaştırıldığında, RC ekstresinin *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* üzerindeki antibakteriyel etkinliği açısından kontrol grubunun etkisi anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Mentha spicata bitkisinin yaprağından elde edilen uçucu yağın yaygın gıda kaynaklı patojen bakterilere (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli*) karşı antibakteriyel aktivitesini agar disk difüzyon deneyi ile değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada Shahbazi ve ark.'ı (191) uçucu yağın tüm test mikroorganizmalarına karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediğini ve genel olarak gram pozitif bakterilerin *M. spicata* uçucu yağına gram negatif bakterilere göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Bardaweel ve ark Cezayir'de yetiştirilmiş *M. spicata*'nın uçucu yağı ile ilişkili kompozisyon, antioksidan, antimikrobiyal ve antiproliferatif aktivitesini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada; *M. spicata*'nın uçucu yağının, gram pozitif bakterilere (*Staphylococcus epidermidis*: gram pozitif temsilcisi) ve gram negatif (*Escherichia coli*'nin gram negatif temsilcisi) karşı sırasıyla orta ila zayıf antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (192). Yaptığımız çalışmada gruplar arası karşılaştırmada, pozitif kontrol grubu olan Kloroben ile karşılaştırıldığında, MS ektresinin *Streptococcus Mitis* ve *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* üzerindeki etkinliği anlamlı olarak az bulunmuştur. Çalışmamızda test edilen bitki ekstratlarından MS'de her iki bakteri türüne karşı antibakteriyel etki görülememesinin olası bir açıklaması, literatürle karşılaştırıldığında, ajanların konsantrasyonu ile ilişkilendirilebilir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; *Rhus coriaria* ekstresinin, yüksek antioksidan etkisi ve yara iyileşmesindeki histopatolojik analiz sonuçlarına göre palatal yara iyileşmesinde iyi etkili olduğu ve yara iyileşmesini arttırdığı görüldü. Ayrıca *Rhus coriaria* ekstresinin *Streptococcus mitis* üzerinde gösterdiği antibakteriyel etkinliği nedeniyle ağız içi yara iyileşmesinde topikal ajan olarak değerlendirebileceğini gösterdi.

Mentha spicata ekstresinin ise orta seviyede antioksidan etkisi ve palatal yara iyileşmesindeki histopatolojik analiz sonuçlarına göre ağız içi yara iyileşmesinde orta derecede etkili olduğu görüldü. Bunun yanında *Mentha spicata* ekstresinin *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* ve *Streptococcus Mitis* üzerinde anlamlı bir antibakteriyel etki göstermediği görüldü.

Kullanılan bitki ekstrelerinin farklı dozlarda çalışılarak doza bağlı etkinlik değerlendirmesi yapılmasına ihtiyaç olduğu, buna ek olarak ekstrelerin yara iyileşmesine olan etkilerinin değerlendirmek için, sistemik kullanımlarının da faydalı olabileceği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Çalışır M, Akpınar A, Talmaç AC, Lektemur Alpan A, Göze ÖF. Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2018;2018:8–13.
2. Khan J, Zusman T, Wang Q, Eliav E. Acute and Chronic Pain in Orofacial Trauma Patients. *J Endod* [Internet]. 2019;45(12):S28–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.05.010>
3. Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A, Israeli-Tobias C, Reich L. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: A clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol*. 2007;34(2):164–71.
4. Periodontal plastic surgery. 2015;68(205):333–68.
5. Wennström JL. Section 8 Mucogingival Therapy. 1996;1(1):671–701.
6. Deo SD, Shetty SK, Kulloli A, Chavan R. Efficacy of free gingival graft in the treatment of Miller Class I and Class II localized gingival recessions: A systematic review. 2019;93–9.
7. Chaushu L, Gavrielov MR, Chaushu G, Vered M. Palatal wound healing with primary intention in a rat model—histology and immunohistomorphometry. *Med*. 2020;56(4):1–13.
8. Thoma DS, Benić GI, Zwahlen M, Hämmerle CHF, Jung RE. A systematic review assessing soft tissue augmentation techniques. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(SUPPL. 4):146–65.
9. Kang MH, Kim BH. Oral wound healing effects of acai berry water extracts in rat oral mucosa. *Toxicol Res*. 2018;34(2):97–102.
10. Nayak SB, Isik K, Marshall JR. Wound-Healing Potential of Oil of Hypericum perforatum in Excision Wounds of Male Sprague Dawley Rats. *Adv Wound Care*. 2017;6(12):401–6.
11. Kovalik AC, Bisetto P, Pochapski MT, Campagnoli EB, Pilatti GL, Santos FA. Effects of an orabase formulation with ethanolic extract of malva sylvestris L. in oral wound healing in rats. *J Med Food*. 2014;17(5):618–24.
12. Assar DH, Elhabashi N, Mokhbatly AAA, Ragab AE, Elbially ZI, Rizk SA, et al. Wound healing potential of licorice extract in rat model: Antioxidants, histopathological, immunohistochemical and gene expression evidences. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;143:112151. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112151>
13. Nayak BS, Marshall MR, Isitor G. Wound healing potential of ethanolic extract of kalanchoe pinnata lam. leaf-a preliminary study. *Indian J Exp Biol*. 2010;48(6):572–6.
14. Shivananda Nayak B, Dan Ramdath D, Marshall JR, Isitor G, Xue S, Shi J. Wound-healing properties of the oils of vitis vinifera and vaccinium macrocarpon. *Phyther Res*. 2011;25(8):1201–8.
15. Nayak BS, Ramdeen R, Adogwa A, Ramsbhag A, Marshall JR. Wound-healing potential of an ethanol extract of Carica papaya (Caricaceae) seeds. *Int Wound J*. 2012;9(6):650–5.
16. Development and general structure of the periodontium. 2000;24:9–27.
17. Hassell TM. Tissues and cells of the. *Periodontology*. 2000;3(124):9–38.
18. GÜLSEVER, Dt. Serap PDSU. LÖKOSİT VE TROMBOSİTEN ZENGİN FİBRİN UYGULAMASININ SERBEST DİŞETİ GREFTİ VERİCİ BÖLGE İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. 2014.
19. Gingival H, Papilla I. Distinctive Molecular Composition of Human Gingival Interdental Papilla ". 2007;78(2).
20. Gürsoy C. Çoklu dişeti çekilmelerinde farklı cerrahi tedavi yöntemlerin sonuçlarının değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi; 2021.

21. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function. 9th Editio.
22. Winning TA, Townsend GC. Oral Mucosal Embryology and Histology. Elsevier Sci Inc. 2000;(0738-081X/00).
23. Gümüş P. Yapışık dişeti genişliğini arttırmaya yönelik serbest dişeti grefti uygulamalarında farklı yöntemlerin boyutsal değişikliğe etkisinin değerlendirilmesi. 2011.
24. Hagerman, D. A., & Arnim S. "Connective tissue fibers of the marginal gingiva''." J Gt Houst Dent Soc. 1950;(61(10), 4–5).
25. Chen J, Ahmad R, Li W, Swain M, Li Q. Biomechanics of oral mucosa. J R Soc Interface. 2015;12(109).
26. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player. Wound Repair Regen. 2014;22(5):579–93.
27. Ben Djemaa FG, Bellassoued K, Zouari S, El Feki A, Ammar E. Antioxidant and wound healing activity of Lavandula aspic L. ointment. J Tissue Viability [Internet]. 2016;25(4):193–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtv.2016.10.002>
28. Rajpaul K. Biofilm in wound care. Br J Community Nurs. 2015;20(March):S6–11.
29. Kavaz E. Endoskopik Sinüs Cerrahisi Sonrası Oral Propolis Uygulamasının Mukozal Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi. 2015.
30. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. Surg Clin North Am. 2003;83(3):483–507.
31. Traversa B, Sussman G. The role of growth factors , cytokines and proteases in wound management. Prim Intent. 2001;9(4):161–7.
32. Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: A clinical and histomorphometric study. Int J Dent Hyg. 2011;9(1):9–16.
33. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. Plast Reconstr Surg. 2006;117(7 SUPPL.):1–32.
34. Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. Rev Endocr Metab Disord. 2019;
35. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Repair Regen. 2008;16(5):585–601.
36. Dinh T, Braunagel S, Rosenblum BI. Growth Factors in Wound Healing: The Present and the Future? Clin Podiatr Med Surg [Internet]. 2015;32(1):109–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.010>
37. Zarei F, Soleimaninejad M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing. Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol [Internet]. 2018;46(sup1):906–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1439836>
38. Huang SP, Hsu CC, Chang SC, Wang CH, Deng SC, Dai NT, et al. Adipose-derived stem cells seeded on acellular dermal matrix grafts enhance wound healing in a murine model of a full-thickness defect. Ann Plast Surg. 2012;69(6):656–62.
39. Song SH, Lee MO, Lee JS, Jeong HC, Kim HG, Kim WS, et al. Genetic modification of human adipose-derived stem cells for promoting wound healing. J Dermatol Sci [Internet]. 2012;66(2):98–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.02.010>
40. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. J Int Med Res. 2009;37(5):1528–42.
41. Thiruvoth F, Mohapatra D, Sivakumar D, Chittoria R, Nandhagopal V. Current concepts in the physiology of adult wound healing. Plast Aesthetic Res. 2015;2(5):250.
42. Janis JE, Kwon RK, Lalonde DH. A practical guide to wound healing. Plast Reconstr Surg. 2010;125(6):230–44.
43. Lepekhin E, Grøn B, Berezin V, Bock E, Dabelsteen E. Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. Eur J Oral Sci.

