

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

**THYMBRA SPİCATA VE CYCLOTRİCHİUM ORİGANİFOLİUM
TÜRLERİNİN KİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİ VE
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ANALİZİ İLE SIÇANLARDA
PALATAL YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dt. Ahmet Mazlum BİRTANE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
DİŞ.21.001

proje numarası ile desteklenmiştir.

DİYARBAKIR-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı herhangi bir davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynakça listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dt. Ahmet Mazlum BİRTANE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her alanda desteğini ve güvenini benden esirgemeyen, hem tez çalışmamda hem de uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, çalışkan ve disiplinli kişiliğini örnek aldığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU'na;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana olan desteklerini ve güvenlerini hissettiğim değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Ahmet DAĞ'a, Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU'ya, Dr. Öğr. Üyesi. Fikret İPEK'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ebru Ece SARIBAŞ' a;

Mesleki anlamda gelişimime katkıda bulunan ve deneyimlerini her fırsatta benimle paylaşan Prof. Dr. Emrah AYNA'ya, Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Bozan Serhat İZOL'e, Dr. Öğr. Üyesi Dicle ALTINDAL'a; Uzm. Dt. İbrahim Halil ÜNLÜ'ye ve Uzm.Dt. Hakan BEGEÇ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın bütün aşamalarında yanımda olan, devamlı fikir alışverişinde bulunduğumuz ve tecrübelerimizi paylaştığımız sevgili bölüm arkadaşım Dt. Melek ATİLLE'ye;

Başta Dt. Ebrişim Nur DOĞAN, Dt. Hayri DANIŞMAN, Dt. Mehmet TANHAN, Dt. Cihan ÇAKMAK, Dt. Ahmet SAĞLIKLI, Dt. Zelal ÇAKMAK, Dt. Semra ESER, Dt. Merve TUR, Dt. Yunus GÜNEŞ olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma;

Klinik ve fakülte personellerimizden çok değerli İbrahim SEYREK'e ve Barış AKIN'a;

Her zaman yanımda olan, beni her anlamda destekleyen, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim, beni bugün olduğum birey konumuna getiren sevgili ANNEM ve BABAMA;

Canım kardeşim Adır Rumet BİRTANE'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALARI	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
ÖZET	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Mukoza ve Diş Eti	3
2.1.1. Diş Etinin Anatomik Bölümleri.....	3
2.1.2. Diş Etinin Mikroskopik Yapısı	4
2.1.3. Oral Mukozada Oluşan Yara ve Yara Benzeri Durumlar	7
2.2. Yara İyileşmesi	9
2.2.1. Yara İyileşmesi Süreci ve Evreleri	10
2.2.2. Yara iyileşmesi tipleri.....	20
2.2.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	21
2.2.4. Palatal yara iyileşmesi	23
2.3. Bitkisel Ürünlerin Tarihçesi.....	24
2.4. Tymbria Spicata	26
2.5. Cyclotrichium Origanilofum.....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. Grupların Oluşturulması	31
3.2. Cerrahi Yöntem.....	32
3.3. İrrigasyon Ajanlarının Uygulanması	35

3.4. Ratların Bakımı Ve Deneyin Sonlandırılması	35
3.5. Değerlendirme Yöntemleri	36
3.5.1. İrrigasyon Ajanlarının Elde Edilmesi Ve Kimyasal İçerik Tayini	36
3.5.2. Histolojik Yöntem.....	36
3.5.3. Mikrobiyolojik Yöntem	39
3.5.4. İstatistiksel Yöntem	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Farmakolojik Bulgular	41
4.1.1. İrrigasyon Solüsyonların Kimyasal Analizleri	41
4.1.2. İrrigasyon Solüsyonlarının Antioksidan Aktiviteleri.....	43
4.1.3 Türlerin enzim aktiviteleri (% inhibisyon)	43
4.2. Mikrobiyolojik Bulgular	44
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	47
4.3.1. Grupların Histopatolojik Bulguları (Kontrol Grubu – Grup 1)	47
4.3.2. Grupların Histopatolojik Bulguları (Thymbra Spicata – Grup2).....	50
4.3.3. Grupların Histopatolojik Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium – Grup3)	52
4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	55
4.4.1. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Kontrol Grubu - Vegf)	55
4.4.2. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Thymbra Spicata Grubu - Vegf)	57
4.4.3. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium Grubu - Vegf -)	60
.....	61
.....	61
.....	62
4.4.4. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Kontrol Grubu – Vimentin)....	63

4.4.5. Grupların İmmünohistokimyasal Bulguları (Thymbra Spicata Grubu – Vimentin).....	65
4.4.6. Grupların İmmünohistokimyasal Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium Grubu Grubu – Vimentin).....	68
4.5. Ağız İçi Bulgular	70
4.5.1. Grupların Ağız İçi Bulguları (Kontrol Grubu - Grup 1).....	70
4.5.2. Grupların Ağız İçi Bulguları (Thymbra Spicata Grubu - Grup 2).....	71
4.5.3. Grupların Ağız İçi Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium Grubu - Grup 3)	71
4.6. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Parametrelerin istatistiksel Analizleri	72
4.6.1.Vaskülarizasyon.....	72
4.6.2. PMN.....	74
4.6.3. Kollajen Dejenerasyonu.....	76
4.6.4. Fibrosiz	79
4.6.5. VEGF	82
4.6.6. Vimentin	85
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	102
KAYNAKÇA.....	103
EK-1: BENZERLİK ENDEKSİ RAPORU	125

SİMGELER VE KISALTMALARI

ABTS: 2,2'-Azinobis 3-etilbenzotrazolin-6-sülfonat

BHT: Bütillenmiş hidroksi tolüen

CO: Cyclotrichium Origanifolium

CUPRAC: Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi

DPPH: 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil

EGF: Epidermal büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekül-1

Ig G: İmmünoglobulin G

IL-1: İnterlökin-1

O-: Süperoksid anyonu

PBS: Fosfat tampon solüsyonu

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PMN: Polimorf nükleer lökositler

PRF: Platelet rich fibrin

PRP: Platelet rich plasma

ROT: Reaktif oksijen türleri

TGF- α : Transforming büyüme faktörü- α

TGF- β : Transforming büyüme faktörü- β

TOC: α -Takoferol

T-PRF: Titanium-prepared platelet rich fibrin

TS: Thymbra spicata

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WHO: Dünya sağlık örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Yara iyileşmesinin evreleri.....	11
Tablo 3.1: Grupların dağılımı ve isimlendirilmesi	32
Tablo 4.1: Thymbra Spicata türünün uçucu yağ içeriği.....	41
Tablo 4.2: Cyclotrichium Origanifolium bitkisinin uçucu yağ içeriği	42
Tablo 4.3: TS ve CO türlerinin antioksidan kapasiteleri	43
Tablo 4.4: TS ve CO türlerinin anzim aktiviteleri	44
Tablo 4.5: TS ve CO türleri ile Kloroben'in S.Mitis bakterisi üzerine etkinlikleri	45
Tablo 4.6: TS ve CO türleri ile Kloroben'in A.Actinomycetemcomitans bakterisi üzerine etkinlikleri.....	46
Tablo 4.7: Vaskülarizasyon değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	72
Tablo 4.8: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	73
Tablo 4.9: PMN değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	75
Tablo 4.10: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	75
Tablo 4.11: Kollajen dejenerasyonu değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	77
Tablo 4.12: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	78
Tablo 4.13: Fibrozis değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	80
Tablo 4.14: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	81
Tablo 4.15: VEGF değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	83
Tablo 4.16: Gruplar arası Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	83
Tablo 4.17: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları.....	84

Tablo 4.18: Vimentin değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	86
Tablo 4.19: Gruplar arası Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn oklu karşılaştırma testi sonuçları.....	86
Tablo 4.20: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn oklu karşılaştırma testi sonuçları.....	87



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 : Maturasyon evresi (85).....	19
Şekil 2.2 : Thymbra Spicata bitkisi.....	27
Şekil 2.3: Cyclotrichium Origanilofum bitkisi	29
Şekil 3.1: Yara bölgesinin işaretlenmesi ve cerrahi olarak yara bölgesinin oluşturulması	33
Şekil 3.2: Cerrahi olarak çıkarılan dişeti dokusu	34
Şekil 3.3: Sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgesi	34
Şekil 3.4: İrrigasyon ajanlarının uygulanması	35
Şekil 4.1: Kullanılan ajanların Streptococcus Mitis bakterisi üzerine etkisi	44
Şekil 4.2: Kullanılan ajanların Aggregatibacter Actinomycetemcomitans bakterisi üzerine etkisi	45
Şekil 4.3: Kontrol grubu 3.gün - İnflamatuar hücre infiltrasyonu (siyah ok) damarlarda aşırı genişleme ve konjesyonel alanlar (kırmızı ok), damarlarda yırtılma (mavi ok).....	48
Şekil 4.4: Kontrol grubu 7.gün Dağılmış halde görülen kollajen dejenerasyonu (siyah ok) ve yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu(kırmızı ok).....	48
Şekil 4.5: Kontrol grubu 14.gün - Kollajenize yapıların reorganizasyonu (siyah ok) inflamatuvar hücre infiltrasyonunda soliter dağılım (kırmızı ok), kan damarlarındaki konjesyonun azalması ve damar çaplarında küçülme (mavi ok), bağ dokusunda kısmi yapılanma (beyaz ok).....	49
Şekil 4.6: Kontrol grubu 21.gün - Bağ dokusunda yağ hücrelerinde artış (siyah ok), kollajenize alanlarda sıkılaşma (kırmızı ok), damar çaplarında küçülme (mavi ok), yer yer kollajen yapılarında dejenerasyon (beyaz ok)	49
Şekil 4.7: TS grubu 3.gün - Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah ok) yer yer ödemli alanlar (kırmızı ok), kan damarlarında özellikle membran yapısındaki kalınlaşma (mavi ok), endotel hücrelerinde hipertrofi (beyaz ok).....	50
Şekil 4.8: TS grubu 7.gün - Yaygın inflamasyon (siyah ok), kan damarlarında belirgin genişleme (kırmızı ok),fibroblast hücrelerinde hipertrofi(mavi ok).....	51

Şekil 4.9: TS grubu -14.gün İnflamasyonda azalma, kollajenize alanlarda belirginleşme (siyah ok)	51
Şekil 4.10: TS grubu 21.gün Kollajenize alanlarda reorganizasyon ve olduğu fibroblastlarda artış (siyah ok) az sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (kırmızı ok), damar çaplarında da belirgin bir küçülme	52
Şekil 4.11: CO grubu 3.gün - Bu gruba ait kesitlerde kollajen dejenerasyonu (siyah ok) konjesyone ve dilate kan damarları (kırmızı ok), damar çevresinde inflamatuvar hücre agregasyonu (mavi ok).....	53
Şekil 4.12: CO grubu 7.gün - Kan damarlarında konjesyon(siyah ok), kollajenize dejeneratif alanların (kırmızı ok), yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu(mavi ok).....	53
Şekil 4.13: CO grubu14.gün - Yağ hücrelerinde artışa bağlı olarak yeniden yapılanma (siyah ok), kan damarlarındaki konjesyonda azalma (kırmızı ok) inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma(mavi ok)	54
Şekil 4.14: CO grubu 21.gün - Kollajen yapımında artış (siyah ok), damar çaplarında küçülme (kırmızı ok), fibroblastların yeniden yapılanması ve damar çaplarındaki inflamasyonda azalma(mavi ok).....	54
Şekil 4.15: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 3.gün - Dilate damarların endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyon (sarı oklar)	55
Şekil 4.16: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 7.gün - Damar çevresinde (sarı oklar) ve endotel hücrelerinde vegf pozitif reaksiyon (kırmızı ok)	56
Şekil 4.17: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 14.gün - Damar çaplarında küçülme(sarı ok), endotel hücrelerinde pozitif VEGF ekspresyonunda (mavi ok)	56
Şekil 4.18: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 21.gün - Devam eden inflamasyon (kırmızı oklar), endotel hücrelerinde azalmış pozitif vegf ekspresyonu (sarı oklar).....	57
Şekil 4.19: TS grubu VEGF ekspresyonu 3.gün - Damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde(sarı işaret) ve damar endotelindeki hiperplaziye(kırmızı işaret) bağlı olarak VEGF ekspresyonunda artış	58
Şekil 4.20: TS grubu VEGF ekspresyonu 7.gün küçük çaplı arteriöl ve venüllerin endotel hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerde pozitif VEGF ekspresyonu (sarı işaret)	58

Şekil 4.21: TS grubu VEGF ekspresyonu 14.gün Damar çaplarında reorganizasyon ve bu bölgelerde VEGF pozitif reaksiyonda artış (sarı ok)	59
Şekil 4.22: TS grubu VEGF ekspresyonu 21.gün kollojenize yapılarda (yeşil ok) daha geniş yayılım ve endotel hücrelerinde lümene doğru çıkıntılar ile pozitif VEGF ekspresyonu (sarı ok)	59
Şekil 4.23: CO grubu VEGF ekspresyonu 3.gün Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu, dilate vasküler yapılanma ve endotel hücrelerinde vegf pozitif (kırmızı ok) reaksiyon	60
Şekil 4.24: CO grubu VEGF ekspresyonu 7.gün Endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyon.....	61
Şekil 4.25: CO grubu VEGF ekspresyonu 14.gün Damar çaplarında belirgin düzelme (kırmızı oklar) ve yine endotel hücreleri ile bazı inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif reaksiyon (sarı oklar)	61
Şekil 4.26: CO grubu VEGF ekspresyonu 21.gün Damar çaplarında belirgin düzelme ve endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyonda artış (kırmızı ok)	62
Şekil 4.27: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 3.gün Yaygın inflamatuvar durum ve negatif vimentin ekspresyonu (mavi ok)	63
Şekil 4.28: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 7.gün Kollojenize yapılarda artış ve orta düzeyde vimentin ekspresyonu (kırmızı ok).....	64
Şekil 4.29: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 14.gün Kollojenize yapılarda artış ve derinleşme, orta düzeyde vimentin ekspresyonu (mavi ok) ve Damar duvarında orta düzey vimentin ekspresyonu (kırmızı ok).....	64
Şekil 4.30: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 21.gün Kollojenize alanlarda sıkılaşma,liflerde ve fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok)	65
Şekil 4.31: TS grubu Vimentin ekspresyonu 3.gün Agregat oluşturmuş olan inflamatuvar hücre infiltrasyonlarının bulunduğu bölgelerde orta düzeyde vimentin ekspresyonu (mavi ok).....	66
Şekil 4.32: TS grubu Vimentin ekspresyonu 7.gün Bazı fibroblast hücrelerinde (sarı ok) ve damar çevresinde orta düzey vimentin ekspresyonu (mavi ok).....	66

Şekil 4.33: TS grubu Vimentin ekspresyonu 14.gün Kollojenize alanlarda belirginleşme ve aralarındaki fibroblast çekirdeklerinde orta düzeyde vimentin ekspresyonunun (sarı ok).....	67
Şekil 4.34: TS grubu Vimentin ekspresyonu 21.gün Damar çevresinde, kollojenize alanlarda (sarı ok) ve fibroblast hücrelerde pozitif vimentin ekspresyonu (kırmızı ok).....	67
Şekil 4.35: CO grubu Vimentin ekspresyonu 3.gün damar bazal membran çevresinde ve etrafındaki lifsel yapıda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok)	68
Şekil 4.36: CO grubu Vimentin Ekspresyonu 7.gün Düzelmeye başlayan kollojenize alanlarda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok), Damar çevresinde orta düzeyde pozitif vimentin ekspresyonu (kırmızı ok).....	69
Şekil 4.37: CO grubu Vimentin ekspresyonu 14.gün yeniden yapılanmaya bağlı olarak belirgin demetler şeklinde kollojenize alanlar ve fibroblastlarda vimentin ekspresyonu (sarı ok).....	69
Şekil 4.38: CO grubu Vimentin ekspresyonu 21.gün Damar çevresinde yaygın şekilde kollojenize alanlarda ve bazı fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok)..	70
Şekil 4.39: Kontrol grubu ağız içi görüntüleri; A = 3.gün, B = 7.gün, C = 14.gün, D = 21.gün	70
Şekil 4.40: TS grubu ağız içi görüntüleri; A = 3.gün, B = 7.gün, C = 14.gün, D = 21.gün	71
Şekil 4.41: CO grubu ağız içi görüntüleri; A = 3.gün, B = 7.gün, C = 14.gün, D = 21.gün	71
Şekil 4.42: Vaskülarizasyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi.....	74
Şekil 4.43: PMN değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi.....	76
Şekil 4.44: Kollajen dejenerasyonu değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	79
Şekil 4.45: Fibrozis değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi.....	82

Şekil 4.46: VEGF değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi.....	85
Şekil 4.47: Vimentin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi.....	88



ÖZET

THYMBRA SPİCATA VE CYCLOTRİCHİUM ORİGANİFOLİUM TÜRLERİNİN KİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ANALİZİ İLE SIÇANLARDA PALATAL YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, *Thymbra Spicata* (Zahter) ve *Cyclotrichium Origanifolium* (Dağ Nanesi) bitkilerinin antioksidan kompozisyonunu, antibakteriyel etkinlikleri ve sıçanlarda palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğinin histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmesidir.

Materyal ve Metod: Bu amaçla, 8-10 haftalık, 84 adet Wistar albino türü erkek ratın palatal mukozasında 4 mm çapında eksizyonel yara bölgesi oluşturuldu. Denekler kontrol grubu (K), *Thymbra Spicata* (TS) ve *Cyclotrichium Origanifolium* (CO) şeklinde 3 eşit gruba bölünerek 3, 7, 14 ve 21.günlerde kurban edildi. Histopatolojik değerlendirmede; vaskülarizasyon, polimorfonükleer lökositler (PMN), kollajen dejenerasyonu, fibrozis, VEGF ve vimentin parametrelerine bakıldı. Ekstrelerin antioksidan aktiviteleri DPPH serbest radikal giderim yöntemi, ABTS katyon radikali giderim aktivitesi ve CUPRAC yöntemiyle ölçüldü. Agar well difüzyon yöntemiyle de *Streptococcus Mitis* ve *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* bakterileri üzerindeki etkinlikleri incelendi.

Bulgular: İstatistik analiz sonuçlarına göre, TS ve CO gruplarının VEGF değerleri 3,7,14 ve 21. günlerde K grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Vimentin değerleri açısından incelendiğinde TS grubundaki değerlerin, 7,14 ve 21. günlerde K ve CO gruplarına göre yüksek olduğu, 14 ve 21. günlerdeki değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu ve fibrozis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Antioksidan değerlendirmede; TS ve CO ekstreleri antioksidan olarak aktif bulunmuştur. İlaveten, TS ve CO ekstrelerinin *S. Mitis* üzerinde antibakteriyel etki gösterdiği ancak *A.Actinomycetemcomitans* üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarına göre *Thymbra Spicata* (TS) bitkisinin sıçanlarda palatal yara iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiği ve *Cyclotrichium Origanifolium* (CO)

bitkisinin ise orta düzeyde etkili olduğu görölmüştür. Ayrıca her iki bitki türünün de S.Mitis üzerinde antibakteriyel etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Thymbra Spicata*, *Cyclotrichium Origanifolium*, yara iyileşmesi, antioksidan, antibakteriyel



ABSTRACT

HISTOLOGICAL OBJECTIVES OF THYMBRA SPICATA AND CYCLOTRICHIMUM ORIGANIFOLIUM SPECIES, ANALYSIS OF THE CHEMICAL CONTENTS, ANTIOXIDANT CAPACITIES, AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES, AND THE EFFECTS OF HISTOLOGICAL OBJECTIVES ON PALATAL WOUND HEALING IN RATS AND IMMUNOCIOLOGY

Aim: The aim of this study is to examine the antioxidant composition, antibacterial activities and histological and immunohistochemical effects of Thymbra Spicata (Zahter) and Cyclotrichium Origanifolium (Mountain Mint) plants on palatal wound healing in rats.

Material and Method: For this purpose, an excisional wound area of 4 mm in diameter was created in the palatal mucosa of 84 Wistar albino male rats aged 8-10 weeks. The subjects were divided into 3 equal groups as control group (K), Thymbra Spicata (TS) and Cyclotrichium Origanifolium (CO) and were sacrificed on the 3rd, 7th, 14th and 21st days. In histopathological evaluation; Vascularization, polymorphonuclear leukocytes (PMN), collagen degeneration, fibrosis, VEGF and vimentin parameters were measured. The antioxidant activities of the extracts were measured by DPPH free radical scavenging method, ABTS cation radical scavenging activity and CUPRAC method. The effects on Streptococcus Mitis and Aggregatibacter Actinomycetemcomitans bacteria were also investigated by agar well diffusion method.