- 2002;110(1):13–20.
44. Diegelmann RF, Evans MC. Departments of Biochemistry, Anatomy, Emergency Medicine and Virginia Commonwealth University, Richmond Virginia. *Front Biosci.* 2004;(4):283–9.
 45. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):509–28.
 46. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes: Cellular Mechanisms of Wound Repair. *Open Biol.* 2020;10(9).
 47. Ziya DÖNMEZ Y. Ratlarda Oluşturulan Mukozal Defektlerde Lokal Hümk Asit Uygulamasının Yaşlılaşması Üzeri Etkisini Değerlendirilmesi. 2019;
 48. Yussof SJM, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):220–8.
 49. Patel S, student P, Pharm in Pharmaceutical Biotechnology M, Maheshwari A, Student P, Chandra A, et al. Biomarkers for wound healing and their evaluation biomarkers, wound, abnormal wound healing, cytokines, protease. Available from: <http://scribd>.
 50. V Kumar, AK Abbas, N. Fausto, SL Robbins RC. Tissue renewal and repair: regeneration, healing, and fibrosis. 2006;
 51. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514–25.
 52. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35–43.
 53. Martin P. Wound healing - Aiming for perfect skin regeneration. *Science (80-).* 1997;276(5309):75–81.
 54. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219–29.
 55. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg.* 2002;183(4):406–12.
 56. Robson MC. Wound healing: biologic features and approaches to maximum healing trajectories. *Curr Prob Surg* 2001;38; 61-148. *Curr Probl Surg.* 2001;38(2):72–141.
 57. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2001;1(1):43–52.
 58. Bauer SM, Bauer RJ, Velazquez OC. Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vasc Endovascular Surg.* 2005;39(4):293–306.
 59. Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, Williams S, Klapper H, Huang X, et al. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen synthesis: down-regulation by cAMP. *FASEB J.* 1999;13(13):1774–86.
 60. Grotendorst GR, Soma Y, Takehara K, Charette M. EGF and TGF- α are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. *J Cell Physiol.* 1989;139(3):617–23.
 61. Janis JE, Harrison B. Wound healing: Part I. basic science. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3):9S-17S.
 62. ROSS R, BENDITT EP. Wound healing and collagen formation. I. Sequential changes in components of guinea pig skin wounds observed in the electron microscope. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961;11:677–700.
 63. Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug HL, Barbul A. The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype. *J Surg Res.* 1991;50(5):442–8.
 64. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993;122(1):103–11.
 65. Eckes B, Nischt R, Krieg T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring. *Fibrogenes Tissue Repair.* 2010;3(1):1–11.
 66. Barker TH. The role of ECM proteins and protein fragments in guiding cell behavior in regenerative medicine. *Biomaterials [Internet].* 2011;32(18):4211–4. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.027>
67. Ehrlich HP, Krummel TM. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Repair Regen.* 1996;4(2):203–10.
 68. Haggstrom Mikael based on work by W. No Title [Internet]. Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e4/Epidermal_layers.png
 69. DiPietro LA, Schrementi M. Oral Mucosal Healing. *Wound Heal Stem Cells Repair Restorations, Basic Clin Asp.* 2018;125–32.
 70. DiPietro L a. in *Oral Mucosal and Cutaneous Wounds.* 2003;621–6.
 71. Ashcroft GS, Lei K, Jin W, Longenecker G, Kulkarni AB, Greenwell-Wild T, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor mediates non-redundant functions necessary for normal wound healing. *Nat Med.* 2000;6(10):1147–53.
 72. Schrementi ME, Ferreira AM, Zender C, DiPietro LA. Site-specific production of TGF- β in oral mucosal and cutaneous wounds. *Wound Repair Regen.* 2008;16(1):80–6.
 73. Sanz M, Simion M. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration: Consensus Report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2014;41(November 2013):S92–7.
 74. KALELİ AE. Trombositten zengin fibrinin serbest dişeti grefti sonrası palatinal verici bölge iyileşmesi üzerine etkisi. 2017.
 75. Henderson RD, Greenwell H, Drisko C, Regennitter FJ, Lamb JW, Mehlbauer MJ, et al. Predictable Multiple Site Root Coverage Using an Acellular Dermal Matrix Allograft. 2001;(May):571–82.
 76. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue graft: A comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site - A preliminary study. *J Clin Periodontol.* 2002;29(9):848–54.
 77. Madi M, Kassem A. Topical simvastatin gel as a novel therapeutic modality for palatal donor site wound healing following free gingival graft procedure. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2018;76(3):212–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1403648>
 78. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2011;19(3):441–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsc.2011.06.009>
 79. Xi-Qiao W, Ying-Kai L, Chun Q, Shu-Liang L. Hyperactivity of fibroblasts and functional regression of endothelial cells contribute to microvessel occlusion in hypertrophic scarring. *Microvasc Res* [Internet]. 2009;77(2):204–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2008.08.007>
 80. Robson MC. Wound Infection : A Failure Of Wound Healing Caused By An Imbalance Of Bacteria. *Surgical Clinics Of North America.* 1997;77:3.
 81. Bankey P, Fiegel V, Singh R, Knighton D, Cerra F. Hypoxia and endotoxin induce macrophage-mediated suppression of fibroblast proliferation. Vol. 29, *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care.* 1989. p. 972–80.
 82. Atalay B. PLAQUE INHIBITORY EFFECT OF HYALURONAN-CONTAINING HYDROGEL MOUTHWASH IN A 4-DAY NON-BRUSHING MODEL. YEDİTEPE UNIVERSITY; 2018.
 83. Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1988;15(8):488–98.
 84. Zegarelli DJ. Mouthwashes in the Treatment of Oral Disease. *Drugs.* 1991;42(2):171–3.
 85. Eid RA Al. Efficacy of Commiphora myrrh mouthwash on early wound healing after tooth extraction: A randomized controlled trial. *Saudi Dent J* [Internet]. 2021;33(1):44–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.11.011>
 86. Laugisch O, Ramseier CA, Salvi GE, Hägi TT, Bürgin W, Eick S, et al. Effects of two different post-surgical protocols including either 0.05 % chlorhexidine herbal extract or 0.1 % chlorhexidine on post-surgical plaque control, early wound healing and patient

- acceptance following standard periodontal surgery and implant pla. Clin Oral Investig. 2016;20(8):2175–83.
87. ÜTKÜR G. FARKLI TİPTE HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETME APAREYLERİ UYGULANAN HASTALARDA GARGARA KULLANIMININ BAKTERİ PLAĞI VE AĞIZ FLORASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 2019.
 88. Khan SN, Khan AU. SO. 2007;(December).
 89. Gürkan CA, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-Term Side Effects of 0.2% Alcohol-Free Chlorhexidine Mouthrinse Used as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment: A Double-Blind Clinical Study. J Periodontol. 2006;77(3):370–84.
 90. Moghadam ET, Yazdanian M, Tahmasebi E, Tebyanian H, Ranjbar R, Yazdanian A, et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. Eur J Pharmacol [Internet]. 2020;889(October):173665. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173665>
 91. Sakagami H, Watanabe T, Hoshino T, Suda N, Mori K, Yasui T, et al. Recent Progress of Basic Studies of Natural Products and Their Dental Application. Medicines. 2018;6(1):4.
 92. Gardiner P, Whelan J, White LF, Filippelli AC, Bharmal N, Kaptchuk TJ. A systematic review of the prevalence of herb usage among racial/ethnic minorities in the united states. J Immigr Minor Heal. 2013;15(4):817–28.
 93. Director-General PRBT. Traditional Medicine And Modern Health Care.
 94. Adel Mehraban MS, Tabatabaei-Malazy O, Rahimi R, Daniali M, Khashayar P, Larijani B. Targeting dyslipidemia by herbal medicines: A systematic review of meta-analyses. J Ethnopharmacol [Internet]. 2021;280:114407. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114407>
 95. Kamboj VP. Herbal medicine Herbal medicine. Herb Med. 2000;78(1):35–9.
 96. Mekhemar M, Geib M, Kumar M, Radha, Hassan Y, Dörfer C. *Salvadora persica*: Nature's gift for periodontal health. Antioxidants. 2021;10(5):1–20.
 97. Verma S, Singh SP. Current and future status of herbal medicines. Vet World. 2008;1(11):347–50.
 98. Biçen C. Kronik Hastalıklarda Bitkisel Ürün Kullanımı. Ondokuz Mayıs University; 2010.
 99. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacogn Rev. 2012;6(11):1–5.
 100. Kumar G, Jalaluddin M, Rout P, Mohanty R, Dileep CL. Emerging trends of herbal care in dentistry. J Clin Diagnostic Res. 2013;7(8):1827–9.
 101. Torres-Martínez Y, Arredondo-Espinoza E, Puente C, González-Santiago O, Pineda-Aguilar N, Balderas-Rentería I, et al. Synthesis of silver nanoparticles using a *Mentha spicata* extract and evaluation of its anticancer and cytotoxic activity. PeerJ. 2019;2019(12):1–13.
 102. Nimma VL, Talla HV, Bairi JK, Gopaldas M, Bathula H, Vangdoth S. Holistic healing through herbs: Effectiveness of aloe vera on post extraction socket healing. J Clin Diagnostic Res. 2017;11(3):ZC83–6.
 103. Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in oral mucositis. J Clin Diagnostic Res. 2017;11(3):ZE05-ZE11.
 104. Pripem A, Damrongrungruang T, Limsitthichaikoon S, Khampaenjiraroach B, Nukulkit C, Thapphasaraphong S, et al. Topical Niosome Gel Containing an Anthocyanin Complex: a Potential Oral Wound Healing in Rats. AAPS PharmSciTech. 2018;19(4):1681–92.
 105. Coelho FH, Salvadori G, Rados PV, Magnusson A, Danilevicz CK, Meurer L, et al. Topical Aloe Vera (*Aloe barbadensis* Miller) Extract Does Not Accelerate the Oral Wound Healing in Rats. Phyther Res. 2015;29(7):1102–5.
 106. AlAttas SA, Zahran FM, Turkistany SA. *Nigella sativa* and its active constituent