Results: According to the results of the statistical analysis, VEGF values of the TS and CO groups were found to be significantly higher at 3,7,14 and 21 days compared to the K group. When examined in terms of vimentin values, it was determined that the values in the TS group were higher at 7, 14 and 21 days compared to the K and CO groups, and the values at 14 and 21 days were statistically significant. There was no statistically significant difference between the groups in terms of vascularization, PMN, collagen degeneration and fibrosis values. In antioxidant evaluation; TS and CO extracts were found to be active as antioxidants. In addition, TS and CO extracts were found to have an antibacterial effect on S. Mitis, but not on A. Actinomycetemcomitans.

Conclusion: According to the results of the study, it was seen that Thymbra Spicata (TS) plant had a positive effect on palatal wound healing in rats and Cyclotrichium

Origanifolium (CO) plant was moderately effective. In addition, it was determined that both plant species showed antibacterial activity on S.Mitis.

Keywords: *Thymbra Spicata*, *Cyclotricium Origanifolium*, wound healing, antioxidant, antibacterial



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara dokusu, canlılarda doku bütünlüğünün travmatik veya biyolojik sebeplerle (fiziksel, biyokimyasal, kimyasal, mikroorganizma vb.) bozulması sonucunda meydana gelir(1,2). Bu sebeplere ek olarak hekimler tarafından özellikle cerrahi işlemler sonrasında da meydana gelen yara dokusu, hasta konforunu etkileyen ve işlem sonrasında takip gerektiren bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Yaralanma sonrasında doku yanıtı ile başlayan yara iyileşmesi süreci, koagülasyon ve hemostaz, inflamatuvar hücreler birikimi, granülasyon dokusu oluşumu ve olgunlaşması, yaranın kasılması ve meydana gelen destekleyici dokunun sağlamlaşması gibi basamakları içerisinde barındıran kompleks bir süreçtir (1,2,4). Yara iyileşmesi, sağlıklı bir iyileşme için önemli olduğu kadar yapılan cerrahi işlemlerin başarısını da direkt olarak etkilemektedir. Genellikle komplikasyonsuz gerçekleşen bu süreç, bazı lokal veya sistemik faktörler sebebi ile bozulabilmektedir. Bu etkenler göz önüne alındığında, yara iyileşmesinde karşılaşılabilecek komplikasyonları en aza indirmek veya yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yapılan çalışmalarda çeşitli materyaller ve teknikler denenmiş olup farklı yara dokularında farklı iyileştirici ajanların etkinlikleri incelenmiştir (5–7).

Yapılan çalışmalarda yara iyileşmesinde kullanılan ve etkinlikleri bilinen çok sayıda ilaç mevcuttur. Yakın geçmişte yapılan araştırmalara bakıldığında ise terapötik ajanlara alternatif olabilecek farklı bitkisel ürünlerin kullanımı dikkat çekicidir (8–11). Geçmişten bugüne yara tedavisinde kullanılan bitki türleri, sahip oldukları antiinflamatuvar, antioksidan, analjezik ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri sebebi ile tercih edilmiştir. Özellikle de kırsal bölgelerde yaşayan ve bu bitkilere rahat ulaşabilen insanların tecrübelerinden yararlanılarak seçilen bitkiler, günümüzde hem sağlık hizmeti vermekte hem de bilimsel çalışmalarda aktif bir şekilde kullanılmaktadır (12).

Lamiaceae familyasına ait olan *Thymbra Spicata* (Zahter) ve *Cyclotrichium Origanifolium* (Dağ Nanesi) türleri ülkemizde oldukça geniş coğrafyalarda yetişebilmekte ve hem aroma verici gıda olarak hem de içerdikleri bileşenlerin etkilerinin bilinmesi sayesinde tıbbi alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Thymbra Spicata türü yapısında yüksek oranlarda Karvakrol, γ -Terpinen ve o-Simen barındırmaktadır. Halk arasında bronşit, astım, öksürük, romatizma tedavisinde kullanılmakta olup antioksidan, antibakteriyel ve antimikrobiyal özellikleri yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (13–16).

Cyclotrichium Origanifolium türü ise içeriğinde yüksek miktarda Pulegon, l-Menton ve Limonen ihtiva etmektedir. Halk arasında ve alternatif tıpta genel olarak yatıştırıcı, gevşetici ve solunum bozukluklarının tedavisinde, kan dolaşımını düzenleyerek damar tıkanıklığını önlemede, yaraların iyileşme süresini kısaltmada ve yüksek antioksidan özelliğinden dolayı kanserle mücadelede kullanılmaktadır (17,18).

Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmamızda, *Thymbra Spicata* ve *Cyclotrichium Origanifolium* bitkilerinin antioksidan kapasitelerinin ve antibakteriyel etkinliklerinin belirlenmesi ile ratlarda palatal yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Mukoza ve Diş Eti

Ağız içi mukozası, oral kaviteyi döşeyen çok katlı yassı epitel ile epitelin altında bulunan bağ dokusundan oluşan yapıdır. Oral mukoza çiğneme mukozası, özelleşmiş mukoza ve oral müköz membran olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Çiğneyici mukoza diş eti (gingiva) ile sert damak kısımlarını örter. Özelleşmiş mukoza dil dorsumunu kaplayan mukozadır. Oral kavitenin geri kalan kısımlarını (Yumuşak damak, dilin alt bölgesi ve yanak ve dudakların iç kısmı) kaplayan mukoza ise oral müköz membran olarak adlandırılır (19).

Diş eti, çiğneme mukozasının bir parçası olarak diş kökünü, alveolar kemiği ve mine sement birleşim seviyesini çevreleyen doku bölümüdür (19). Diş eti, Serbest diş eti (Marjinal gingiva), Yapışık diş eti (Atake gingiva) ve interdental diş eti olmak üzere üç anatomik bölümden oluşur.

Genel olarak diş eti fonksiyonel gerekliliklere göre farklılaşır ve histolojik ve fenotip yönünden çeşitlilik gösterir fakat temel olarak tüm dişeti tipleri mekanik ve mikrobiyal hasarlara karşı koruyucu bir bariyer olarak etki gösterir (19,20)

2.1.1. Diş Etinin Anatomik Bölümleri

2.1.1.1. Serbest Diş Eti (Marjinal Gingiva)

Dişe bağlı olmayan, diş etinin en uç kısmını oluşturup dişi yaka şeklinde saran diş eti kısmıdır. Yaklaşık olarak 1 mm genişliğinde olup periodontal sond yardımı ile diş yüzeyinden ayrılabilir. Serbest diş eti, diş eti oluğu (gingival groove) adı verilen sığ bir çöküntü ile yapışık diş etinden ayrılır (19,21).

2.1.1.2 Yapışık Diş Eti (Atake Gingiva)

Koronal kısımda diş eti oluğu ile apikalde mukogingival hat arasında kalan diş eti kısmıdır. Serbest diş etinin devamı niteliğindedir. Alveolar kemik periostuna sıkıca bağlı olup sıkı ve elastik yapıdadır. Genişliği klinik olarak önemli bir parametredir ve mukogingival hat ile periodontal cep veya diş eti sulkusunun tabanı arasında kalan mesafe olarak ölçülmektedir (19,20).

2.1.1.3 İnterdental Gingiva

İnterproksimal boşluğu dolduran ve dişlerin kontak noktalarının altında kalan diş eti kısmıdır. Piramidal tarzda veya ‘col’ olarak adlandırılan (fasial ve lingual papili birbirine bağlayan vadi şeklindeki çöküntü) tarzda olabilir. İnterdental diş etinin şekli dişler arasındaki kontakt varlığına, diş eti çekilmesine ve alveolar kemik kaybına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (19).

2.1.2. Diş Etinin Mikroskopik Yapısı

Diş eti histolojik olarak incelendiğinde, üst tarafta bulunan çok katlı yassı epitel ve hemen altındaki bağ dokusu tabakalarından oluşmaktadır. Epitel temel olarak hücresel yapıdadır. Bağ dokusunda ise hücre içeriği daha az olup esas olarak ekstraselüler matriks ve kollojen liflerden oluşur. Epitel ile bağ dokusu arasında, iki tabakayı birbirinden ayıran bazal membran bulunur (19).

2.1.2.1 Diş eti Epiteli

Diş eti epiteli çok katlı yassı epiteldir. Üç temel yapıdan oluşmaktadır:

- Oral epitel
- Sulkular epitel
- Birleşim epiteli

Epiteli oluşturan esas hücreler keratinositler olup melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de bulunan diğer hücre tipleridir.

Dişeti epitelinin esas görevi, derin dokuları korumak ve ağız ortamında seçici geçirgen bir bariyer oluşturmaktır. Keratinositler çoğalarak ve farklılaşarak bu duruma yardımcı olmaktadır. Keratinositlerin çoğalması mitoz bölünme ile sıklıkla bazal tabakada gerçekleşirken az sıklıkta suprabazal tabakalarda da görülmektedir. Keratinositlerin sayıca daha az kısmı çoğalma görevi görürken hücrelerin büyük çoğunluğu epitel yüzeyine doğru göç etmektedir (19). Farklılaşma ise, bazal tabakadan yer değiştiren hücrelerin bir dizi morfolojik ve biyokimyasal değişimler geçirerek ilerlemesini içeren keratinizasyon sürecidir. Keratinizasyon sürecinde hücrelerde tonofilament prevelansı artar ve hücreler yassılaşır, keratohyalin granülleri üretilerek

hücre-hücre arası bağlantılar oluşur ve ardından nukleus kaybolur (19).

Keratinizasyon sürecinin tam anlamıyla gerçekleşmesi, stratum corneumda ve stratum granulosumda nukleus bulunmaksızın, deri benzeri bir ortokeratinize tabakanın üretimi sonucunda oluşmaktadır. Gingival alanlar genellikle parakeratinize ya da nonkeratinize iken bazı bölgelerde ortokeratinize yapı bulunmaktadır. Parakeratinize epitel yapısında, stratum corneum piknotik çekirdeğini korurken stratum granulosumda keratohyalin granülleri dağınık halde bulunmaktadır. Nonkeratinize epitel ise stratum granulosum ve stratum corneum tabakasına sahip olmamakla birlikte, yüzeyel hücreleri canlı çekirdek yapısına sahiptir (19).

Melanositler, epitelin bazal tabakası ile spinöz tabakasında yeralan ve melanin sentezinden sorumlu olan dendritik hücrelerdir (22). Langerhans hücreleri, bazal tabakanın üzerindeki tabakalarda ve keratinositler arasında yerleşik dendritik hücrelerdir. Mononükleer fagositik sistemin üyeleri olan bu hücreler uzatılmış granül içerir ve antijenik özelliklere sahip makrofajlardır (23). Ayrıca immün reaksiyonlarda lenfositler için antijen sunan hücreler olarak rol almaktadırlar (19). Merkel hücreleri, epitelin derin katmanlarında yer alan ve dokunma algılayıcıları olarak da bilinen hücrelerdir. Bu hücreler sinir uçlarını içermekte ve desmozomlar vasıtası ile komşu hücrelere bağlanmaktadır (19,24).

2.1.2.2 Bağ Doku (Lamina Propria)

Diş eti bağ dokusu iki tabakadan oluşur ve yapısında kollojen lifler(yaklaşık olarak %60), fibroblastlar(%5), ekstraselüler matriks(%35) ve damar-sinirler bulundurulur. Lamina propria olarak da bilinen bu doku papiller ve retiküler tabakadan oluşmaktadır. Papiller tabaka epitelin altında kalan tabakadır ve epitelyal rete-peglerin çıkıntılarından oluşur. Retiküler tabaka ise alveol kemiğin periostumuna bağlı olan tabakadır (19).

Dişeti bağ dokusundaki ana hücreler fibroblastlardır. Bağ dokusunun gelişimi ve onarımından sorumlu olan fibroblastlar mezenkimal dokulardan köken alır. Fibroblastlar kollajen lifler, elastik lifler, hücre içi matriks elemanları olan glikoproteinler ve glikozaminoglikanları sentezlemektedir. Bunlara ek olarak kollojenaz ve fagositozların salgılanması ile kollojen yıkımını da düzenlemektedir (19).

Bağ dokusu hücresel elemanları arasında fibroblastlara ek olarak Mast hücreleri, makrofajlar ve histiyositler, adipoz doku (yağ dokusu), plazma hücreleri, lenfositler ve nötrofiller bulunmaktadır (19,25).

2.1.2.2.1. Diş Eti Bağ Dokusunun Ekstrasellüler Bileşenleri

Ekstrasellüler matriks, amorf yapıdadır ve çoğunluğu sudan oluşmaktadır. Matriks, hücreler ve lifler arasındaki boşluğu doldurmaktadır. Bağ dokusunun yapısında üç tip lif bulunmaktadır; Kollojen lifler, retiküler lifler ve elastik lifler. Ağırlıklı olarak Tip I kollajen bağ dokusunun hacimsel şeklini oluşturur ve diş etine gerilme kuvveti sağlar. Lamina propriada hacimsel yoğunluk oluşturmakla birlikte dişetine de gerilme kuvveti sağlar. Tip IV kollojenlifler ise Tip I kollajen lif demetleri arasında bulunmakta olup bazal membran lifleri ile devamlıdır (26).

Elastik lifler kollojen liflerin arasında dağılım göstermekte olup yapısı elastin, oksitalan ve elaunin liflerden oluşmaktadır. Birleşim epitelinin hemen altında hücresiz sementte gömülü halde bulunan yoğun kollajen lifler bağ dokusunun bağlantısını oluşturmaktadır. Bu bağlantı ne kadar stabilse birleşim epitelin göçü de o kadar sınırlı olmaktadır (19).

2.1.2.3. Farklı Alanlardaki Gingival Epitelin Yapısal ve Metabolik Özellikleri

Dişeti epiteli, diş ve alveolar kemik şekline bağlı olarak bölgeye göre morfolojik farklılıklar göstermektedir. Bunlar , oral epitel, sulkular epitel ve birleşim epiteli olarak bilinmektedir (19).

Oral epitel ya da bir diğer isimlendirme ile dış epitel, marjinal diş eti kenarından başlayarak yapışık dişeti kısmını da örten epiteldir. Oral epitelin kalınlığı ortalama olarak 0.2-0.3 mm'dir. Tam keratinize ya da parakeratinize yapıdadır. Her ikisinin kombinasyonu olabileceği gibi genellikle parakeratinize yüzey özelliği gösterir (19,27).

Diş eti sulkusunu kaplayan epitele sulkuler epitel adı verilmektedir. Gingival marjin kenarından birleşim epitelinin koronal sınırına kadar uzanır. Yapısı nonkeratinize squamöz epiteldir ve rete-peg içermez (19).

Birleşim epiteli halka şeklinde bant benzeri yapıya sahip olup çok katlı skuamöz non-keratinize epitelden oluşmaktadır. Erken dönemde 3-4 tabakadan oluşan bu yapı yaşla birlikte artış göstererek sayıca 10 ile 20 tabakaya ulaşır. Epitelin uzunluğu ortalama olarak 0.25-1.35 mm arasındadır. Sağlıklı bir periodonsiyumda koronal kısmı sayıca 10 ile 29 hücre genişliğinde olup apikal kısmı olan mine sement sınırında hücre sayıları 1-2 hücre genişliğine kadar incelmektedir (19).

Ağız içi epiteli ve sulkular epitel, temel olarak koruyucu fonksiyonları ile ön plandadır ancak doku sağlığını düzenlemede birleşim epiteli en önemli role sahiptir (22). Birleşim epiteli hücreleri metabolik yönden de aktif olmakla birlikte bir dizi sitokin, enzim, adezyon molekülleri ve büyüme faktörleri sentezleyerek dış uyaranlara karşı koruma sağlamaktadır (19).

2.1.2.4. Dişeti Epitelinin Yenilenmesi

Ağız içi epiteli sürekli olarak yenilenmektedir. Bu yenilenme (turn-over) periyodunda bazal ve spinöz tabakalarda yeni hücre oluşurken yüzeydeki eski hücrelerde dökülme görülmektedir. 24 saatlik epitelyal yenilenme periyodunda, mitotik aktivite sabah en yüksek akşam ise en düşük orandadır. Non keratinize alanlarda daha yüksek olan mitotik aktivite gingivitis varlığında da artış göstermektedir (19).

Mitotik aktivitenin incelendiği hayvan çalışmalarında, oral epitelin farklı bölgelerinde farklı aktivite varlığı görülmektedir. Aktivite yoğunluğu çoktan aza incelendiğinde; yanak mukozası, palatal mukoza, sulkular epitelde fazlayken, birleşim epiteli ve marjinal dişetinin dış yüzeyinde daha az görülmektedir (28). Yapılan diğer hayvan çalışmalarında farklı alanlardaki epitelin farklı yenilenme hızına sahip olduğu görülmüştür. Epitelin turn-over hızları damak, dil ve yanakta ortalama 5 ile 6 gün ; diş etinde 10 ile 12 gün; birleşim epitelinde ise 1-6 gün civarındadır (29). Hücre turn-overi ile epitel hücrelerine invaze olan bakteriler, dokulardan uzaklaştırılır ve etkili antibakteriyal savunma mekanizması başlatılır.

2.1.3. Oral Mukozada Oluşan Yara ve Yara Benzeri Durumlar

Ağız içinde farklı sebeplerden kaynaklanan yara ve yara benzeri durumlar oluşabilmektedir. İntraoral travmalar, viral veya bakteriyal enfeksiyonlar, yanıklar, vitamin ve mineral eksiklikleri, çeşitli ilaçların kullanımı, stres ve otoimmün

hastalıklar gibi birçok faktör oral mukozada yara oluşumuna neden olabilmektedir.

Enfeksiyöz karakterde olan periodontal hastalıkların oluşumundaki temel risk faktörü supragingival ve subgingival plak içerisinde bulunan spesifik mikroorganizmalardır. Yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı ve genetik gibi çok sayıda etiyolojik faktörün de etkilediği periodontal hastalık sürecinde veya periodontal hastalıkların tedavisi sürecinde ağız içinde yara oluşumu görülebilir.

Periodontal hastalıkların tedavisi ile iyileşme sürecinde doğal yara iyileşme mekanizması devreye girer. Başlangıç periodontal tedavi olarak bilinen diş taşlarının uzaklaştırılması (scaling) ve kök yüzey düzleştirilmesi (root planning) işlemleri ile periodontal dokularda yara iyileşme mekanizması başlar. İhtiyaç halinde yapılabilecek ileri periodontal tedavilerde de bu süreç farklı şekillerde devreye girebilmektedir.

Yapışık diş eti genişliğini ve hacmini arttırma veya kök yüzeyi kapama amacıyla yapılan mukokingival cerrahi işlemlerinde de ağız içerisinde yara bölgeleri oluşabilmektedir. Yapışık diş eti miktarı dişlerin pozisyonu, diş eti komşuluğundaki kas bağlantıları ve frenuluma göre farklılık gösterebilmektedir. Azalan ya da yetersiz olan yapışık diş eti miktarına bağlı olarak gingival inflamasyon, diş eti çekilmesi ve estetik olmayan görüntü gibi mukogingival problemler görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda doğal dişlerin ya da dental implantların çevresinde periodontal sağlığın idamesi göz önüne alındığında, 1 mm atake diş eti olacak biçimde minimum 2 mm kadar keratinize diş eti bulunması gerektiği gösterilmiştir (30). Açığa çıkan kök yüzeylerini kapatmak, estetiği geliştirmek, dental implantlar etrafındaki diş eti kalınlığını arttırmak veya ince fenotipe sahip hastalarda proflaktik olarak diş eti hacmini arttırmak amacıyla da mukokingival cerrahi işlemler uygulanabilmektedir.

Yapışık diş eti miktarının ve doku hacminin yeterliliği, milimetrik olarak tam ölçülemese de bu durum hastanın ağız hijyeni uygulamaları, yaşı, mukogingival sağlık durumu ve dental ihtiyaçları doğrultusunda hekim tarafından belirlenmektedir. Bu durumlar göz önüne alınarak diş eti kenarı etrafında plak kontrolünü kolaylaştırmak, estetiği geliştirmek, diş eti çekilmelerini durdurmak ve restorasyonlu dişler etrafındaki gingival inflamasyonu azaltmak amacıyla yapışık diş eti miktarını veya hacmini arttırmak gerekmektedir.

Serbest diş eti grefti, bağ dokusu grefti veya saplı greftler kök yüzeylerini

kapatmak ve yapışık diş eti miktarını arttırmak amacı ile sıklıkla uygulanan mukogingival cerrahi tekniklerdendir. Yapılan bu cerrahi işlemlerde de greft verici sahalarda direkt olarak yara bölgesi oluşmaktadır.

Ağız içinde çeşitli sebeplerle oluşan yara dokusu hasta konforunu, beslenmeyi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Her ne sebeple oluşursa oluşsun bu dokuların takibinin tedavisinin yapılması, hasta konforunun artırılması ve yaşam kalitesinin geliştirilmesi hem hastalar için hem de hekim için büyük önem arz etmektedir.