- thymoquinone in oral health. *Saudi Med J*. 2016;37(3):235–44.
107. Strauss SE. Evidence-Based Herbal Medicine. *Evid Based Med*. 2003;8(1):8–8.
 108. Karadaş Ö, Yılmaz İ, Geçgel Ü. Properties of Sumac Plant and Its Importance in Nutrition. *Int J Innov Approaches Agric Res*. 2020;4(3):378–83.
 109. Asgarpanah Jinous. An overview on phytochemical and pharmacological properties of *Rhus coriaria* L. *Res J Pharmacogn*. :47–54.
 110. Abu-Reidah IM, Jamous RM, Ali-Shtayeh MS. Phytochemistry, pharmacological properties and industrial applications of *rhus coriaria* L. (sumac). *Jordan J Biol Sci*. 2014;7(4):233–44.
 111. Shabbir A. *Rhus coriaria* Linn, a plant of medicinal, nutritional and industrial importance: A review. *J Anim Plant Sci*. 2012;22(2):505–12.
 112. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from sumac (*Rhus* spp.): A review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2007;62(4):165–75.
 113. Abbass MM, Mahmoud AH, Hussein MMA, Gabr SA, Abbass [M M, Assessment SAG. Antioxidant Changes of Aged Rats Treated With Sumac Extract. *J Am Sci* [Internet]. 2012;8(4):1545–1003. Available from: <http://www.americanscience.org><http://www.americanscience.org>editor@americanscience.org553<http://www.americanscience.org>.73
 114. Kosar M, Bozan B, Temelli F, Baser KHC. Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria* L.) extracts. *Food Chem*. 2007;103(3):952–9.
 115. Perchellet Jean-Pierre, Gali Hala U., Perchellet Elisabeth M., Klish Darren S. AAD. Antitumor-Promoting Activities Of Tannic Acid, Ellagic Acid, And Several Gallic Acid Derivatives. *Plant Poly phenols*. 1992;(KS 66506-4901).
 116. Zargham H, Zargham R. Tannin extracted from Sumac inhibits vascular smooth muscle cell migration. *McGill J Med*. 2008;11(2):119–23.
 117. Özcan M. Antioxidant Activities of Rosemary , Sage , and Sumac Extracts and. 2003;6(April):267–70.
 118. Salimi Z, Eskandary A, Headari R, Nejati V, Moradi M, Kalhori Z. Antioxidant effect of aqueous extract of sumac (*Rhus coriaria* L.) in the alloxan-induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2015;59(1):87–93.
 119. Mohammadi S, Kouhsari Montasser S, Feshani Monavar A. Antidiabetic properties of the ethanolic extract of *Rhus coriaria* fruits in rats. *DARU, J Pharm Sci*. 2010;18(4):270–5.
 120. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the potential herbal sources of future drugs effective in oxidant-related diseases. *Inflamm Allergy - Drug Targets*. 2009;8(1):2–10.
 121. Khalilpour S, Sangiovanni E, Piazza S, Fumagalli M, Beretta G, Dell’Agli M. In vitro evidences of the traditional use of *Rhus coriaria* L. fruits against skin inflammatory conditions. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2019;238(November 2018):111829. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111829>
 122. Sağlam M, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen HH, Köksal E. Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(1):33–41.
 123. ÜREYEN ESERTAŞ ÜZ. RİZE ve ÇEVRESİNDE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN ÖZÜTLERİN ANTİ-MİKROBİYAL AKTİVİTE ve QUORUM SENSİNG MEKANİZMALARINA ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ. 2020.
 124. Nimri LF, Meqdam MM, Alkofahi A. Antibacterial activity of Jordanian medicinal plants. *Pharm Biol*. 1999;37(3):196–201.
 125. Vahid Dastjerdi E, Abdolazimi Z, Ghazanfarian M, Amdjadi P, Kamalinejad M, Mahboubi A. Effect of *Punica granatum* l. flower water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iran J Public Health*. 2014;43(12):1688–94.

126. Dastjerdi Elahe Vahid, Sarmast Zahra, Abdolazimi Zahra, Mahboubi Arash, Amdjadi Parisa KM. Effect of *Rhus coriaria* L. water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iranian J Microbiol.* 2014;6:269–75.
127. Mogosan C, Vostinaru O, Oprean R, Heghes C, Filip L, Balica G, et al. A comparative analysis of the chemical composition, anti-inflammatory, and antinociceptive effects of the essential oils from three species of *Mentha* cultivated in Romania. *Molecules.* 2017;22(2).
128. Conway GA, Slocumb JC. Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1979;1(3):241–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-8741\(79\)80014-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-8741(79)80014-8)
129. Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Abu-Zaitoun SY, Khasati AI, Kalbouneh SR. Biological Properties and Bioactive Components of *Mentha spicata* L. Essential Oil: Focus on Potential Benefits in the Treatment of Obesity, Alzheimer's Disease, Dermatophytosis, and Drug-Resistant Infections. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2019;2019.
130. Mahboubi M. *Mentha spicata* as natural analgesia for treatment of pain in osteoarthritis patients. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2017;26:1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.001>
131. Lawrence BM, editor. *Mint: The Genus Mentha*. CRC press;
132. Zheljaskov VD, Cantrell CL, Astatkie T, Hristov A. Yield, content, and composition of peppermint and spearmints as a function of harvesting time and drying. *J Agric Food Chem.* 2010;58(21):11400–7.
133. Saad A Ben, Rjeibi I, Alimi H, Ncib S, Bouhamda T, Nacim Zouari. Protective effects of *Mentha spicata* against nicotine-induced toxicity in liver and erythrocytes of wistar rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;
134. Telci I, Demirtas I, Bayram E, Arabaci O, Kacar O. Environmental variation on aroma components of pulegone/piperitone rich spearmint (*Mentha spicata* L.). *Ind Crops Prod* [Internet]. 2010;32(3):588–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.07.009>
135. Deshetty UM, Tamatam A, Patil MM. Menthol, a bioactive constituent of *Mentha*, attenuates motion sickness in mice model: Involvement of dopaminergic system. *J Food Biochem.* 2021;45(8):1–11.
136. Yamamura S, Ozawa K, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Antihistaminic flavones and aliphatic glycosides from *Mentha spicata*. *Phytochemistry.* 1998;48(1):131–6.
137. Direito R, Rocha J, Lima A, Gonçalves MM, Duarte MP, Mateus V, et al. Reduction of Inflammation and Colon Injury by a Spearmint Phenolic Extract in Experimental Bowel Disease in Mice. *Medicines.* 2019;6(2):65.
138. Snoussi M, Noumi E, Trabelsi N, Flamini G, Papetti A, De Feo V. *Mentha spicata* essential oil: Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities against planktonic and biofilm cultures of *Vibrio* spp. strains. *Molecules.* 2015;20(8):14402–24.
139. Gür Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi D, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T. TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar Editör. 1993; Available from: www.logos.com.tr
140. Balouiri M, Sadiki M, Ibensouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal* [Internet]. 2016;6(2):71–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
141. Slinkard K, Singleton VL. Total Phenol Analysis: Automation and Comparison with Manual Methods. *Am J Enol Vitic.* 1977;28:49–55.
142. Nagoba B, Davane M. Studies on wound healing potential of topical herbal formulations- do we need to strengthen study protocol? *J Ayurveda Integr Med* [Internet]. 2019;10(4):316–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2019.09.002>
143. Miguel MMV, Mathias-Santamaria IF, Rossato A, Ferraz LFF, Figueiredo-Neto AM, de