2.2. Yara İyileşmesi

Yara, sağlıklı olan anatomide ve fonksiyonda meydana gelen hasar olarak tanımlanır (31). Bu, cildin epitel bütünlüğündeki basit bir bozulma olabileceği gibi, tendonları, kasları, damarları, sinirleri, parankimal organları ve kemik gibi diğer yapıları etkileyerek deri altı dokuya kadar uzanabilir (32,33).

Yaralar, ilgili organ içinde harici veya dahili olarak başlayan patolojik durumlardan kaynaklanabilir. Kazara veya kasıtlı bir etiyoloji ya da bir hastalık süreci sonucunda ortaya çıkabilir. Yaralanma, nedeni ve şekli ne olursa olsun dokuya zarar verir ve içindeki yerel ortamı bozar. Zararlı faktöre verilen fizyolojik bir yanıt, kanama, pıhtılaşma ile damar kasılması, kompleman aktivasyonu ve bir inflamatuvar yanıt ile sonuçlanır (33–35). Normal yara iyileşmesi, kanama, pıhtılaşma, yaralanma ile birlikte akut inflamatuvar yanıt başlaması, bağ dokusu ve parankim hücrelerinin rejenerasyonu, kollajen birikimi ve bağ dokusunun yeniden şekillenmesi gibi koordineli olayları içeren dinamik ve anlaşılması zor bir süreçtir (33,36). Sonuç olarak, yara mukavetindeki artış bir düzen içerisinde gerçekleşir ve kopan dokularda onarım ile sonuçlanır (33,36,37).

Günlük patolojide yaralar, sık görülen bir morbidite ve mortalite nedeni olan erken ve geç komplikasyonlarla birlikte zorlu bir klinik problem olmaya devam etmektedir (32,38). Yara yükünü azaltma girişiminde, yeni terapötik yaklaşımlara ve akut ve uzun vadeli yara yönetimine yönelik teknolojilerin sürekli gelişimine vurgu yaparak iyileşme ve yara bakımının fizyolojisini anlamaya odaklanılmıştır (31,39).

Çok sayıda akut yaraya ek olarak, arteriyel, venöz, diyabetik ve ülseratif yaralar dahil olmak üzere kutanöz kaplamanın zarar görmesiyle doğrudan veya dolaylı olarak sonuçlanan hastalıklar ve anormalliklerle ilişkili çok sayıda kronik, iyileşmesi zor yaralar da vardır. Bu kronik yaraların prevalansı yaşla birlikte artar. Örneğin, kronik yaraların 45 ila 65 yaşları arasındaki her 100.000 kişide 120'yi etkilediği ve 75 yaşından büyük 100.000 kişide 800'e yükseldiği tahmin edilmektedir (31,38). Ayrıca akut yaralara eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle iyileşmeleri zamanında ve düzenli ilerlemediğinde tedavisi daha zor olan kronik yaralara dönüşebilirler.

Yara iyileşmesi, yaralanma anında başlar. Hem yerleşik hem de göç eden hücre popülasyonlarını, hücre dışı matrisi ve çözünür fizyolojik araçların etkisini içerir. Yukarıda açıklanan süreçlerin altında yatan mekanizmalar şunları içerir: (i) enflamatuvar araçlar ve büyüme faktörleri; (ii) hücre çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını yöneten hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matris etkileşimleri; (iii) epitelizasyon, fibroplazi ve anjiyogenez ile ilgili olaylar; (iv) yara kasılması; ve (v) yeniden modelleme. Bu mekanizmalar, fiziksel yaralanma anında başlatılır ve onarım süreci boyunca sürekli olarak ilerler. (31,33,40–42)

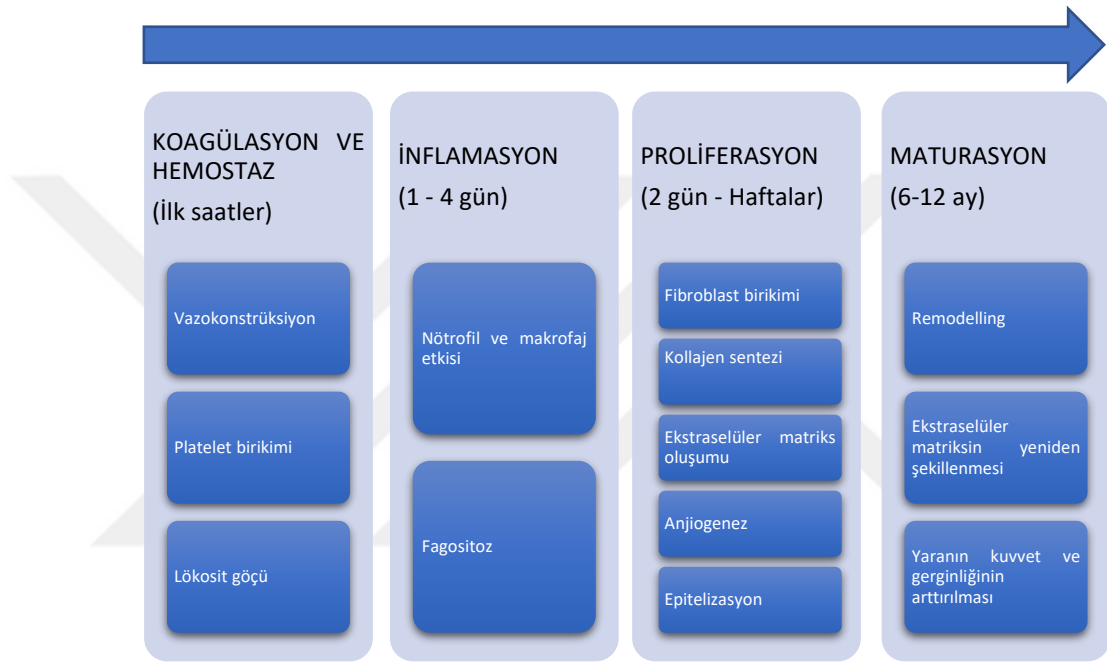
Tüm dokularda bir yaralanmadan hemen sonra onarım süreçleri başlamasına ve tüm yaraların benzer iyileşme aşamalarından geçmesine rağmen, karaciğer, iskelet dokusu ve göz gibi özelleşmiş dokuların kendine özgü yenilenme ve onarım biçimleri vardır ve ayrı yollar izlerler (42–44).

2.2.1. Yara İyileşmesi Süreci ve Evreleri

Yara oluşumu ve yara iyileşmesi süreçleri vücudun tüm doku ve organlarında gerçekleşir. Bu onarım süreçlerinin büyük kısmı bütün dokular açısından aynıdır. İyileşme süreci sürekli olmasına rağmen, yarada ve çevreleyen dokuda meydana gelen fizyolojik süreçlerin anlaşılmasına yardımcı olmak için farklı aşamalara ayrılır(45). İyileşmenin farklı evrelerinde yara bölgesinde farklı hücre tiplerinin görünmesi ile ilişkili olarak, net bir ayrımla düzenlenmiş aşamalar ve olaylar dizilerini içerir (33,46). Yaranın ayrı bölümleri rastgele bir zamanda farklı iyileşme aşamalarında olabilir (45,47).

Ana aşamalar aynı kalsa da, yara iyileşme sürecinde yer alan bileşenler arasındaki zamanlama ve etkileşimler, akut ve kronik yaralar için farklılık gösterir

(31,48). Doku hasarı tarafından uyarılan farklı akut doku onarım süreçleri, zamansal olarak dört aşamadan oluşan bir dizide birleştirilebilir: (i) yaralanma gerçekleştiği anda başlayan pıhtılaşma ve hemostaz; (ii) kısa süre geçtikten sonra başlayan iltihaplanma; (iii) yaralanmadan sonraki günler içinde başlayan ve başlıca iyileşme süreçlerini kapsamı içine alan çoğalma; ve (iv) yara dokusu oluşumunun meydana geldiği ve bir yıl ya da daha uzun sürebilen yarada yeniden şekillenme (46,49,50).



Tablo 2.1: Yara iyileşmesinin evreleri

2.2.1.1. Koagülasyon ve hemostaz

Yaralanma meydana geldikten hemen sonra yarada pıhtılaşma ve hemostaz gerçekleşir (40,41). Bu mekanizmaların esas amacı kan kaybını önlemektir. Damar sistemini korumanın, onu sağlam tutmanın bir yoludur, böylece hayati organların işlevi yaralanmaya rağmen zarar görmez. İkinci bir amaç, iyileşmenin sonraki aşamalarında ihtiyaç duyulan istilacı hücreler için bir matris sağlamak olan uzun vadeli bir amaçtır (31,33,42). Endotel hücreleri ve trombositler, pıhtılaşma ile fibrinolizis arasında var olan dinamik dengeyi ve hemostazı düzenler. Böylelikle yara bölgesinde birikim gösteren fibrin miktarı belirlenir ve onarım süreçlerinin ilerlemesini etkilenir (41,42). Zararlı hareket mikrovasküler hasara ve kanın yaraya ekstrasvazasyonuna

neden olur (37,40,41). Nöronal refleks mekanizması sayesinde, dairesel kas tabakasındaki vasküler düz kas hücrelerinin kasılması nedeniyle yaralı damarlar hızla daralır. Kasılma, 0,5 cm çapındaki bir arteriyolden kanamayı önleyecek kadar güçlüdür. Ancak süreç sadece enine kesintili damarlarda etkilidir ve kan sızıntısının tamamen kesilmesine neden olabilir. Buna karşılık, uzunlamasına kopmuş arteriollerde boşluğu artırır (41,42).

Refleks vazokonstriksiyon ile kanama miktarı geçici olarak azaltılabilir ve hatta durdurabilir. Buna ek olarak, istirahat halinde olan damarlardaki düz kas kasılması (tonus), yara duvarlarındaki hipoksi ve asidoz, pasif gevşemeye neden olana ve kanama yeniden başlayana kadar sadece birkaç dakika için yararlıdır. Çözünmeyen bir fibrin tıkaçı oluşumu olmasaydı, hemostatik mekanizmalar tek başına uzun vadede etkisiz olurdu.

Hemostatik süreçlerin başlamasıyla gerçekleşen pıhtılaşma kaskadı, meydana gelen kan kaybını en aza indirmek amacıyla, trombosit agregasyonuna ve pıhtı oluşumuna yol açan ekstrinsik ve intrinsik yollardan aktive edilir (33,41). Yaralanma bölgesinde kanama görüldüğünde, kan içindeki bileşenler ve hücrelerel elemanlar (esas olarak trombositler) açığa çıkan kollajen ve ekstraselüller matris bileşenleriyle temas eder. Bu temas ile birlikte trombositlerden pıhtılaşma faktörleri salınır. Pıhtılaşma faktörlerinin salınmasıyla fibronektin, fibrin, vitronektin ve trombospondinden oluşan kan pıhtısı oluşumu tetiklenir (31,41,42,44). Pıhtı ve trombositler hemostaz için oldukça önemlidir. Buna ek olarak hemostatik ve inflamatuvar fazlardan sonraki aşamalarda meydana gelen hücrelerel göç için kalıcı olmayan bir matriks sağlar. Trombositlerin sitoplazması, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörleri gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerle dolu a-granüller içerir (42).

Bu moleküller, nötrofilleri ve daha sonra makrofajları, endotel hücrelerini ve fibroblastları aktive ederek ve çekerek yara iyileşme kaskadında promotörler olarak hareket ederler (40,42). Trombositler ayrıca, yoğun cisimlerde depolanan ve vazodilatasyona ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olarak, dokuda sıvı ekstravazasyonuna neden olan ve ödem ile sonuçlanan ve daha sonraki inflamatuvar faz sırasında kendini güçlendiren serotonin gibi vazoaaktif aminler içerir (42,45).

Eikosanoidler ve araşidonik asit metabolizmasının diğer ürünleri, hücre zarlarının yaralanmasından sonra salınır ve ani inflamatuvar yanıtta güçlü biyolojik fonksiyonlara sahiptir (31,37,42).

2.2.1.2Enflamatuvar evre

İstilacı mikroorganizmalara karşı bir bağışıklık bariyeri oluşturmak amacıyla, hümmoral ve hücreseel inflamatuvar faz devreye girer. Erken inflamatuvar faz ve geç inflamatuvar faz olmak üzere iki ayrı faza ayrılır (43).

Pıhtılaşmanın geç fazında başlayan erken inflamatuvar yanıt birçok işlevsel göreve sahiptir. Kompleman kaskadını aktive eder ve moleküler olayları başlatarak, asıl işlevi enfeksiyonu önlemek olan nötrofiller tarafından yara bölgesinin infiltrasyonuna yol açar (40). Nötrofiller, bakterileri, yabancı partikülleri ve hasarlı dokuyu yok etmek ve uzaklaştırmak için kritik fagositoz görevi ile başlar. Bakteriyel dengesizliğe sahip akut yaralar iyileşmeyeceğinden, fagositotik aktivite sonraki süreçler için çok önemlidir (31,35,43).

Nötrofiller, TGF- β , C3a ve C5a gibi kompleman bileşenleri ve bakteri ve trombosit ürünleri tarafından üretilen formilmetionil peptitler dahil olmak üzere çeşitli kemo-çekici ajanlar tarafından yaralanmadan sonraki 24-36 saat içinde yara bölgesine çekilmeye başlar (31). 3 Yüzey yapışma moleküllerinin düzenlenmesiyle meydana gelen değişiklikler sonucunda, nötrofiller yapışkan bir hale gelir ve marjinasyon süreciyle yara bölgesini çevreleyen post-kapiller venlerin endotel hücrelerine yapışmaya başlar (42,43). Daha sonra nötrofiller, kan akışı tarafından ileri itilen endotelin yüzeyi boyunca yuvarlanır. Bu yapışmalar ve yuvarlanma mekanizmaları, selektin bağımlı etkileşimler tarafından aracılık edilir ve zayıf ekler olarak sınıflandırılır (43,44).

Endotel hücrelerinin salgıladığı kemokinler, integrinler aracılığı ile daha kuvvetli olan yapışma sistemini hızlıca aktive eder (33,44). Hücreler yuvarlanmayı durdurur ve diapedezle birlikte endotel hücreleri arasında sıkışarak venüllerden dışarı göç eder (43,44).

Sonraki göç süreci kemokinler ve kemotaktik ajanlar aracılığı ile gerçekleşir. Nötrofiller yara ortamına girdikten sonra yabancı maddeleri ve bakterileri fagosit eder, proteolitik enzimleri ve oksijenden türetilen serbest radikal türlerini serbest

bırakarak onları yok eder (44,45). Nötrofil aktivitesi, tüm kirletici bakteriler temizlendikten sonra, yaralanmadan sonraki birkaç gün içinde kademeli olarak değişir (43,44). Görevi tamamladıktan sonra, bir sonraki iyileşme aşamasına geçmeden önce nötrofiller yaradan elimine edilmelidir. Fazla hücreler, doku hasarı olmadan veya inflamatuvar yanıtı kuvvetlendirmeden tüm nötrofil popülasyonunun ortadan kaldırılmasına izin vererek, yara yüzeyine kabuk olarak ve apoptoz yoluyla atılır (33,43). Artık hücre kalıntıları ve apoptotik cisimler sonrasında makrofajlar aracılığı ile fagosite edilir (31,33,48).

Geç inflamatuvar fazın bir parçası olarak, yaralanma sonrası 48 ile 72. saatlerde, yarada makrofajlar belirir ve fagositoz süreci devam eder (43,51,52). Bu hücreler, yaraya vardıklarında doku makrofajları olmak üzere fenotipik değişikliğe uğramış olan monositleridir. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman bileşenleri, PDGF, TGF- β , lökotrien B₄ ve trombosit faktör IV gibi sitokinlerin yanı sıra elastin ve kolajen yıkım ürünleri de dahil olmak üzere sayısız kemo-çekici ajan tarafından yara bölgesine çekilen makrofajlar, daha uzun bir ömre sahiptir. Bu hücreler, inflamatuvar yanıtın geç aşamaları için temeldir, anahtar düzenleyici hücreler olarak işlev görür ve diğer araçların (TGF- α , heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü [FGF], kollajenaz), keratinositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini aktive eder (1,33,48). Açıkça yarada monositlerin ve makrofajların tükenmesi, yetersiz yara debridmanı, gecikmiş fibroblast proliferasyonu ve olgunlaşmasına, ayrıca gecikmiş anjiyogenez nedeniyle ciddi iyileşme bozukluklarına neden olur, bu da yetersiz fibroz ve daha zayıf onarılmış bir yara ile sonuçlanır (1,44,52).

Geç inflamatuvar evrede yara bölgesine giren son hücre tipi, interlökin-1 (IL-1), kompleman sistemi elemanları, immünoglobulin G (IgG) yıkım ürünlerinin etkisiyle yaralanmadan 72 saat sonra çekilen lenfositlerdir (33,43). IL-1, daha sonra kollajenin remodellingi, ekstraselüller matriks bileşenlerinin üretilmesi ve bunların bozulmasında gerekli olan kollajenaz düzenlemesinde önemli bir rol oynar (43,51).

2.2.1.3. Proliferasyon evresi

Devam eden yaralanma sona erdiğinde, hemostaz sağlandığında ve bir bağışıklık tepkisi başarıyla yerine oturduğunda, akut yara doku onarımına doğru

kayar(43–45).

Proliferatif faz, yaralanma oluştuktan sonra üçüncü gün başlar ve yaklaşık olarak 2 hafta sürer. Fibrin ve fibronektin'den oluşmuş ve kalıcı olmayan ağın yerini alan ve yeni sentezlenen ekstraselüler matrisin fibroblast göçü ve birikmesi ile karakterize edilir. Makroskopik olarak, yara iyileşmesindeki bu aşama, yoğun granülasyon dokusu oluşumu olarak görülebilir. Proliferatif fazda meydana gelen çeşitli fizyolojik ve biyolojik süreçler; fibroblast migrasyonu, kollajen sentezi, anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumu, protrüzyon, adezyon, traksiyon ve epitelizasyondur (33,48).

2.2.1.3.1. Fibroblast migrasyonu

Yaralanmayı takiben, çevre dokulardaki fibroblastlar ve miyofibroblastlar, ortalama 3 gün boyunca çoğalmak üzere uyarılır (1). Sonrasında, inflamatuvar hücreler, trombositlerden salgılanan TGF- β ve PDGF gibi faktörler tarafından çekilip yaraya göç ederler (53). Fibroblastlar ilk olarak yaralanma meydana geldikten sonra üçüncü günde yarada ortaya çıkar ve birikimleri fenotipik modülasyon gerektirir. Yaraya girdikten sonra bolca çoğalırlar ve hyaluronan, fibronektin, proteoglikanlar ve tip 1 ve tip 3 prokollajen matris proteinlerini üretirler. Tüm ürünleri yerel ortamda biriktirilir (1,31). Birinci haftanın sonlarına doğru, hücreyel göçü destekleyen ve ayrıca onarım sürecinin sağlıklı gerçekleşebilmesi için gerekli görülen hücre dışı matris birikiminde artış görülür (33,51). Bu aşamada, fibroblastlar myofibroblast fenotiplerine dönüşürler. Devam eden süreçte, plazma zarının alt tabakasında kalın aktin demetleri içerirler ve hücre dışı matriste fibronektin ve kollajene bağlanarak psödopodiyi aktif olarak uzatırlar (53). Onarım sürecinde önemli bir role sahip olan ve yara kenarlarına yaklaşmaya yardım eden yara kasılması, bu hücreyel uzantıların geri çekilmesiyle gerçekleşir. Bu görevi gerçekleştirdikten sonra, fazlalık fibroblastlar apoptosis ile elimine edilir (54–56).

2.2.1.3.2. Kollajen sentezi

Kollajenler, yara iyileşmesinin bütün evrelerinde önemli konumda olan bir içeriktir. Fibroblastlardan sentezlenirler, dokulara bütünlük ve desteklik kazandırırılar. Özellikle onarımın aşamasında, proliferatif evre ile yeniden şekillenme evresinde önemli rol oynarlar. Kollajenler, yara içindeki intraselüler matris oluşumunda esas

görevi görür. Yaralanmamış dermis %80 oranında tip 1 ve %25 oranda tip 3 kollajen içerirken, yara bölgesinde oluşan granülasyon dokusu %40 oranda tip 3 kollajen eksprese eder. (31,55–57)

2.2.1.3.3. Anjiyogenez ve yara granülasyon dokusu formasyonu

Yeni oluşacak kan damarlarının modellenmesi ve kurulması yara iyileşmesi sürecinde oldukça önemli olmakla birlikte ve onarım sürecinin bütün basamaklarında eş zamanlı gerçekleşir. Nötrofilleri ve makrofajları çekmeye ek olarak, hemostatik faz sırasında salgılanan çok sayıda anjiyojenik faktör anjiyogenezi destekler (54,58,59). Yerleşik endotelial hücreler, FGF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), PDGF, anjiyogenin, TGF- α ve TGF- β gibi anjiyojenik sinyal proteinlerine ve büyüme faktörlerine yanıt verir. Anjiyostatin ve steroidler ise inhibisyon faktörleri olarak görev alarak aradaki dengenin korunmasına yardımcı olur (33,60,61).

İnhibitör ve uyarıcı ajanlar, mitoz aktive ederek, lokomasyonu teşvik ederek ve endotelial büyüme faktörlerini serbest bırakmak için konakçı hücreleri uyararak, doğrudan ve dolaylı olarak çoğalan endotelial hücreler üzerinde etki eder (62). Hipoksik koşullar altında, çevre dokulardan moleküller salgılanır ve endotel hücrelerinin sayıca artmasını ve büyümesini teşvik eder. Yanıt olarak da dört kademeli bir işlem gerçekleşir: (i) hücre dışı matriste görev almak amacı ile ana damarda mevcut bazal laminanın bozunması için endotelial hücrelerden proteazların üretilmesi; (ii) kemotaksis; (iii) çoğalma; ve (iv) yeniden modelleme ve farklılaşma. FGF ile VEGF, bütün bu süreçlerde merkezi düzenleyici olarak rol oynar (33,59).

İlk aşamalarda, yara merkezinde vasküler besleme yoktur, bu nedenle yara kenarlarıyla sınırlı olan canlı doku, yaralanmamış damarlar tarafından ve hasar görmemiş interstisyumdan difüzyonla perfüze edilir (31,63). Çevre kenarlardaki kılcıl filizler yara pıhtısını istila eder ve takip eden günler içerisinde sayıca fazla yeni kılcıl damarların olduğu mikrovasküler ağ oluşur.

Kemotaksis, hücrelerin kimyasal bir gradyan boyunca yer değiştirme yeteneğidir (64). Biyokimyasal bir mekanizma olan kemotaksis sayesinde, hücrelerin çoğalmasına, farklılaşmasına ve hücresel göçü belirleyen çevresel tetikleyicilere en uygun biçimde yanıt verilmesi sağlanır. Kemotaktik ajanlar ise yara iyileşmesi esnasında anjiyogenezde görev alan hücresel göçü yönlendirmek için hücre yüzeyi

reseptörleri üzerinde hareket eder (65,66). Katkıda bulunan faktörler, yaralanma bölgesinde neovaskülarizasyon ve vasküler onarım için aracı görevi görür. Bunlar ayrıca hücresel büyüme ve farklılaşmada önemli modülatörleridir. Ayrıca TGF- α , VEGF, Anjiyopoietin1, fibrin ve lipid büyüme faktörlerini içerirler (67–69).

Hücresel göç kemotaktik aktivite sonucunda meydana gelir ve anjiyogenez süreci için gereklidir (70,71). Hücre iskeleti organizasyonunda, sinyal iletiminde ve hücre yapışmasında koordineli değişiklikleri içeren karmaşık bir süreç olarak göç, plazma zarının altındaki aktin bakımından zengin ağa bağlıdır ve vasküler sistemdeki fiziksel ve kimyasal faktörler aracılığı ile düzenlenir. Düzenleme, üç mekanizmayla sağlanmaktadır: (i) kemotaksis (kemo-çekici maddenin konsantrasyon gradyanına doğru göç); (ii) mekanotaksis (mekanik kuvvetler sayesinde gerçekleşen göç); ve (iii) haptotaksis (hareketsizleştirilmiş ligandların bir gradyanına yanıt olarak göç) (70,71). Hücresel hareketlilik üç farklı eylemi gerektirir: hücre cephesinde çıkıntı; aktin hücre iskeletini alt tabakaya tutturmak için yapışma; ve son olarak, takip eden sitoplazmayı ileriye doğru iten çekiş (72–74).

2.2.1.3.4. Protrüzyon

Üç tip birbirine bağlı filament ile hücre iskeleti, hücre-hücre bağlantılarına ve hücre-hücre dışı matris adezyonlarına sabitlenir ve hücre için mekanik destek sağlar (70). Aktin ağı, dinamik yeniden organizasyonu ile iyi bilinir, bir mekanik efektör olarak hareket eder ve hücre göçünü koordine etmek için önemlidir. Hareketin ilk adımı sırasında, aktin polimerizasyonu, en yüksek kemo-çekici madde konsantrasyonu tarafından belirlenen ön kenarda gerçekleşir ve plazma zarını dışarı doğru iter. Çıkıntılı bir yapı oluşur, endotel hücre durumunda bunlar filopodia olarak bilinir ve filamentli aktin ile doldurulur (75). Hücrenin tek yönlü hareketi, sırasıyla hücum kenarının önünde ve çok arkasında aktin filamentlerinin döngüsel bir araya getirilmesi ve sökülmesi eylemiyle sağlanır (74,76). Çoklu sinyal yolları ve düzenleyici proteinler, aktin dinamiklerini ve hücre morfolojisindeki değişiklikleri kontrol eder (70,73,77).

2.2.1.3.5. Adezyon

Katı bir alt tabakaya yapışma, hücre göçünde özellikle önemli bir adımdır (42,76). Hücre dışı matris proteinleri için birincil reseptörler olarak görev yapan ve

sonuç olarak hücre hareketliliği için gerekli olan integrinler aracılık eder (72,78). Ayrıca, bu moleküller ayrıca sinyal iletiminde ve migrasyonun düzenlenmesinde ve uyarılmasında rol oynarlar (78,79). Adezyon ve migrasyon ters orantılıdır; artan yapışma ile optimal bir göç hızı elde edilir, ancak daha fazla bağlanma ile hareketlilik azalır (72,78). Endotel hücreleri, yapışma yoğunluğunu ayarlayabilir, zayıf yapışkan hücreler, yüksek düzeyde yapışkan olanlardan daha hızlı hareket eder. Hücre dışı matrikse bağlandıktan sonra hücre morfolojisini oval veya iğ şeklinden düzensiz, yassı bir şekle değiştirir. Şekildeki bu değişiklikler integrin sinyali tarafından yönetilir ve başlangıçta filopodia'nın uçlarında oluşan fokal komplekslerdeki hücre dışı matris ile integrin temaslarına bağlıdır (72,78,80). Endotel hücreleri, yaralanmadan hemen sonra en hızlı şekilde göç ederler, ardından iyileşme sürecinde korunan daha yavaş bir göç hızına girerler (77,81).

2.2.1.3.6. Traksiyon

İntegrin-sitoiskelet bağlantıları yoluyla iletilen kasılma kuvvetleri, hücrenin alt tabakaya çekiş üreterek sitoplazmayı ileri çekmesine izin verir (70). Hareket için kuvvet, hücre boyunca kontraktıl aktin demetlerine bağlı miyozin motor proteinleri tarafından sağlanır. Miyozin ve aktin lifleri arasındaki etkileşimler hücre gövdesini öne doğru çeker. Aynı zamanda, hareket eden hücrenin arka kenarındaki hücre dışı matris bağlayıcı proteinler bağlantılarını serbest bırakmalıdır. Hücre iskeletine integrin bağlanmasının kuvvet derecesi, alt tabakanın sertliğinden etkilenir. Sert bir yüzeye daha güçlü bağlantılar ile kuvvet, göç eden hücreden daha verimli bir şekilde iletilebilir (78,80). Hareket sırasında, temas noktalarında üretilen çekiş kuvvetleri, hücre dışı matrisi deforme edecek ve önemli ölçüde yeniden düzenleyecek kadar yüksek olabilir (64–67,69).

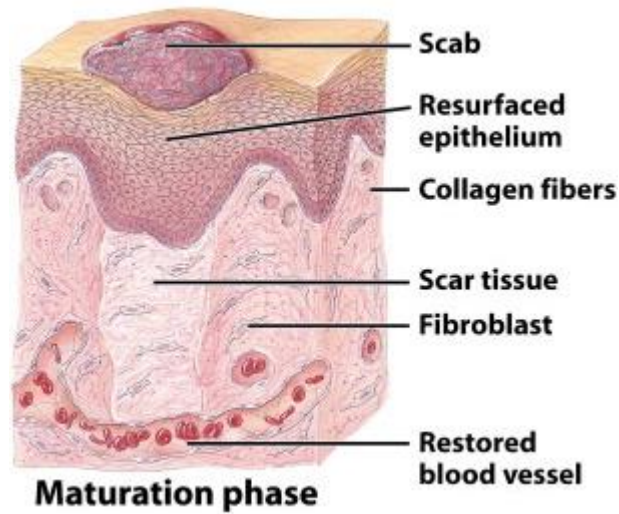
Göçün yönü, hücrenin ilk polarizasyonunu gerektirir ve yukarıda tartışıldığı gibi hem fiziksel hem de kimyasal uyaranlar onu etkiler (82–84). Makrofajlar, çoğalan fibroblastlar ve vaskülarize stroma, kollajen matriks, fibrinojen, fibronektin ve hyaluronik asit ile birlikte fibrin bazlı geçici matriksin yerini alan akut granülasyon dokusunu oluşturur (1,55). Kollajen birikimi sonucunda vaskülarizasyon yoğunluğunda azalma görülür. Granülasyon dokusu zaman içerisinde olgunlaşarak bir yara izi oluşturur (33,75).

2.2.1.3.7. Epitelizasyon

Epitel hücrelerinin göçü, yaralanmayı takiben ilk saatler içinde yara kenarlarından başlar. Başlangıç aşamasında defekt bölgesinde tek bir hücre tabakası oluşur ve buna yara kenarlarında bulunan epitel hücrelerinin mitotik aktivitesindeki belirgin artış eşlik eder. Aralarında göç etmeye başlayan hücreler, geçici matrikse bağlanır. İlerleyen epitel hücreleri buluştuğunda migrasyon durur ardından bazal membran belirginleşmeye başlar (48,55).

2.2.1.4. Maturasyon (Remodelling) evresi

Yara iyileşmesinin son aşaması olarak, yeniden şekillenme aşaması, yeni epitelin gelişmesinden ve final skar dokusunun oluşumundan sorumludur. Proliferatif evre ve remodelling evrelerinde hücre dışı matrisin sentezi, granülasyon dokusunun oluşumu ve gelişimiyle eş zamanlı olarak başlatılır. Bu aşama bir veya iki yıla kadar veya bazen daha uzun bir süreye kadar sürebilir (1,33). Akut bir yaranın yeniden şekillenmesi, normal iyileşmeye yol açan bozunma ve sentez arasındaki hassas dengeyi korumak amacıyla düzenleyici mekanizmalarca aktif bir biçimde kontrol edilir. Hücre içi matriksin olgunlaşmasıyla paralel olarak kollajen demetlerinin çapında artış görülürken, hyaluronik asit ile fibronektin degrade olur(33,55).



Şekil 2.1 : Maturasyon evresi (85)

Yaranın gerilme mukavemeti, kollajen toplanmasına paralel olarak giderek artar. Kollajen lifler, yaralanmamış dokuya kıyasla orijinal gücünün yaklaşık %80'ini geri kazanabilir. Elde edilen nihai güç, onarımın lokalizasyonuna ve süresine bağlıdır, ancak dokunun orijinal gücü asla geri kazanılamaz (31,55,57).

Kollajenin sentezi ve parçalanması ile hücre dışı matris yeniden şekillenmesi sürekli olarak gerçekleşir ve her ikisi de yaralanmadan yaklaşık 3 hafta sonra sabit bir duruma dengelenme eğilimindedir (51,57). Yaradaki nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen matriks metalloproteinaz enzimleri kollajenin parçalanmasından sorumludur. Aktiviteleri, inhibitör faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve senkronize edilir. Yavaş yavaş, metalloproteinazların doku inhibitörlerinin aktivitesi artar, metalloproteinaz enzimlerinin aktivitesinde bir düşüşle sonuçlanır, böylece yeni matris birikimini teşvik eder (33,57,86).

Kollajen demetlerinin başlangıçtaki birikimi oldukça düzensiz olmasına rağmen, yeni kollajen matrisi zamanla daha yönelimli ve çapraz bağlı hale gelir. Müteakip organizasyonu, yeniden şekillenme evresinin son evrelerinde, büyük ölçüde proliferatif evrede başlamış olan yara kontraksiyonu ile sağlanır. Altta yatan bağ dokusu küçülür ve hücre dışı matris ile fibroblast etkileşimleri nedeniyle yara kenarlarını birbirine yaklaştırır. Süreç, en önemlileri PDGF, TGF- β ve FGF olmak üzere bir dizi faktör tarafından düzenlenir (57,58).

Yara iyileştikçe, fibroblastların ve makrofajların yoğunluğu apoptoz ile daha da azalır (56). Zamanla kılcal damarların büyümesi durur, bölgeye kan akışı azalır ve yara bölgesindeki metabolik aktivite azalır (55,57). Sonuç, hücre ve kan damarı sayısında azalma ve yüksek gerilme mukavemeti ile tamamen olgunlaşmış bir yara izidir (87,88).

2.2.2. Yara iyileşmesi tipleri

2.2.2.1. Primer yara iyileşmesi

Belirgin bir doku kaybının olmadığı ve bakteriyel kontaminasyona uğramamış yara bölgesinde, yara kenarlarının süturlar veya strip tape gibi materyaller kullanılarak direkt yaklaştırılması sonucu meydana gelen iyileşme tipidir. Yara iyileşmesinin en

basit örneklerinden biri olan primer yara dokusu iyileşmesine, yaralanma sonrası 24 saat içinde hafif eksuda oluşumu, hiperemi ve az düzeyde ödem görülebilir. Takip eden 2 ile 3 gün içerisinde yara etrafındaki dokulardan köken alan ince kapiller ağ çoğalarak yara bölgesindeki aralığı kapatır ve granülasyon dokusu oluşmaya başlar (89). Yara bölgesinde sadece epitel bazal membranında bütünlük bozulduğundan ve sayıca az epitel ve bağ dokusu hücrelerinde hasar görüldüğünden, epitelyal iyileşme fibrozise baskın hale gelir (90).

2.2.2.2. Sekonder yara iyileşmesi

Doku kaybının fazla olduğu ve bakteriyel kontaminasyona uğramış yaralarda sekonder iyileşme görülür. Primer iyileşmeden farklı olarak daha şiddetli bir enflamatuvar yanıt görülür ve iyileşme için daha büyük mitarlarda granülasyon dokusuna ihtiyaç vardır. Bu durumun sonucu olarak yara bölgesinde daha fazla kontraksiyon görülmektedir (40,89). Yara bölgesinde 10. İla 21. günler arasında sayıları maksimum düzeye ulaşan miyofibroblastların, yara büzülmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunun ardından da ekstraselüler matriks birikimi ve skar oluşumu meydana gelmektedir (90).

2.2.2.3. Tersiyer yara iyileşmesi

Bakteriler tarafından enfekte olmuş yara bölgesinin şartlar uygun hale geldiği zaman suture edilerek kapatılması sonucu meydana gelen iyileşme tipidir. Yara açık bırakılarak enflamatuvar sürece bakteri konsantasyonu minimum düzeye indirmek için zaman tanınmış olur. Tersiyer iyileşme sonucunda ulaşılan gerilme kuvveti primer kapamada olduğu oldukça yakındır (89).

2.2.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesi belirli bir koordinasyon içinde bir dizi hücresel ve biyokimyasal olaylar sürecidir. İyileşmenin temelini hücre çoğalması oluşturur ancak başarılı bir yara iyileşmesi için yara bölgesine yeterli kan akışının gerçekleşmesi gerekmektedir. Sayısı artan hücreler yara bölgesinde ihtiyaç olan yerlere doğru göç eder. Ayrıca iyileşmenin her aşamasında kollojen sentezi önemli rol oynamaktadır. Sentezlenen kollajen lifler doku bütünlüğü ve devamlılığını sağlar (91).

Hastanın mevcut sistemik durumu ve beslenmesi yara iyileşmesi sonucunu etkilemektedir. Yara iyileşmesinin normalden daha uzun sürdüğü durumlarda enfeksiyon riski de artar ve bu durum özellikle ağız içi yaralarda hastanın beslenmesini engeller. Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilecek birçok faktör sistemik ve lokal olarak kategorize edilebilir.

Sistemik Faktörler;

- Sistemik Hastalıklar
- İleri yaş
- Beslenme bozukluğu, Vitamin / Eser element eksikliği
- Dehidratasyon, Hipovolemi
- Kemoterapi ve radyoterapi
- Hemopoetik hastalıklar, Anemi (Demir eksikliği)
- Malignite
- Diyabet, Obezite
- Ağrı (vazokonstriksiyon)
- Sigara kullanımı, Alkol
- Steroidler/sitotoksik (kemoteröpetik) ilaçlar, Radyoterapi
- Antikoagulan kullanımı

Lokal Faktörler;

- Enfeksiyon
- Nekroze doku (ölü doku)
- Yetersiz kan akımı [iskemi, hipoksi]
- Denervasyon (Sinirsel uyarı defekti), Nöropati
- Yabancı cisim reaksiyonu
- Protez varlığı
- Dokunun aşırı gerginliği, Hematom, Seroma
- Basıya maruz kalma
- Yara bölgesinin hareketli olması
- Mekanik stresler (Basınç, sürtünme, yırtılma vb.)
- Cerrahi yaranın uygun kapatılmaması, sütür materyeli
- Radyasyon
- Yara lokalizasyonu, doku tipi, pH ve ısı (Hipotermi)

2.2.4. Palatal yara iyileşmesi

Ağız içerisinde oluşan yara dokularında, iyileşme süreci vücudun diğer bölgelerinden daha hızlı gerçekleşmekte ve skar dokusu daha az oluşmaktadır. Bu durumun açıklayıcısı olarak mukozadaki yaralarda proinflatuar ve profibrotik sitokinlerin seviyelerinin daha düşük olması kabul edilmektedir (92). Ayrıca ağız içerisindeki florada varlığını sürdüren çok sayıda mikroorganizma ve tükürük, iyileşme sürecini etkileyen unsurlardır (93).

Palatal mukoza, bukkal mukozadan daha farklı bir yapıda olup mukoza ve periosteumun birleşip palatinal kemiğe yapıştığı bir mukoperiosteum şeklindedir. Bukkal mukoza ile kıyaslandığında palatal mukoperiost, sert bir yapıya sahip keratinize yapıdadır ve elastin lifler bakımından daha fakirdir. Palatal mukoza ağız içerisinde en kalın mukoza yapısına sahiptir. Palatinal dokuların fizyolojisindeki farklılıklar yara iyileşme sürecinde de çeşitli farklılıklara neden olmaktadır. Fakat temel olarak palatinal bölgedeki yara iyileşmesi deride gerçekleşen yara iyileşmesine oldukça benzemektedir (94).

Yara iyileşmesi, farklı immünolojik/biyolojik yollar arasındaki koordineli iletişim ve etkileşimleri barındıran kompleks bir süreçtir. Palatinal bölgede gerçekleşen yara iyileşmesinin ağız içindeki diğer bölgelerden farkı remodelling aşamasında ortaya çıkmaktadır. Remodeling aşamasında palatinal bölgede görülen hücre sayısındaki artış ve kollajen miktarlarının normal mukoperiosttakinden fazla olması dikkat çekicidir. Ayrıca Tip I kollajen yapılanması daha sıkışık halde ve transversal yapıda dizilmektedir. Bunlara ek olarak damarlanma miktarı da daha azdır. Klinik olarak da skar dokusu görülebilmektedir (95).

Palatinal bölgede yapılan serbest diş eti grefti operasyonlarından sonra sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgesindeki rahatsızlıklar birkaç hafta devam etmektedir. Normal şartlar altında verici bölgedeki yara iyileşmesi 2-4 hafta kadar sürmektedir (96). Üçüncü haftada reepitelizasyonun tamamlanması ile bu rahatsızlıklar genellikle son bulmaktadır (97). İyileşme süresi boyunca hastaların yaşadığı rahatsızlıkları minimum seviyeye indirmek ve iyileşmeyi hızlandırmak için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Kanama durdurucu ajanlar, bioaktif materyaller, antimikrobiyal ve antiseptik ajanlar, hiperbarik oksijen tedavisi, bitki

kaynaklı ürünler, trombosit konsantreleri (PRP, PRF, T-PRF) ve düşük seviyeli lazer gibi çok sayıda yöntem denenmiştir (98–104).

Halk arasında yılların verdiği tecrübeyle yara iyileşmesinde yaygın bir şekilde kullanılan birçok doğal kaynağın etkinliği yapılan bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (10,105–107). Son yıllarda yara iyileşmesinde doğal kaynaklardan elde edilen bitkisel ürünler sıklıkla kullanılmaktadır.

2.3. Bitkisel Ürünlerin Tarihçesi

Çağdaş hekimlik terimi günümüzde koruyucu ve tedavi edici metodları içeren kanıta dayalı hekimlik olarak tanımlanmaktadır. Toplumsal gelişim süreciyle birlikte bilimsel ve teknolojik ilerlemelere paralel olarak geline nokta çağdaş hekimlik bulunmaktadır. Tarihsel süreçte ise çağdaş hekimlik uygulamalarına gelene kadar mistik tedaviler, polifarmasi ve etiyolojik tedaviler gibi yöntemler izlenmiştir. Modern hekimlik uygulamalarında hâlâ tarihsel gelişim süreçlerine ait izlere rastlanmaktadır. Özellikle de doğal tıp (geleneksel, alternatif tıp) uygulamaları farklı aşamalarını günümüze kadar taşımaktadır.