- Marco AC, et al. Microcurrent electrotherapy improves palatal wound healing: Randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2021;92(2):244–53.
144. Reconstruction F. Reconstruction of Oral Defects Using Mucogingival Pedicle Flaps. 2000;15(4):251–9.
 145. Zhu T, Park HC, Son KM, Yang HC. Effects of dimethyloxalylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model. *BMC Oral Health* [Internet]. 2015;15(1):1–8. Available from: ???
 146. Farsaei S, Khalili H, Farboud ES. Potential role of statins on wound healing : review of the literature. 2012;238–47.
 147. Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *Int Wound J*. 2009;6(6):420–30.
 148. Chambliss LR. *Medicine : An Overview*. 2001;44(4):640–52.
 149. Little JW. Complementary and alternative medicine: Impact on dentistry. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2004;98(2):137–45.
 150. Haqeeq A, Abdul W, Nasreen J, Izharul H. Anti-ulcer activity of *Rhus coriaria* in indomethacin and water immersion restraint induced gastric ulcer in experimental rats. *Int J Med Med Sci*. 2015;7(3):61–6.
 151. Amin Z. Effect of *Rhus coriaria* extract on wound healing potential in Sprague Dawley rats. *Zanco J Med Sci*. 2018;22(1):89–95.
 152. Gabr SA, Alghadir AH. Evaluation of the Biological Effects of Lyophilized Hydrophilic Extract of *Rhus coriaria* on Myeloperoxidase (MPO) Activity, Wound Healing, and Microbial Infections of Skin Wound Tissues. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019.
 153. Arumugam P, Priya NG, Subathra M, Ramesh A. Anti-inflammatory activity of four solvent fractions of ethanol extract of *Mentha spicata* L . investigated on acute and chronic inflammation induced rats. 2008;26:92–5.
 154. Mariano RC, Oliveira MR, Silva LC, Ferreira S, Garcia Júnior IR, De Carvalho Silva A. Effect of topical application of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: A clinical and histomorphometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2015;119(5):505–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.12.023>
 155. Kim YJ, Carvalho FC, Souza JAC, Gonçalves PCG, Nogueira AVB, Spolidório LC, et al. 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;21(3):456–63.
 156. Doğan A, Çelik İ. Healing effects of sumac (*Rhus coriaria*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Biol*. 2016;54(10):2092–102.
 157. Trindade LCT, Biondo-Simões M de LP, Sampaio CPP, Farias RE, Pierin RJ, Chomiski Netto M. Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: An experimental study. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(5):358–62.
 158. KANZLER MH, GORSULOWSKY DC, SWANSON NA. Basic Mechanisms in the Healing Cutaneous Wound. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12(11):1156–64.
 159. Doç Y, Kaan C. Yara İyileşmesi , Yara Bak ımı ve Komplikas yonları. 2007;145–59.
 160. Godbole GB, Modi DN, Puri CP. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli. 2005;
 161. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. *J Surg Res* [Internet]. 2009;153(2):347–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.023>
 162. Banaudha KK, Patnaik GK, Maheshwari RK. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. 1999;
 163. Gaz C, Tez LD, Dani D, Prof MAN, Prof MAN, Yolda A. DENEYSEL DĞYABET MODELĞ OLUĞTURULMUĞ RATLARDA LAVANTA YAĞININ YARA

ĞYĞLEĞMESĞNE ETKĞSĞ. 2020;