İnsanlık tarihi boyunca bitkisel ürünler, hastalıkların tedavisinde veya hastalıklardan korunmak amacı ile kullanılmıştır (108). Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler alternatif tıp alanında geliştirilmekte olup, özellikle kırsal coğrafyalardaki ülkelerde temel ilaç kaynağı olarak kullanılmaktadır (109).

Bitkileri veya bitkisel ürünleri kullanarak hastalıkları tedavi etme yaklaşımı olarak tanımlanabilen "fitoterapi" terimi, ilk defa 1900'lü yılların başlarında Fransız hekim Henri Lenclerc tarafından kullanıldığı ileri sürülmüştür. Halbuki bu tarihlerden çok önceleri bitkilerin tedavi edici özelliklerinin tarihin her döneminde farklı toplumlar tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Tarihteki ilk yazılı belge olarak bilinen Ninova tabletleri (M.Ö. 3000 yılları) Sümer, Akat ve Asur medeniyetlerinin bitkilerin tedavi edici özelliklerinden faydalandıklarını göstermektedir. M.Ö. 2500 yıllarda Hint ve Çin tıbbında bulunan kayıtlı eserlerde 1000'e yakın tedavi edici bitkiden bahsedilmiştir. Yunan tıbbında ise Eskulap ve Hipokrat gibi önemli isimlerin kitaplarında yaklaşık olarak 400 farklı bitkisel ürünün tedavi edici özelliklerinden bahsedilmiştir.

Günümüze baktığımızda özellikle 19.yüzyılın sonlarında ve 20.yüzyılda biyokimya ve kimya alanlarındaki gelişmelerle birlikte ilaç sanayisi hızla gelişmiş olup zararsızlık, ilaçların etkinliği ve kalite prensipleri esas olarak benimsenmiştir. Bununla birlikte farmakolojik, toksikolojik ve klinik çalışmaların artması, laboratuvar ortamında tıbbın ihtiyaçlarına yanıt veren ilaçların geliştirilmesine katkı sağlamıştır.

Bitkilerin sahip oldukları analjezik, antienflamuar ve antimikrobiyal aktiviteler, özellikle doğal tedaviler, alternatif tıp ve tamamlayıcı tıp gibi alanların temelini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre günümüzde insanların %80'ine yakını birinci basamak sağlık hizmetleri için geleneksel bitkisel ürünlerden faydalanmaktadır. Çoğu gelişmiş ülkelerde de kullanılan ilaçların % 25'e yakını bitkiler veya bitkisel ürünlerden oluşmaktadır (110,111)

Geçmişten günümüze bitkisel ürünlerin, analjezik, antienflamuar etkinlikleri, yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri bilindiğinden hem halk arasında hem de sağlık bilimleri alanlarında, tedavi etme ve hastalıkları önleme amacı ile sıkça kullanılmış olup bu ürünler sayısız deney ve çalışmalarda aktif olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

Morus cinsinin önemli türlerinden biri olan Kara dut (*Morus Nigra*) bitkisinin, uzun yıllardan beri halk hekimliğinde analjezik, antitusif, hipotansif ve sedatif amaçla kullandığı bilinmektedir(112). Kara dut bitkisinin meyveleri, ağız içi lezyonların tedavisinde yara iyileşmesini hızlandırmak amacı ile kullanılmaktadır (113). Bitkinin kök kabuklarının antiinflamuar etkinliği sayesinde diş ağrısında kullanılmasının yanında güçlü antifungal etkinliğe sahip olduğu ve bazı candida türleri üzerinde antikandida etki gösterdiği bilinmektedir (114).

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisi, nörotransmitter inhibisyonu ile gösterdiği analjezik etki sayesinde nevraljiform ağrılar, akut ağrılar ve diş çekimi sonrası oluşan alveolit ağrılarında kullanıldıklarında etkinlik gösterdiği bilinmektedir (115). Sarı kantaron bitkisinin başka bir özelliği olarak yara iyileşmesini uyardığı belirtilmektedir (116). Klinik olarak antiinflamuar ve antimikrobiyal etkinliğinin yanında kollajen üretimini ve fibroblast aktivitesini arttırdığı, keratinosit oluşumunu stimüle ettiği bildirilmiştir (117).

Aloe vera (*Aloe Vera Barbadensis*) güçlü bir antioksidan olup antiseptik, analjezik ve antiinflamatuvar atkiye sahiptir. Bunlara ek olarak antiviral, antifungal ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir (108,118,119). Aloe vera bitkisinin bileşenlerinden olan glukomannan ve gibberellin, fibroblastların proliferasyonunu uyarıcı etki göstererek kollajen sentezini arttırmaktadır (120). Bağışıklık sistemini güçlendirici ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkinliği bildirilmiştir (121). Bunlara ek olarak diş çekimi sonrası alveol soketine uygulanması ile alveolit gelişimini de azalttığı gösterilmiştir (108,118,122).

Sumak (*Rhus Coriaria*) bitkisi içeriğindeki tanninler sayesinde antibakteriyel ve antifungal etkinlik gösterirken gallik asit ile antioksidan ve antifungal etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Özellikle gallik asitin dişlerdeki periapikal inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (123). Yine içeriğindeki çeşitli bileşenler sayesinde bakterisit etkinlik göstermesi ve güçlü antioksidan, antifungal ve antiseptik özellikler sergilemesi sayesinde hem tıpta hem halk arasında geniş kullanım alanı bulunmaktadır (124,125).

Biz de yüzyıllardır sağlık alanında kullanılan doğal kaynakların etkinliklerinin değerlendirilmesi amacı ile *Tymbria Spicata* (Zahter) ve *Cyclotrichium Origanilofum* (Dağ Nanesi) bitkilerini çalışmamızda kullandık.

2.4. *Tymbria Spicata*

Ballıbabagiller (*Lamiaceae*) familyasına ait yaklaşık olarak bilinen 200 cins ve 3200 tür bulunmaktadır. Bu familyaya ait 38 cins ve 400 türün Türkiye’de yetiştirilebildiği bilinmektedir. Bu bitki familyasına mensup bitkiler oldukça geniş adaptasyon gösterdiği bilinmekte ve ülkemizde hemen her bölgede yetiştirme özelliği gösterebilmektedir (126).



Şekil 2.2 : Thymbra Spicata bitkisi

Lamiaceae (Labiatae) familyasına ait bitkilerden üretilen uçucu yağlar tıp ve eczacılık alanında antioksidan kapasitelerinin yüksek olduğu bilinmekte olup gıda, kozmetik ve parfümeri kaynağı olarak da büyük öneme sahiptir (14,127). Öte yandan bu bitki ailesi üyelerinin etnobotanik kullanımı Türkiye'de oldukça yaygındır (127,128).

Thymbra cinsine giren Thymbra spicata L. var. spicata (zahter), kekik benzeri bir bitkidir, başta karvakrol ve timol olmak üzere çeşitli aromatik bileşikler içermesi nedeniyle Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde “Zahter” ve “Karabaş kekik” olarak bilinir. Thymbra spicata L. dört takson ve iki tür ile temsil edilmektedir: T. spicata var. spicata ve T. spicata var intricata. T. spicata doğal olarak Güneydoğu Anadolu, Türkiye'nin Trakya kıyıları, Ege ve Akdeniz bölgelerinde bulunur (129). Genellikle Temmuz ve Ağustos aylarında kırmızı renkli çiçekler açan odunsu bir bitkidir. Yaprakları yaklaşık olarak 10-15mm boyunda ve 2-3mm eninde, dar uzun ve üzerleri tüysüzdür. Çiçekleri sık ve silindirik biçiminde olup meyveleri oval şekilli ve üzeri pürüzsüzdür (126).

Bitkinin kuru toprak üstü kısımları, Türkiye'nin çeşitli yörelerinde kuru veya taze yaprak formu ile salatalarda, çaylarda, kahvaltılarda ve baharat olarak kullanılmaktadır. Halk hekimliğinde soğuk algınlığına karşı bitki çayları olarak ve bronşit, astım, öksürük, ishal ve romatizma tedavisinde kullanılmaktadır (13).

Baharat ve bitki çayları olarak kullanılması nedeniyle doğal floradan yüksek miktarda toplanır ve içeriğindeki fenolik bileşenler olan karvakrol ve timol başta olmak üzere antioksidan, antibakteriyel ve antimikrobiyal özellikler gibi bazı tedavi edici etkilere sahiptir (14–16).

Thymbra spicata (TS) uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesinin, çeşitli bakteri ve mantar suşlarında disk difüzyon veya mikrodilüsyon metodlarıyla araştırıldığı çalışmalarda; bitkinin uçucu yağının test edilen bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (130–132)

TS ekstresinin antioksidan aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, ekstrenin lipid peroksidasyonunu azalttığı ve doymamış yağ asitlerini radikal kaynaklı oksidasyondan koruduğu tespit edilmiştir (133). Birkaç kekik türü üzerinde yapılan bir çalışmada, TS'nin kurutulan yaprakları ile hazırlanan çayın sıçanlar üzerindeki anemik ve antikolesterolemik etkisi bakılmıştır. Bitkiden hazırlanan çay, sıçanlara 80 mg/kg ve 160 mg/kg şeklinde iki farklı dozda verilmiş ve her iki dozda da hiperkolesterole karşı etkili olabileceği belirtilmiştir (134). TS'nin toprak üstü kısmının dietil eter ve etil asetat ekstraktları ile geriye kalan sulu ekstre kullanılarak yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde yapılan bir çalışmada, ekstraktların farklı düzeylerde antihiperkolesterolemik, antioksidan ve karaciğer koruyucu etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (135).

2.5. *Cyclotrichium Origanilofum*

Lamiaceae familyası yaklaşık olarak 250 cins ve 7000 tür olarak gözlemlenmektedir (136). Familya üyeleri dünya üzerinde yoğun yayılım göstermektedir. Akdeniz ülkeleri en başta olmak üzere; Avustralya, Güney Batı Asya ve Güney Amerika yayılım bölgeleri olarak sayılabilir (137). Ülkemiz 42 cinse ait 570 tür ile bu familyanın önemli gen merkezlerinden biridir (138,139). Familyanın Türkiye'deki endemizm oranı yaklaşık olarak %44,5 tir. İçerdiği takson sayısı göz önüne alındığında ülkemizin en zengin üçüncü familyasıdır (139).



Şekil 2.3: Cyclotrichium Origanifolium bitkisi

Lamiaceae familyasına ait Cyclotrichium cinsi Türkiye florasında ikisi endemik olmak üzere beş tür ile temsil edilmektedir. Bu türler *C. niveum*, *C. origanifolium*, *C. glabrescens*, *C. leucotrichum*, *C. stamineum*, bunlardan *C. niveum* ve *C. origanifolium* endemiktir (140).

Cyclotrichium Origanifolium (CO) yerel halk tarafından dağ nanesi, kafa süpürgesi, köpek nanesi, karabaş otu, nane ruhu, kız otu gibi pek çok şekilde adlandırılmıştır (141). Uzun ömürlü, çok yıllık otsu bir tür olan CO, Doğu Akdeniz havzasına özgüdür. Ülkemiz dışında Lübnan ve Suriye’de de yetiştiği gözlenmiştir. Kuru, kireçli, taşlı yamaçlar ile kayalıklarda yetiştiğinden İç Anadolu Bölgesinin güneyi, orta ve batı Toroslarda, 1300 – 2200 m yüksekliklerde rastlanır (142).

Cyclotrichium türleri esansiyel yağlar olarak da bilinen uçucu yağlar açısından zengindir. uçucu yağlar, hücre zarından kolaylıkla geçebildiğinden Deri ve akciğer gibi organlardan kolayca emilebilir. Bitkilerin yaprak, gövde, kök, meyve, çiçek hatta odun gibi kısımlarından elde edilen uçucu yağlar bakterilere, virüslere, mantarlara hatta protistalara karşı oldukça etkilidirler (143). *Cyclotrichium* türleri başlıca uçucu yağ taşımakta ve bu yağın bileşiminde türlere göre, izopinokamfon, terpinen-4-ol, spatulenol, menton, timol, karvakrol ve pulegon gibi sekonder metabolitler içermektedirler (144,145). CO bitkisinin başlıca sekonder metaboliti pulegon olarak bildirilmiştir (142,145).

CO, bitkisel çayların yanı sıra çorba ve salatalarda aroma maddesi olarak kullanılmıştır. Halk arasında geleneksel olarak yatıştırıcı, gevşetici, gaz giderici ve

solunum bozukluklarının tedavisi için kullanılmıştır (17). Alternatif tıpta kaygı ve stresi azaltmak, hafızayı kuvvetlendirmek, kan dolaşımını düzenleyerek damar tıkanıklığını önlemek, yaraların iyileşme süresini kısaltmak ve antioksidan özelliğinden dolayı kanserle mücadelede kullanılmaktadır (18).

Flavonoidler, oldukça geniş bir aileyi oluşturan düşük molekül ağırlıklı bitki kaynaklı polifenolik bileşiklerden oluşur. Antioksidan özelliklerinin yanında antiinflamatuvar, antikanserojenik, antiviral etkinlikleri mevcuttur. Antioksidan etkinliklerini, hidroksil ve peroksil radikallerinde inhibisyon yaparak gösterirler. Özellikle de hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerinin keratonosit hücreleri üzerinde meydana getirdikleri hasarları engellemede rol aldıkları gösterilmiştir (146). Flavonoid ailesi üyelerinden biri olan silibinin, dokulardaki yara iyileşmesi esnasında, GAG ve kollajen gibi hücre dışı matriks proteinlerinde üretimi arttırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (147). Sharifi ve ark (148), yine bir flavonoid olan silmarinin, yara dokusunda epitelizasyonu arttırdığını ve inflamasyonu azaltarak yara iyileşmesini hızlandırdığını rapor etmişlerdir.

İnsan vücudu oksidatif strese karşı antioksidan enzimleri ve sekonder metabolitleri kapsayan birçok koruma mekanizmasına sahiptir. Çevresel kirleticilere (sigara dumanı, böcek ilaçları, duman, UV radyasyonu), memelilerin ikincil metabolitlerinin üretimi yetersiz kalır ve daha sonra serbest radikallerin fazlalığı zincirleme reaksiyonda hücre zarına zarar verebilir. Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi dejeneratif hastalıklara, yaşlanma, katarakt, damar sertliği, şeker hastalığı ve kanserojeneze yol açan DNA hasarına yol açabilir (149). İnsan sağlığı üzerinde önemli ve faydalı tıbbi etkileri ortaya çıkaran flavonoidler, en yaygın polifenollerden biridir. Flavonoidlerin antiinflamatuvar, antibakteriyel, bağışıklık uyarıcı, antiviral, antioksidan ve antikanser gibi kapsamlı biyolojik ve farmasötik özellikleri çalışmalarca bildirilmiştir (150,151). CO bitkisinin içeriğinde bulunan fenolik ve flavonoidler, bu bitkinin yüksek antioksidan kapasiteye sahip olmasını sağlamaktadır.

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışma protokolü 06/01/2021 tarihli toplantıda 2020/43 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.21.001 proje numarası ile kabul edildi ve DÜBAP tarafından desteklendi. Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarlarında (DÜSAM) üretilen 84 adet erkek, 8-10 haftalık, ortalama ağırlıkları 250-300 g olan Wistar Albino rat kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ratlar 12 saat gece/gündüz, $21\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık gözetilerek standart diyet ve su ile beslendiler. 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. Grupların Oluşturulması

Çalışmada 84 erişkin Wistar Albino türü rat rastgele 3 eşit ana gruba ayrıldı (n=28). Daha sonra her bir grup 3, 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edilecek şekilde, 7'şer ratlık 4 subgruba ayrıldı.

Grup 1 (n=28); Kontrol Grubu (K) : Palatal yara oluşturuldu.

Grup 2 (n=28); *Thymbra spicata* (TS) : Bu gruptaki ratlarda palatal bölgede yara oluşturulduktan sonra, 1.2mg/ml (1200 ppm) TS ekstresi yara bölgesine 1 hafta süresince ağız içi irrigasyon şeklinde uygulandı.

Grup 3(n=28); *Cyclotrichium origanifolium* (CO) : Bu gruptaki ratlarda palatal bölgede yara oluşturulduktan sonra, 1.2mg/ml (1200 ppm) CO ekstresi yara bölgesine 1 hafta süresince ağız içi irrigasyon şeklinde uygulandı.

Tablo 3.1: Grupların dağılımı ve isimlendirilmesi

Gruplar		n
Kontrol (K) Grup 1 n=28	Grup 1a - Kontrol grubu 3.gün	7
	Grup 1b - Kontrol grubu 7.gün	7
	Grup 1c - Kontrol grubu 14.gün	7
	Grup 1d - Kontrol grubu 21.gün	7
Thymbra Spicata (TS) Grup 2 1.2mg/ml (1200 ppm) n=28	Grup 2a - Thymbra Spicata grubu 3.gün	7
	Grup 2b - Thymbra Spicata grubu 7.gün	7
	Grup 2c - Thymbra Spicata grubu 14.gün	7
	Grup 2d - Thymbra Spicata grubu 21.gün	7
Cyclotrichium organifolium(CO) Grup 3 1.2mg/ml (1200 ppm) n=28	Grup 3a - Cyclotrichium Organifolium grubu 3.gün	7
	Grup 3b - Cyclotrichium organifolium grubu 7.gün	7
	Grup 3c - Cyclotrichium organifolium grubu 14.gün	7
	Grup 3d - Cyclotrichium organifolium grubu 21.gün	7

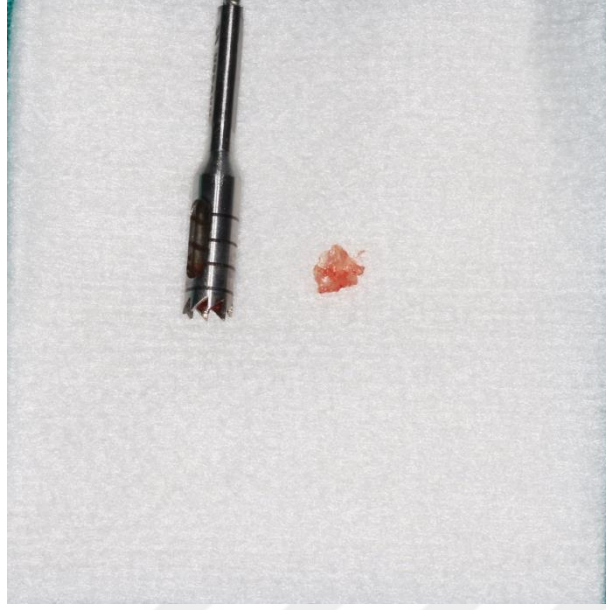
3.2. Cerrahi Yöntem

Veteriner hekim kontrolünde yapılan işlemlerde yara oluşturulmadan önce

ketamine HCl (35 mg/kg) ve xylazine (3 mg/kg) ile intraperitoneal olarak anestezi uygulandı. Sert damakta sol molar dişler bölgesinden trefan frez ile 4 mm çapında tam kalınlık mukoperiosteal flep kaldırılarak eksizyonel yara bölgesi oluşturuldu. Ardından kanama kontrolü sağlanarak yara bölgeleri sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yaranın oluşturulduğu ilk gün sıfırıncı gün olarak kaydedildi.



Şekil 3.1: Yara bölgesinin işaretlenmesi ve cerrahi olarak yara bölgesinin oluşturulması



Şekil 3.2: Cerrahi olarak çıkarılan dişeti dokusu



Şekil 3.3: Sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

3.3. İrrigasyon Ajanlarının Uygulanması

Bitki türlerinden elde edilen ekstrakter cerrahi işlem sıfırncı gün olarak kabul edilerek sonraki günden itibaren, her gün aynı saatte 1 cc irrigasyon solüsyonu günde 1 defa 30 saniye boyunca ve 7 gün süresince uygulandı. Irrigasyon solüsyonlarının deney hayvanları tarafından yutulmaması amacıyla irrigasyon aşamasında ince uclu cerrahi aspirator kullanıldı.



Şekil 3.4: İrrigasyon ajanlarının uygulanması

3.4. Ratların Bakımı Ve Deneyin Sonlandırılması

Deney hayvanlarına işlem sonra dönemde 3 gün süresince 50 mg/kg IM Seftriakson (Cephaxontoprak) verildi. Çalışmanın doğruluğu açısından ratlara analjezik olarak herhangi bir antienflamatuar bir ilaç verilmedi. Deney hayvanları 3. 7. 14. ve 21. günlerde her gruptan 7'şer hayvan olacak şekilde intrakardiyak yüksek dozda ketamin HCl verilerek sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası deney hayvanlarının palatinal bölgelerinde oluşturulan defekt alanları, palatinal kemik ve yumuşak doku ile birlikte çıkarıldı. Çıkarılan doku örnekleri, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için %10'luk formaldehit solüsyonunun içine

konularak saklandı.

3.5. Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1. İrrigasyon Ajanlarının Elde Edilmesi Ve Kimyasal İçerik Tayini

Thymbra spicata ve *Cyclotrichium origanifolium* türleri doğadan toplandı , Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde teşhis edildi. Türlerin toprak üstü kısımları gölgede kurutularak toz haline getirildi ve türlerden 100 gram alınarak Clevenger aparatı ile uçucu yağı elde edildi. Türlerin biyolojik aktivitelerinin tayini amacıyla Toplam Fenolik Miktarlarına ve Tayini Toplam Flavonoit Miktarlarına bakıldı. Antioksidan tayin yöntemleri olarak DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) serbest radikal giderim yöntemi, ABTS katyon radikali giderim aktivitesi ve CUPRAC yöntemi kullanıldı. Ayrıca her iki türün kollajenaz ve elastaz enzim aktivitesine bakıldı. Ayrıca her iki türün kimyasal içerik tayinleri için LC-MS/MS ile bitki ekstraktlarının fenolik ve flavonoit içeriklerinin analizi ve GC-MS/FID cihazı ile uçucu yağ analizleri yapıldı.

3.5.2. Histolojik Yöntem

3.5.2.1. Doku Takibi

Ağız içi yara bölgelerinden alınan doku örnekleri %10'luk nötral buffered formalin solüsyonuna alındı ve kuruma günlerine göre etiketlendi. Tüm dokular rutin paraffin doku takibine alındı. Fiksasyon (24 saat) işleminden sonra dokular yıkama (1 gece), artan alkol serileri (%50, %70, %80, %90, %96 ve absöü etil alkol serilerinden geçirilecek) ve şeffaflaştırma (ksilende 3x30 dakika) işlemlerinin ardından 58°C' de parafin infiltrasyonuna 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.

Yara iyileşmesi takibinde gruplar arasındaki vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu, fibrozis, VEGF ve vimentin parametrelerine bakıldı. Hematoksilen-Eozin ve immünohistokimyasal olarak boyanmış kesitler incelenerek boyama sonuçları H-skoru (HS) incelenerek değerlendirildi($H = \sum(1+i) \times p_i$). Burada, i,

boyama yoğunluğunu ve pi, boyama yoğunluğunun yüzdesini gösterir. Vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu, fibrozis, VEGF ve vimentin parametreleri boyama yoğunluklarına göre 1'den 4'e (1: yok, 2: az, 3: orta, 4: çok) kadar sayısal olarak skorlandırılıp elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.(152)

3.5.2.2. Hematoksilen-Eozin Boyama

Parafin bloklardan alınan 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 bekletildikten sonra kesitler akar su altında 5 dakika yıkandı. Kesitler durulandı ve alkolik eozin boyasında 6 dakika bekletildi. Kesitler artan alkol serilerine (%80, %90, %96 etil alkol serilerinden geçirilerek) hızlıca daldırıldı ve absölü alkolde 2 dakika bekletildi. Son olarak kesitler 3x15 dakika ksilende bekletildi ve doku üzerine Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

3.5.2.3 Trikrom Masson Boyama Protokolü

Parafin bloktan elde edilen dokukesitleri 2x10 dakika ksilolde bekletilerekdeparafinize edildi.Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya kadar getirildi.Doku kesitleri Bio Optica Massontrikrom 04-010802(lot/cat# 3916) hazır kit prosedürü takip edilerek boyanmıştır. Kesitlerin üzerine 6 damla A solüsyonu damlatılır, üzerine 6 damla B solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi.Doku kesitleri yıkamadan üzerlerine solüsyon C den10 damla damlatıldı ve 4 dakika beklendi.Kesitler distile su içerisinde 3-4 saniye hızlıca yıkayarak üzerine 10 damla D solüsyonunda damlatılıp 4 dakika beklendi.Kesitler distile su içerisinde yıkanarak üzerine 10 damla E solüsyonunda damlatılıp 10 dakika beklendi.Doku kesitleri yıkamadan üzerlerine F solüsyonundan10 damla damlatılarak 5 dakika beklendi.Doku kesitleri ds'de yıkanarak artan alkol serilerinden geçirildi. Absölü alkolde (%100'lük) 1dakika bekletildi.Doku kesitleri Parlatma ve temizleme için 2x10 dakika Ksilol serilerinden

geçirilerek daha sonra boyanmış doku üzerine Entellan damlatılarak lamelle kapatılıp kuruduktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

3.5.2.4. İmmünohistokimyasal Boyama

Parafin bloklardan alınan kesitler 37°C' ye ayarlanmış benmariye ve buradan polilislinli lamlara 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. Kesitler fosfat tampon solüsyonunda (PBS) 3x5 dakika yıkandı. Kesitler EDTA buffer solüsyonuna (pH:8.0, katalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) alındı ve ısı-indüklü epitope retrieval işlemi gerçekleştirildi. 20 dakika oda sıcaklığına bırakılan kesitler tekrar PBS'e alındı. Kesitler immunohistokimya barına dizildi, barın nemliliğini ve sıcaklığı kontrol edildi. Kesitlere hidrojen peroksit solüsyonu (katalog no: TA-015-HP, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 20 dakika inkübe edildi. Ardından PBS ile 3X5 dakika yıkama yapılp, Ultra V Block (katalog no: TA-015-UB, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) solüsyonunda 7 dakika bekletildi. Kesitler, anti-ezrin (katalog no:e8897, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 82024 Taufkirchen, Germany), anti-moesin (katalog no:m7060, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 82024 Taufkirchen, Germany) ve anti-radixin (katalog no:r3653, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 82024 Taufkirchen, Germany) antikorları ile bir gece +4°C'de overnight edildi. Ertesi gün kesitler oda sıcaklığına bırakılarak 30-60 dakika bekletildi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine biotinli sekonder antikor (katalog no:TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 14 dakika kadar inkübe edildi. Daha sonra streptavidin-peroxidase (katalog no:TS-015-HR, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 15 dakika beklendikten sonra PBS ile yıkama yapıldı. Yıkanan kesitlerin üzerine Diaminobenzidin (DAB) (katalog no: TA-001-HCX, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp reaksiyon mikroskop altında izlendi ve PBS ile durduruldu. Harris hematoksilen ile zıt boyama yapıldıktan sonra kesitler entellan (katalog no:107961, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, United States) ile kapatılıp, Zeiss Imager A2 fotomikroskobunda değerlendirilip görüntülendi. İmmünohistokimyasal incelemede; Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) ve Vimentin bakılacaktır.

3.5.3. 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 vegetatif formları için Tryptic Soy Broth (TSB, Condalab, Spain) besiyerine alındı daha sonra Mueller Hinton Fastidious Agar (Liofilchem srl, Italy) besiyerlerine ekimleri yapıldı. İnkübasyon süresinden sonra (yaklaşık 24 saat) taze kültürleri elde edilmiş oldu. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST,2019) önerileri doğrultusunda *Streptococcus mitis* tip A (RSKK 15007) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (RSKK 95017) suşları üzerine, *Thymra Spicata* ve *Cyclotrichium origanifolium* bitki özütlerinin invitro 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 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 $1-2 \times 10^8$ CFU/mL'ye karşılık gelen McFarland 0.5 standardı olacak şekilde, kalibrasyonu yapılmış fotometrik cihaz (BD, PhoenixSpec, Nephelometer, USA) yardımı ile gerçekleştirildi. 0.5 McFarland bakteri solüsyonlarından Mueller Hinton Fastidious Agar yüzeyine steril eküvyonla yayılarak ekim yapıldı. Agarda agar delici kullanılarak (corkborer) 6mm'lik çapta delikler oluşturuldu. Agar delici her kullanışta alkol içine batırılıp çıkarıldıktan sonra ateşte yakılarak sterilize edildi. Açılan kuyulara test edilecek bitki özütlerinden 50µl konularak 35°C +/- 2'de 24 saat etüvde inkübe edildi. Kuyulara konulan solüsyonların besiyerlerine emilebilmesi için 30 dk bekletildikten sonra etüve bırakıldı. Testler üç kez tekrar edildi. İnkübasyon sonunda petri kutuları üzerindeki inhibisyon zon çapları ölçüldü. Pozitif kontrol olarak Kloroben (%0.12 klorheksidin glukonat ve %0.15 benzidamin hidroklorür) kullanıldı.

3.5.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılımı Shaphiro-wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan ölçümlerin 2 den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Analizler SPSS for Windows 24 programından yapıldı, p değerinin 0,05den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Farmakolojik Bulgular

4.1.1. İrrigasyon Solüsyonların Kimyasal Analizleri

Çalışılan *Thymbra spicata* bitkisinde uçucu yağ analizinin sonucuna göre 21 bileşen tespit edilmiş olup içeriğinin %98,66'sı aydınlatılmıştır. En çok bulunan üç major bileşene bakıldığında Carvacrol (%71,66), γ -Terpinene (%13,14) ve o-Cymene (%5,06) olarak tespit edilmiştir. Tütün uçucu yağ içeriği Tablo 4.1 de belirtilmiştir.

Tablo 4.1: *Thymbra Spicata* türünün uçucu yağ içeriği

No	RI ^a	Bileşenler ^b	%T. <i>spicata</i> ^c	Identification Methods
1	927	3-Thujene	0,90	Co-GC, MS, RI
2	934	α -Pinene	0,31	Co-GC, MS, RI
3	950	Camphene	0,05	Co-GC, MS, RI
4	975	1-Octen-3-ol	0,20	Co-GC, MS, RI
5	979	β -Pinene	0,10	Co-GC, MS, RI
6	990	β -Myrcene	1,20	Co-GC, MS, RI
7	1006	α -Phellandrene	0,20	Co-GC, MS, RI
8	1018	α -Terpinen	1,99	Co-GC, MS, RI
9	1026	o-Cymene	5,06	Co-GC, MS, RI
10	1030	Limonene	0,42	Co-GC, MS, RI
11	1061	γ -Terpinene	13,14	Co-GC, MS, RI
12	1068	Terpineol	0,22	Co-GC, MS, RI
13	1099	Linalool	0,10	Co-GC, MS, RI
14	1169	endo-Borneol	0,10	Co-GC, MS, RI
15	1180	Terpinen-4-ol	0,40	Co-GC, MS, RI
16	1291	Thymol	0,31	Co-GC, MS, RI
17	1310	Carvacrol	71,66	Co-GC, MS, RI
18	1427	Caryophyllene	2,02	Co-GC, MS, RI
19	1461	α -Humulene	0,10	Co-GC, MS, RI
20	1586	Spathulenol	0,10	Co-GC, MS, RI
21	1593	Caryophyllene oxide	0,12	Co-GC, MS, RI
Toplam Tanımlanan (%)			98,66	

^aKovats index on HP-5MS-UI fused silica column, ^bA nonpolar Agilent HP-5MS-UI fused silica column,

^cPercentage concentration, ^{Co-GC}Co-injection with authentic compounds

^{RI}Retention Index literature comparison

Çalışılan bir diğer bitki olan *Cyclotrichium Origanifolium* bitkisinin uçucu yağ analizinin içerisinde 15 bileşen tespit edilmiş olup içeriği %98,70 oranında aydınlatılmıştır. İçeriğinde en fazla bulunan üç major bileşene bakıldığında Pulegone (%74,00), l-Menthone (%17,61) ve Limonene (%1,19) olarak tespit edilmiştir. Tütün uçucu yağ içeriği Tablo 4.2 de belirtilmiştir.

Tablo 4.2: *Cyclotrichium Origanifolium* bitkisinin uçucu yağ içeriği

No	RI ^a	Constituents ^b	% <i>C. origanifolium</i> ^c	Identification Methods
1	930	α -Pinene	0,71	Co-GC, MS, RI
2	971	4(10)-Thujene (Sabinene)	0,38	Co-GC, MS, RI
3	973	β -Pinene	0,90	Co-GC, MS, RI
4	978	1-Octen-3-ol	0,56	Co-GC, MS, RI
5	991	β -Myrcene	0,40	Co-GC, MS, RI
6	1013	Limonene	1,19	Co-GC, MS, RI
7	1014	Eucalyptol (Cineole)	0,10	Co-GC, MS, RI
8	1019	trans- β -Ocimene	0,28	Co-GC, MS, RI
9	1024	cis- β -Ocimene	0,21	Co-GC, MS, RI
10	1076	l-Menthone	17,61	Co-GC, MS, RI
11	1087	Isopulegone	1,01	Co-GC, MS, RI
12	1208	α -Terpineol	0,15	Co-GC, MS, RI
13	1222	Pulegone	74,00	Co-GC, MS, RI
14	1409	Caryophyllene	0,24	Co-GC, MS, RI
15	1441	Germacrene D	0,96	Co-GC, MS, RI
Total identified (%)			98,70	

^aKovats index on HP-5MS-UI fused silica column, ^bA nonpolar Agilent HP-5MS-UI fused silica column,

^cPercentage concentration, ^{Co-GC}Co-injection with authentic compounds

^{RI}Retention Index literature comparison

4.1.2. İrrigasyon Solüsyonlarının Antioksidan Aktiviteleri

Çalışılan bitki türlerinin toprak altı ve toprak üstü kısımlarının etanol ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri DPPH serbest radikali giderim aktivitesi, ABTS katyon radikali giderim aktivitesi ve CUPRAC (Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi) yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir (Tablo 4.3). Tüm antioksidan aktivite yöntemlerinde standart olarak α -TOC ve BHT kullanılmıştır.

Total fenolik ve flavanoid içeriğine paralel olarak; her iki bitkinin etanollü ekstresinin kullanılan 3 yöntemde de sentetik referans olarak alınan BHT ve α -TOC'a göre aktif olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.3: TS ve CO türlerinin antioksidan kapasiteleri

Samples	Antioxidant activity(μ g/mL) ^a		
	DPPH (IC ₅₀)	ABTS (IC ₅₀)	CUPRAC (A _{0.5})
<i>C. origanifolium</i>	>1000	87.45 $\pm$ 1.45	21.56 $\pm$ 3.21
<i>T. spicata</i>	58.15 $\pm$ 3.51	1.83 $\pm$ 0.01	9.73 $\pm$ 0.01
BHT ^b	52.98 $\pm$ 1.23	15.09 $\pm$ 0.77	9.07 $\pm$ 0.31
α -TOC ^b	15.79 $\pm$ 0.49	8.99 $\pm$ 0.36	15.17 $\pm$ 0.19

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

b: Standart maddeler

4.1.3 Türlerin enzim aktiviteleri (% inhibisyon)

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, değerlerin ortalamasına yaklaşan veya üstünde değerler antioksidan olarak kabul edildi. Bu değerlerin ekstrelerin oksidatif stresle mücadele etmedeki direncini gösterdiği ve tablodaki değerler temel alınarak standart değerlere yaklaşan iki etanollü ekstrenin de yara iyileşmesinde etkili olabilecek düzeyde antioksidan olduğu düşünüldü.

Tablo 4.4: TS ve CO türlerinin anzim aktiviteleri

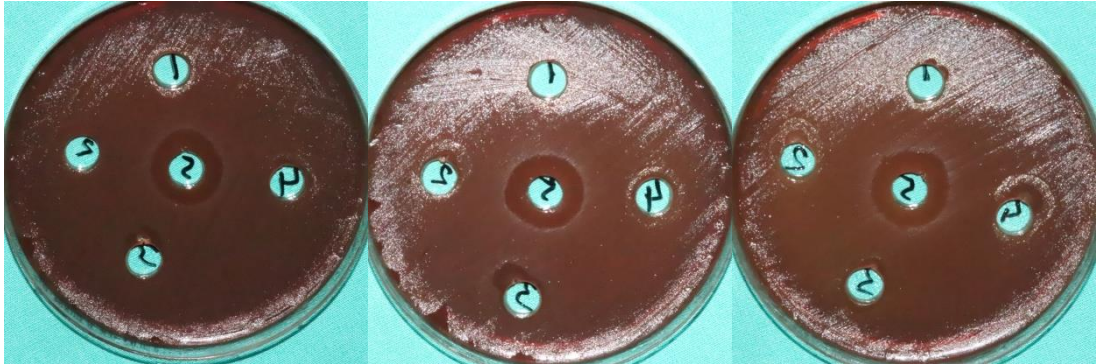
Samples	Elastase	Collagenase
<i>C. origanifolium</i>	18.72±0.09	27.06±0.28
<i>T. spicata</i>	13.80±0.12	19.85±0.15
Oleanolic acid	42.95±1.08	-
Epicatechin gallate	-	75.31±1.45

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (50 µg/mL).

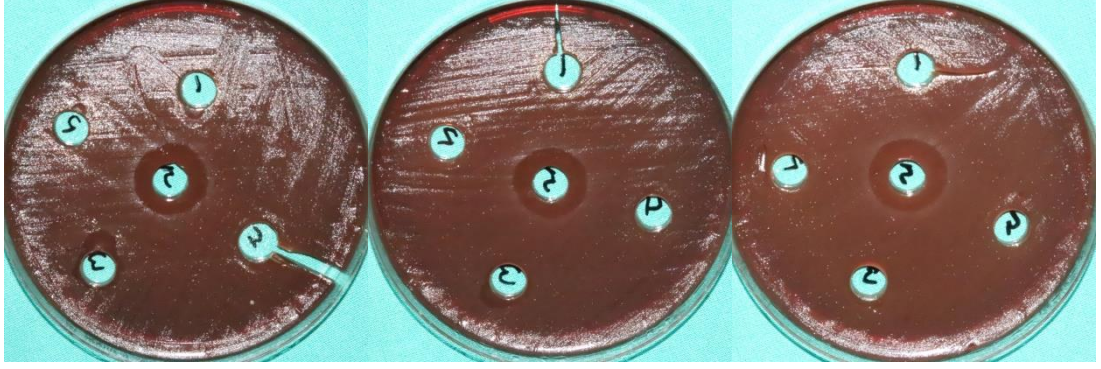
b: Standart madde, A.D.: Aktif değil

4.2. Mikrobiyolojik Bulgular

Mueller hinton besi yerinde yetiştirilen ve Agar well difüzyon yöntemi ile incelediğimiz *Streptococcus mitis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşları üzerine *Tymbra spicata* (Zahter) ve *Cyclotrichium origanifolium* (Dağ nanesi) bitki özütleri ile Kloroben Gargara'nın in vitro antibakteriyel etkinliği çalışmamızda görülen inhibisyon zonu ölçümleri Şekil 4.1, Şekil 4.2, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.1: Kullanılan ajanların *Streptococcus Mitis* bakterisi üzerine etkisi



Şekil 4.2: Kullanılan ajanların *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* bakterisi üzerine etkisi

Tablo 4.5: TS ve CO türleri ile Kloroben'in *S.Mitis* bakterisi üzerine etkinlikleri

<i>STREPTOCOCCUS MITIS</i>			
KULLANILAN TÜRLER	1.DENEME	2.DENEME	3.DENEME
TYMBRA SPICATA (ZAHTER)	0.2 cm	X	0.5 cm
CYCLOTRICHUM ORIGANIFOLIUM (DAĞ NANESİ)	0.3 cm	0.1 cm	X
KLOROBEN	1.7 cm	1.6 cm	1.5 cm

Tablo 4.6: TS ve CO türleri ile Kloroben'in *A.Actinomycetemcomitans* bakterisi üzerine etkinlikleri

<i>AGGREGATİBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS</i>			
KULLANILAN TÜRLER	1.DENEME	2.DENEME	3.DENEME
TYMBRA SPİCATA (ZAHTER)	X	X	X
CYCLOTRİCHİUM ORİGANİFOLİUM (DAĞ NANESİ)	X	X	X
KLOROBEN	1.4 cm	1.5 cm	1.3 cm

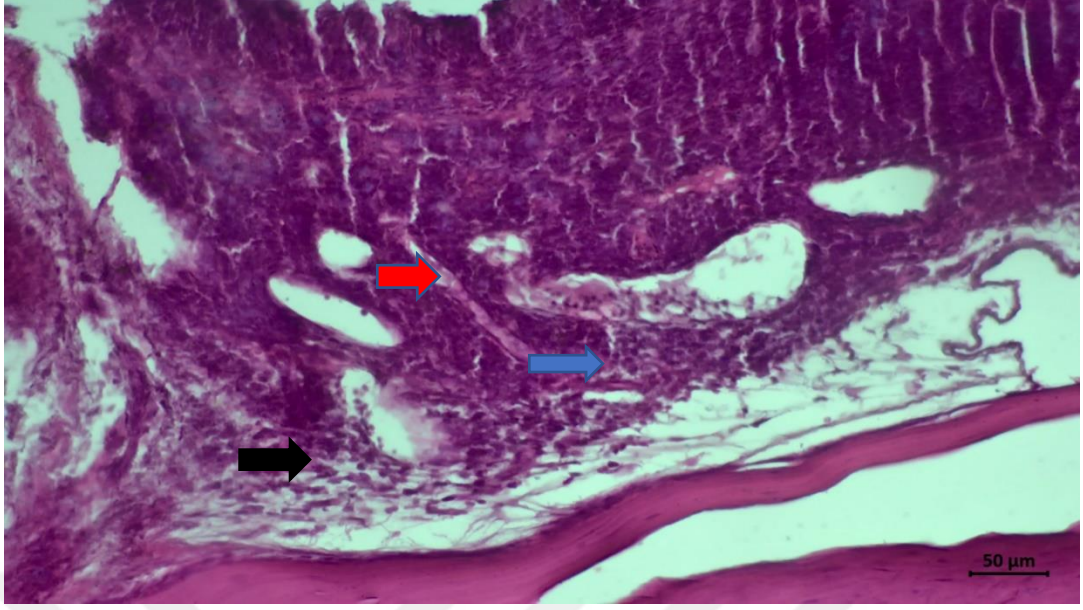
Streptococcus mitis tip A ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşları üzerinde yapılan antibakteriyel incelemede, *S.Mitis* bakterisi üzerinde %0,12 lik klorhexidin içerikli ajanın inhibisyon zonu üç ayrı ölçümde sırası ile 17 mm, 16 mm ve 15 mm olarak ölçüldü. *Thymbra Spicata* bitkisinin *S.Mitis* bakterisi üzerindeki etkinliği sırası ile 2 mm, 0 mm ve 5 mm olarak tespit edilirken *Cyclotrichium organifolium* bitkisinin ise 3 mm, 1mm ve 0 mm olarak ölçüldü. *A.Actinomycetemcomitans* bakterisi üzerinde yapılan incelemede klorheksidin içerikli ajanın inhibisyon zonu sırası ile 14 mm, 15 mm ve 13 mm olarak ölçüldü. TS ve CO bitkilerinde ise bu değerler bütün denemelerde 0 mm olarak ölçüldü.