164. Ross R. The fibroblast and wound repair. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1968;43(1):51–96.
165. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):19–25.
166. Atiyah AG. The role of *Helianthus tuberosus* powder in healing of full-thickness wounds in mice. 2021;14:1290–8.
167. Thakur R, Jain N, Pathak R, Sandhu SS. Practices in Wound Healing Studies of Plants. 2011;2011.
168. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering.* 2021;8(5).
169. Fazil M, Nikhat S. Topical medicines for wound healing: A systematic review of Unani literature with recent advances. *J Ethnopharmacol [Internet].* 2020;257(April):112878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112878>
170. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman. R. Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. In New York: Raven Press; 1992. p. 701.
171. Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. Vol. 270, *Journal of Biological Chemistry.* 1995. p. 12607–13.
172. Shukla A, Dubey MP, Srivastava R, Srivastava BS. Differential expression of proteins during healing of cutaneous wounds in experimental normal and chronic models. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;244(2):434–9.
173. Brown LF, Yeo KT, Berse B, Yeo TK, Senger DR, Dvorak HF, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound Healing. *J Exp Med.* 1992;176(5):1375–9.
174. Nissen, N. N., Polverini, P. J., Koch, A. E., Volin, M. V., Gamelli, R. L. & D. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol.* 1998;(152(6)):1445–1452.
175. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing §. *Forensic Sci Int [Internet].* 2010;203(1–3):93–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.07.004>
176. Zhang Z, Wang S, Diao Y, Zhang J, Lv D. Fatty acid extracts from *Lucilia sericata* larvae promote murine cutaneous wound healing by angiogenic activity. 2010;1–9.
177. Cibrian D, Fuente H De, Sánchez-madrid F. Metabolic Pathways That Control Skin Homeostasis and In fl ammation. *Trends Mol Med [Internet].* 2020;xx(xx):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.04.004>
178. Bagchi D, Bagchi M, Roy S. Oxygen , Oxidants , and Antioxidants in An Emerging Paradigm. 2002;249:239–49.
179. Antfolk D, Sjöqvist M, Cheng F, Isoniemi K, Duran CL, Rivero-Muller A, et al. Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(23):E4574–81.
180. Kartenbeck J, Schwechheimer K, Moll R, Franke WW. Attachment of vimentin filaments to desmosomal plaques in human meningioma cells and arachnoidal tissue. *J Cell Biol.* 1984;98(3):1072–81.
181. Franke WW, Moll R. Cytoskeletal components of lymphoid organs. *Differentiation.* 1987;36(2):145–63.
182. Battaglia RA, Delic S, Herrmann H, Snider NT. Vimentin on the move: New developments in cell migration [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2018;7(0):1–10.
183. Schiffers PMH, Henrion D, Boulanger CM, Mey JGR De. Altered Flow – Induced Arterial Remodeling in Vimentin-Deficient Mice. 2015;
184. Kwak H Il, Kang H, Dave JM, Mendoza EA, Su SC, Maxwell SA, et al. Calpain-mediated vimentin cleavage occurs upstream of MT1-MMP membrane translocation to

- facilitate endothelial sprout initiation. *Angiogenesis*. 2012;15(2):287–303.
185. Nieminen M, Henttinen T, Merinen M, Marttila-Ichihara F, Eriksson JE, Jalkanen S. Vimentin function in lymphocyte adhesion and transcellular migration. *Nat Cell Biol*. 2006;8(2):156–62.
 186. Matsuyama M, Tanaka H, Inoko A, Goto H, Yonemura S, Kobori K, et al. Defect of mitotic vimentin phosphorylation causes microphthalmia and cataract via aneuploidy and senescence in lens epithelial cells. *J Biol Chem*. 2013;288(50):35626–35.
 187. Cabral J, Ryan AE, Griffin MD, Ritter T. Extracellular vesicles as modulators of wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2018;129:394–406. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.01.018>
 188. Ferreira A da F, Gomes DA. Stem cell extracellular vesicles in skin repair. *Bioengineering*. 2019;6(1):1–18.
 189. Cheng F, Shen Y, Mohanasundaram P, Lindström M, Ivaska J, Ny T, et al. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- β -Slug signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(30):E4320–7.
 190. Kacergius T, Abu-Lafi S, Kirkliauskiene A, Gabe V, Adawi A, Rayan M, et al. Inhibitory capacity of *Rhus coriaria* L. extract and its major component methyl gallate on *Streptococcus mutans* biofilm formation by optical profilometry: Potential applications for oral health. *Mol Med Rep*. 2017;16(1):949–56.
 191. Shahbazi Y. Chemical Composition and In Vitro Antibacterial Activity of *Mentha spicata* Essential Oil against Common Food-Borne Pathogenic Bacteria . *J Pathog*. 2015;2015:1–5.
 192. Bardaweel SK, Bakchiche B, ALSalamat HA, Rezzoug M, Gherib A, Flamini G. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and Antiproliferative activities of essential oil of *Mentha spicata* L. (Lamiaceae) from Algerian Saharan atlas. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):1–7.

ÖZGEÇMİŞ

Melek ATİLLE, ilköğretim yıllarını ve lise eğitimini Van'da tamamladı. 2012 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde başladığı lisans eğitimini, 2017 yılında tamamladı. 2018 yılında Diş hekimliği uzmanlık eğitimi sınavı sonuçlarına göre Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana bilim dalında uzmanlık eğitime başladı. Halen aynı bölümde klinik ve akademik faaliyetlerine devam etmektedir.



ORJİNALLİK RAPORU

% **12**
BENZERLİK İNDEKSİ

% **10**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**
YAYINLAR

% **6**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİ KAYNAKLAR

1	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
7	www.psikofarmakoloji.org İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
9	Submitted to Kırıkkale University Öğrenci Ödevi	<%1