4.3. Histopatolojik Bulgular

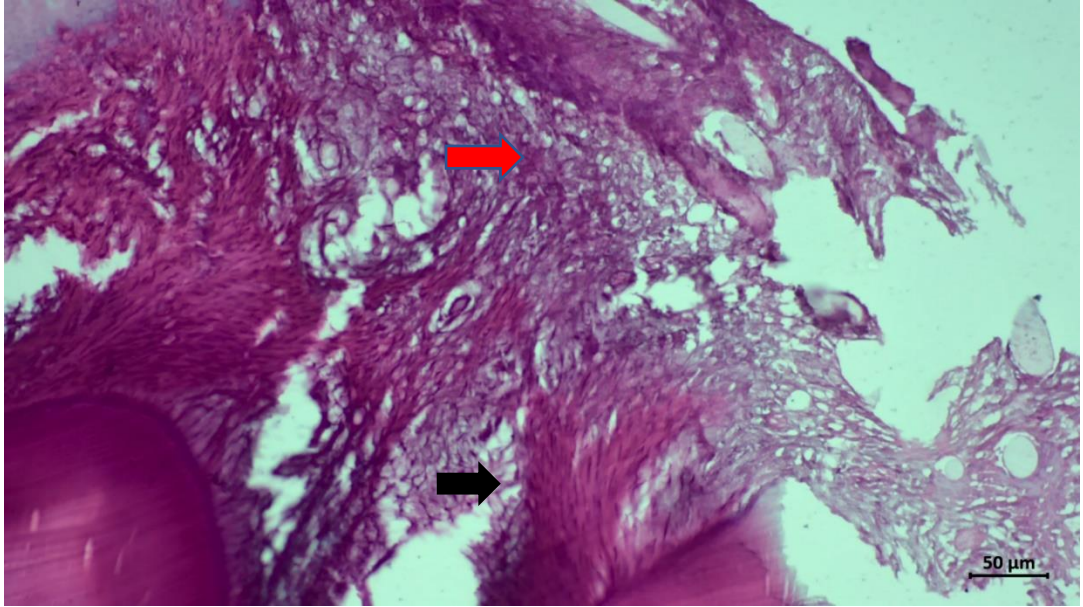
Yara iyileşmesi değerlendirilirken gruplar arasındaki vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu ve fibrosis parametreleri karşılaştırıldı. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kesitler, ışık mikroskobu altında incelenerek boyama sonuçları H-skoru (HS) incelenerek değerlendirildi($H = \sum(1+i) \times p_i$). Vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu ve fibrosis parametreleri boyama yoğunluklarına göre 1'den 4'e (1: yok, 2: az, 3: orta, 4: çok) kadar sayısal olarak skorlandırılıp elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. (152)

4.3.1. Grupların Histopatolojik Bulguları (Kontrol Grubu – Grup 1)

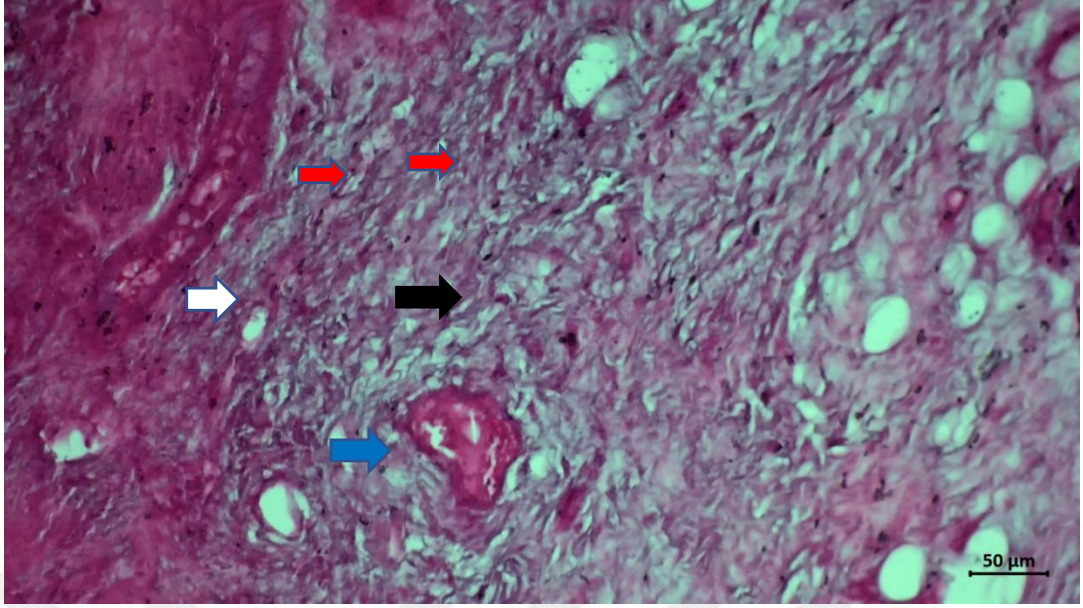
3.gün kesitlerinde belirgin olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmekle birlikte damarlarda aşırı genişleme ve konjesyonel alanlar, bazı bölgelerde de damarlarda yırtılmalar dikkat çekiciydi. 7.günde özellikle molar diş çevresindeki dikkat çekici hususlar, dağılmış haldeki kollajen dejenerasyonu ve yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonuydu. Kan damarlarında dilate durumlar devam etmekteydi. 14.günde kollajenize yapıların yeniden reorganize olduğu, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun daha soliter dağıldığı, kan damarlarındaki konjesyonun biraz azalmaya ve damar çaplarının biraz daha küçülmeye başladığı görüldü. Bağ dokusunda kısmen de olsa bir yapılanmanın olabileceği düşünüldü. 21.gün kesitlerinde bağ dokusunda yağ hücrelerinde artış ve kollajenize alanların sıkılaşmaya başladığı görüldü. Damar çaplarının küçülmesine rağmen yine de konjesyonel durumların devam ettiği, bazı alanlarda yine kollajen yapılarının bozuk ve dejeneratif olması dikkat çekiciydi.



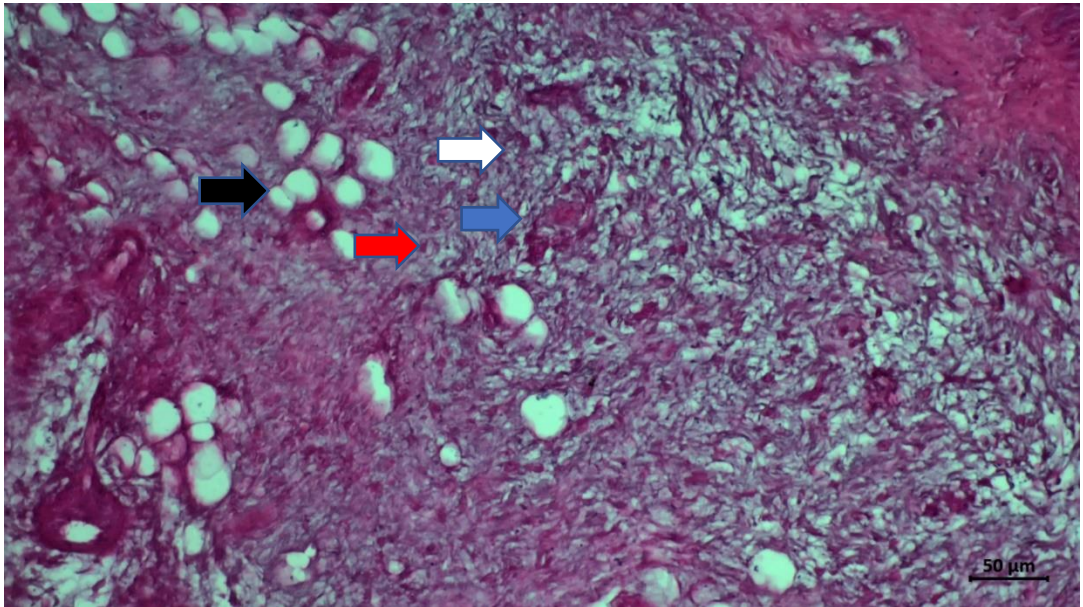
Şekil 4.3: Kontrol grubu 3.gün - İnflamatuar hücre infiltrasyonu (siyah ok) damarlarda aşırı genişleme ve konjesyonel alanlar (kırmızı ok), damarlarda yırtılma (mavi ok)



Şekil 4.4: Kontrol grubu 7.gün Dağılmış halde görülen kollajen dejenerasyonu (siyah ok) ve yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu(kırmızı ok)



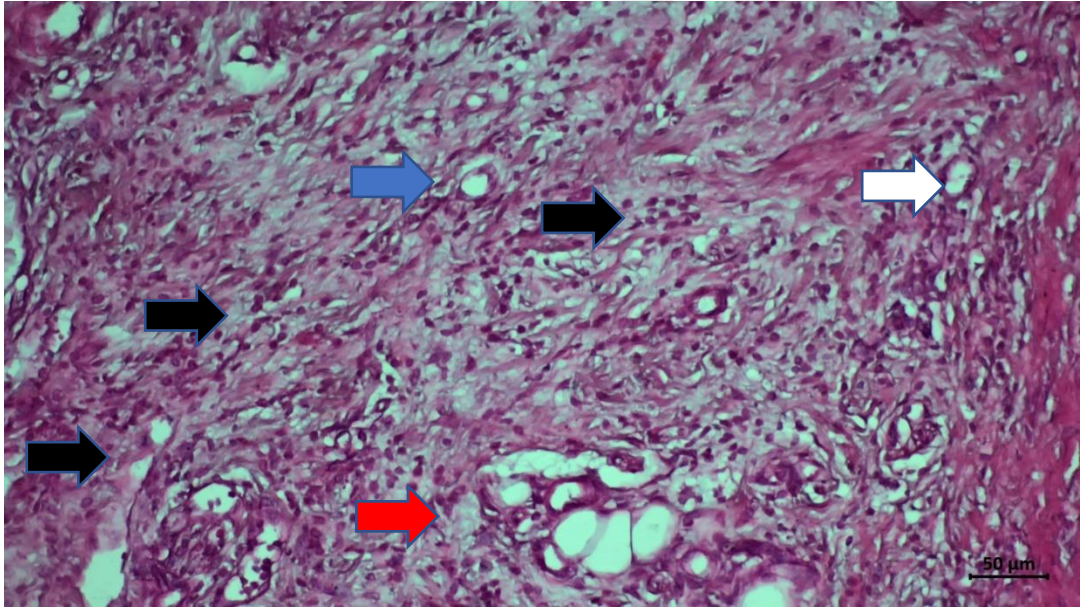
Şekil 4.5: Kontrol grubu 14.gün - Kollajenize yapıların reorganizasyonu (siyah ok) inflamatuvar hücre infiltrasyonunda soliter dağılım (kırmızı ok), kan damarlarındaki konjesyonun azalması ve damar çaplarında küçülme (mavi ok), bağ dokusunda kısmi yapılanma (beyaz ok)



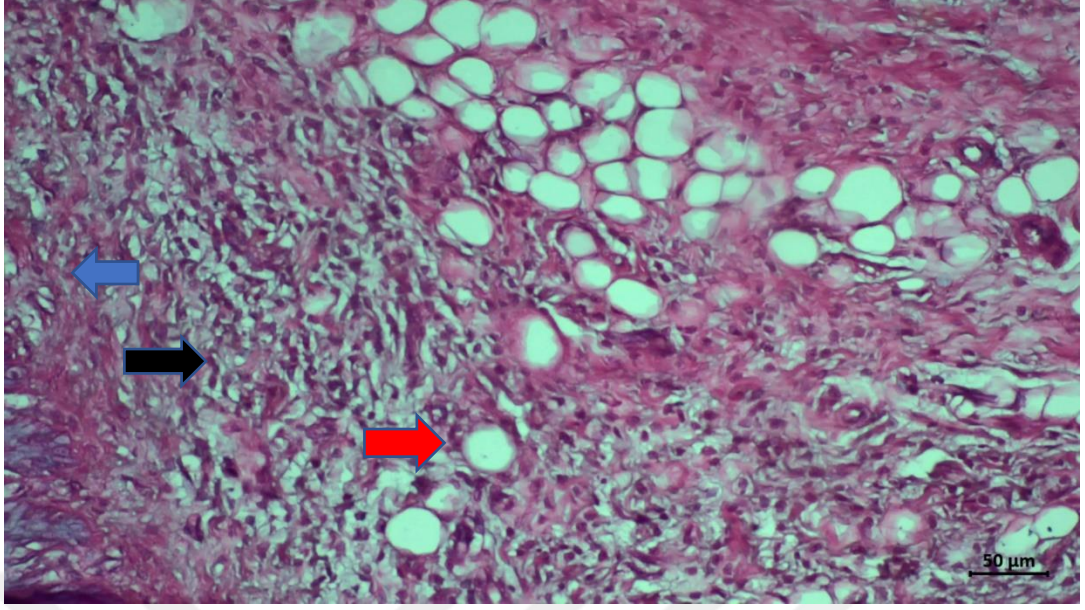
Şekil 4.6: Kontrol grubu 21.gün - Bağ dokusunda yağ hücrelerinde artış (siyah ok), kollajenize alanlarda sıkılaşma (kırmızı ok), damar çaplarında küçülme (mavi ok), yer yer kollajen yapılarında dejenerasyon (beyaz ok)

4.3.2. Grupların Histopatolojik Bulguları (Thymbra Spicata – Grup2)

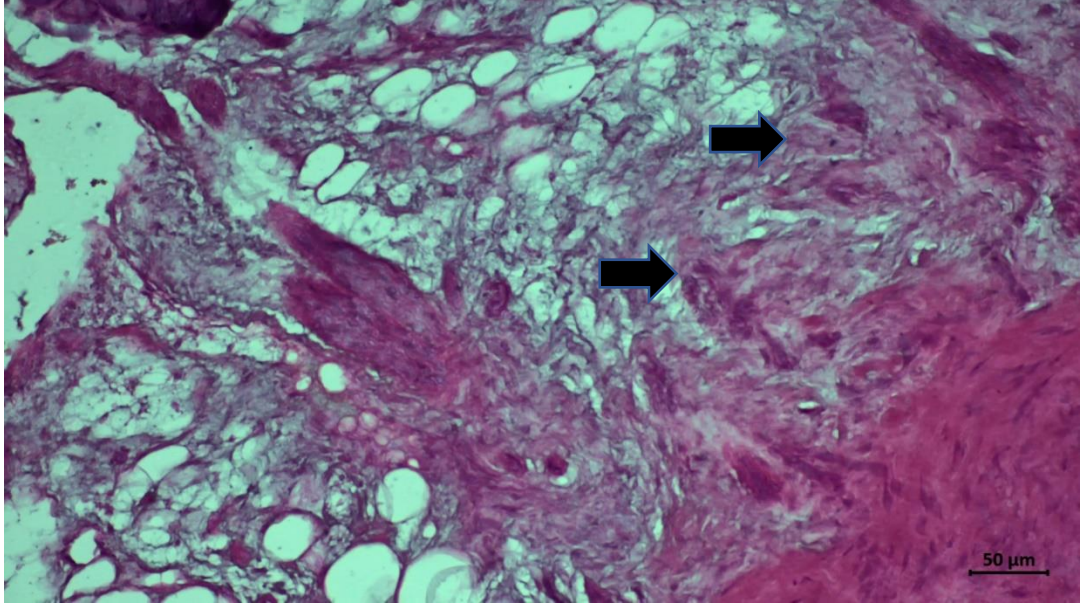
3.gün kesitlerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun çok yaygın bir şekilde olduğu dikkat çekiciydi ve yine bu alanlarda yer yer ödem alanlarının da olduğu tespit edildi. Kan damarlarında özellikle membran yapısındaki kalınlaşma ve endotel hücrelerinde hipertrofi dikkat çekiciydi. 7.günde inflamasyonun yaygın şekilde devam ettiği, kan damarlarının oldukça belirgin bir genişleme gösterdiği ve fibroblast hücrelerinde hipertrofi olduğu görüldü. 14.gün ait kesitlerde kısmen de olsa inflamasyonun azalmaya başladığı ancak kollajenize alanların belirginleşmeye başladığı görüldü. 21. günde daha belirgin kollajenize alanların reorganize olduğu fibroblastlarda artış görüldüğü ancak yine seyrek de olsa inflamatuvar hücrelerin olduğu görüldü. Kan damar çaplarında da belirgin bir küçülme olduğu dikkat çekiciydi.



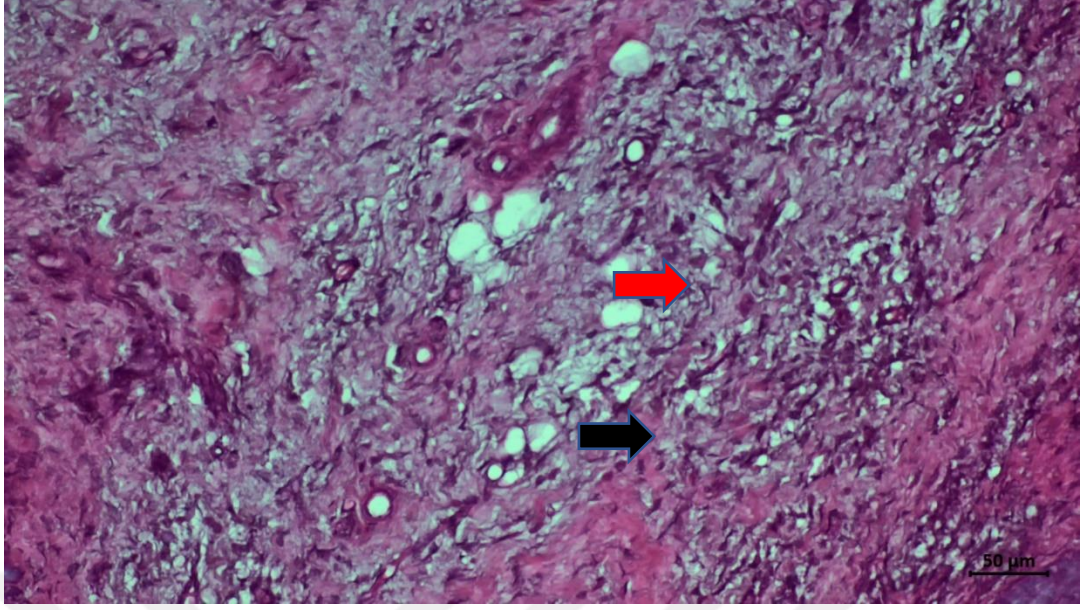
Şekil 4.7: TS grubu 3.gün - Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah ok) yer yer ödemli alanlar (kırmızı ok), kan damarlarında özellikle membran yapısındaki kalınlaşma (mavi ok), endotel hücrelerinde hipertrofi (beyaz ok)



Şekil 4.8: TS grubu 7.gün - Yaygın inflamasyon (siyah ok), kan damarlarında belirgin genişleme (kırmızı ok),fibroblast hücrelerinde hipertrofi(mavi ok)



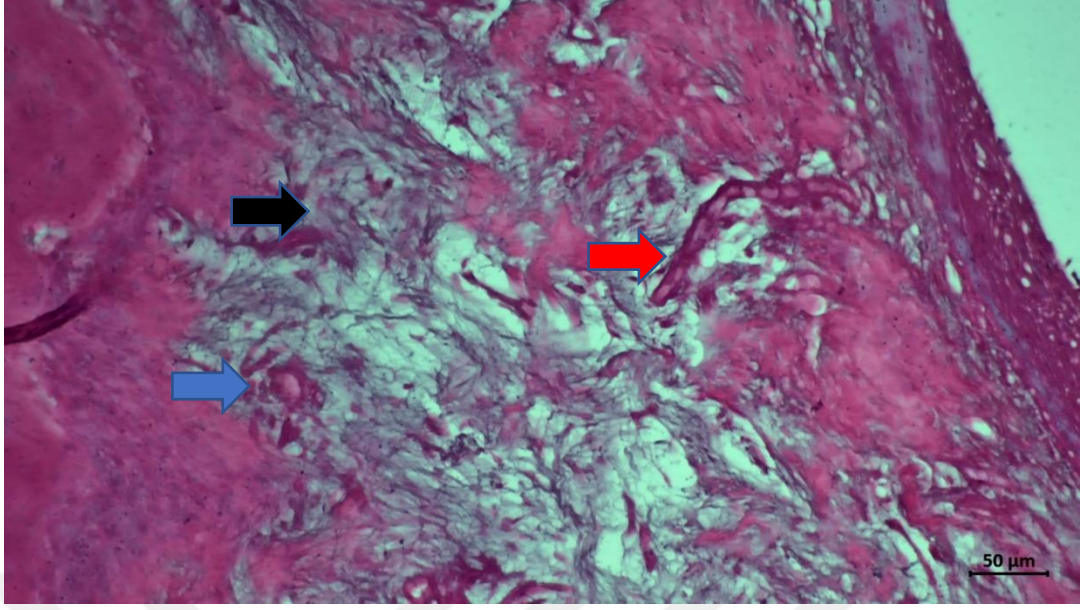
Şekil 4.9: TS grubu -14.gün İnflamasyonda azalma, kollajenize alanlarda belirginleşme (siyah ok)



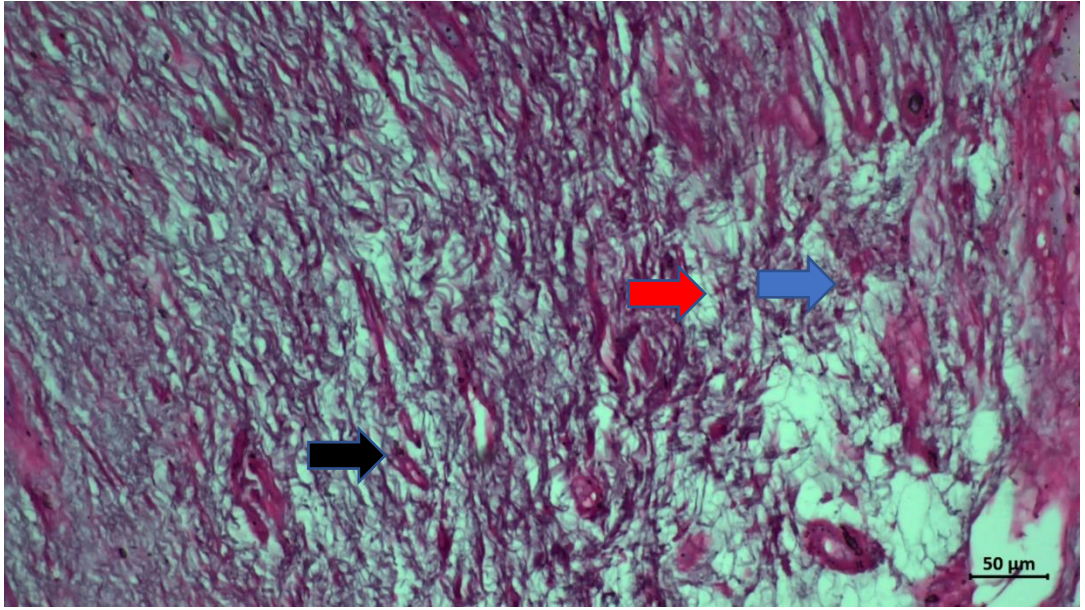
Şekil 4.10: TS grubu 21.gün Kollajenize alanlarda reorganizasyon ve olduğu fibroblastlarda artış (siyah ok) az sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (kırmızı ok), damar çaplarında da belirgin bir küçülme

4.3.3. Grupların Histopatolojik Bulguları (*Cyclotrichium Organifolium* – Grup3)

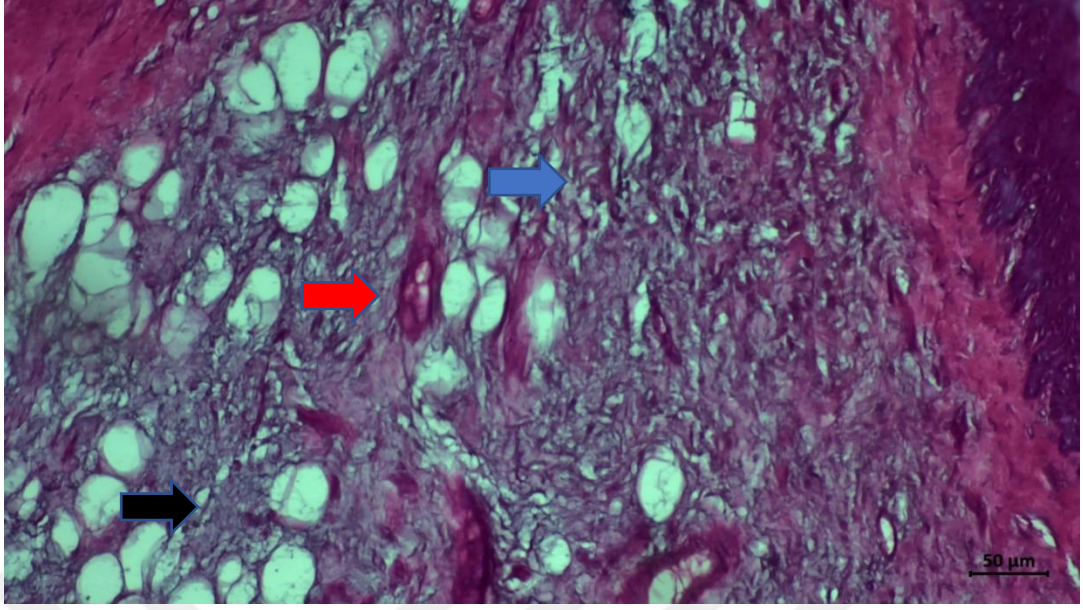
3. güne ait kesitlerde kollajen dejenerasyonu, konjesyone ve dilate damarların yaygın bir şekilde olduğu, inflamatuvar hücrelerin damar çevresinde agregat oluşturduğunu görüldü. 7.gün kesitlerinde kan damarlarının konjesyone durumlarının ve kollajenize dejeneratif alanların yaygın olduğu, bunların arasında da inflamatuvar hücre infiltrasyonunun belirgin olduğu görüldü. 14.günde yağ hücrelerindeki artışa bağlı olarak yeniden yapılanma alanlarının belirginleşmeye başladığı, kan damarlarındaki konjesyone yapıların azalmaya başladığı ve yine bu bölgede inflamatuvar hücre infiltrasyonlarının da seyrek bir şekilde olduğunu söyleyebiliriz. 21.güne ait kesitlerde kollajen yapımı dikkat çekerken, damar çaplarının küçülmesi ve bağ doku alanlarındaki fibroblastların yeniden yapılanması tespit edildi. Ayrıca damar çaplarındaki inflamasyonun azalması dikkat çekiciydi.



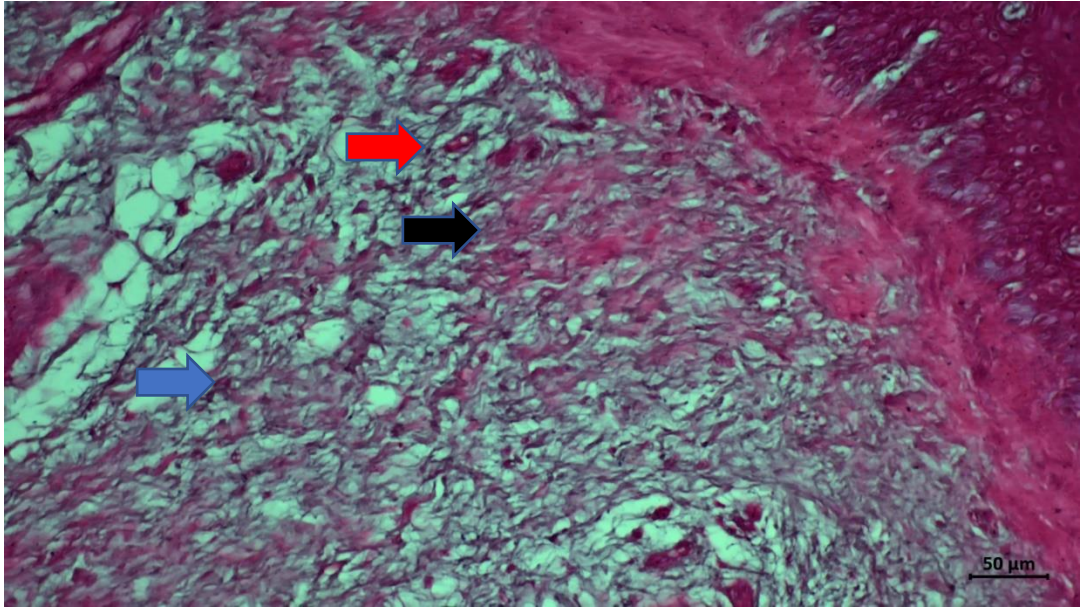
Şekil 4.11: CO grubu 3.gün - Bu gruba ait kesitlerde kollajen dejenerasyonu (siyah ok) konjesyone ve dilate kan damarları (kırmızı ok), damar çevresinde inflamatuvar hücre agregasyonu (mavi ok)



Şekil 4.12: CO grubu 7.gün - Kan damarlarında konjesyon(siyah ok), kollajenize dejeneratif alanların (kırmızı ok), yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu(mavi ok)



Şekil 4.13: CO grubu 14.gün - Yağ hücrelerinde artışa bağlı olarak yeniden yapılanma (siyah ok), kan damarlarındaki konjesyonda azalma (kırmızı ok) inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma(mavi ok)



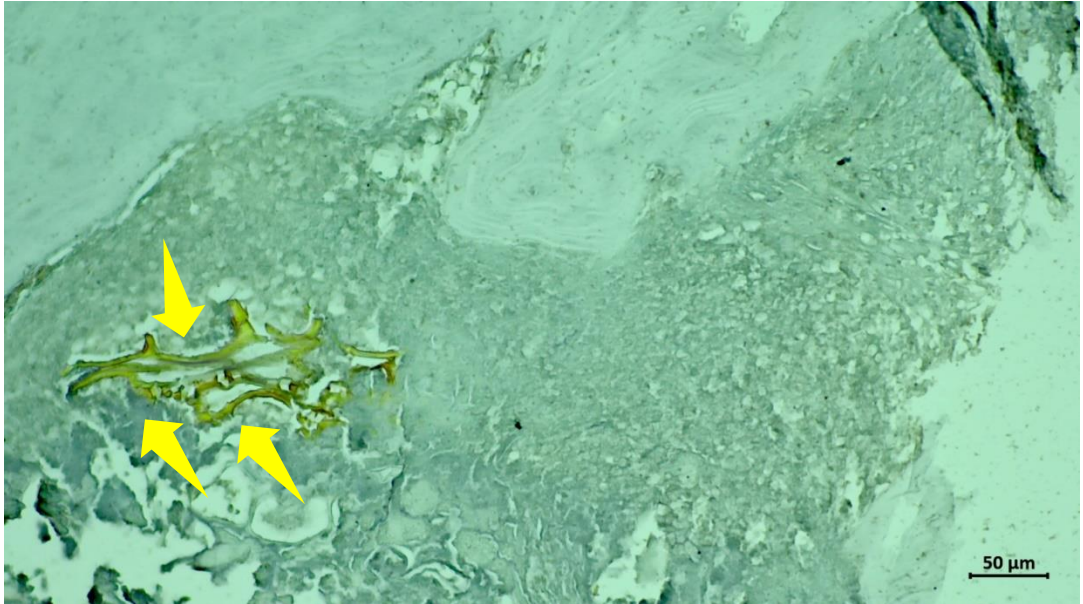
Şekil 4.14: CO grubu 21.gün - Kollajen yapımında artış (siyah ok), damar çaplarında küçülme (kırmızı ok), fibroblastların yeniden yapılanması ve damar çaplarındaki inflamasyonda azalma(mavi ok)

4.4. İmmunhistokimyasal Bulgular

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi aşamasında, Zeiss Imager A2 fotomikroskopunda immunohistokimyasal olarak yapılan incelemede; gruplar arasında Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve Vimentin düzeyleri boyama yoğunluklarına göre 1'den 4'e (1: yok, 2: az, 3: orta, 4: çok) kadar sayısal olarak skorlandırılıp elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi (152).

4.4.1. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Kontrol Grubu - Vegf)

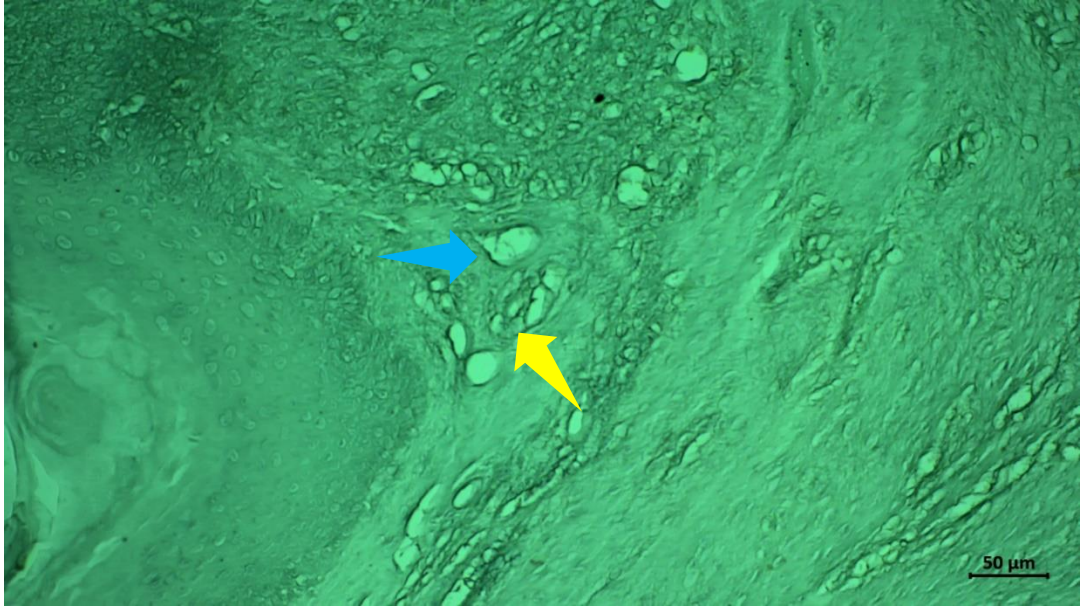
3.güne ait kesitlerde damar bölgesindeki dilate damarların endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunun belirgin olduğu, etrafındaki yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonlarında da VEGF pozitif reaksiyon görüldü. 7.günde inflamasyon devam ederken endotel hücreleri yine VEGF pozitif reaksiyon gösterdiği görüldü. 14.güne ait kesitte damar çaplarının küçüldüğü görüldü ve reorganizasyon modeline girse dahi endotel hücrelerindeki VEGF ekspresyonunda pozitiflik devam etmekteydi. 21.gün kesitlerinde inflamasyonun ve endotel hücrelerinde pozitif VEGF ekspresyonunun devam ettiği görüldü.



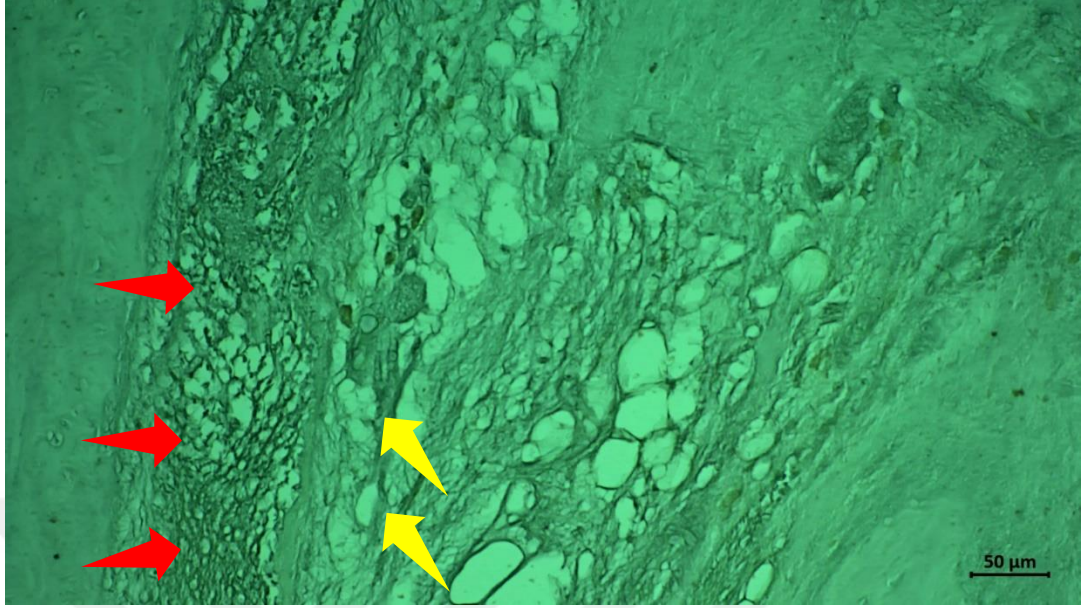
Şekil 4.15: Kontrol grubu VEGF ekspersyonu 3.gün - Dilate damarların endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyon (sarı oklar)



Şekil 4.16: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 7.gün - Damar çevresinde (sarı oklar) ve endotel hücrelerinde vegf pozitif reaksiyon (kırmızı ok)



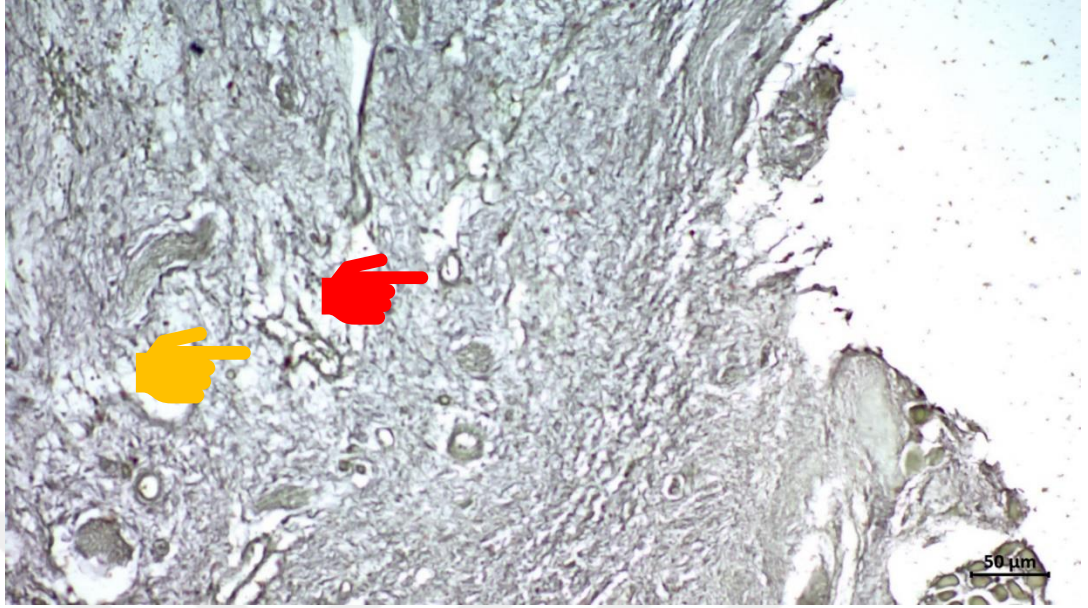
Şekil 4.17: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 14.gün - Damar çaplarında küçülme(sarı ok), endotel hücrelerinde pozitif VEGF ekspresyonunda (mavi ok)



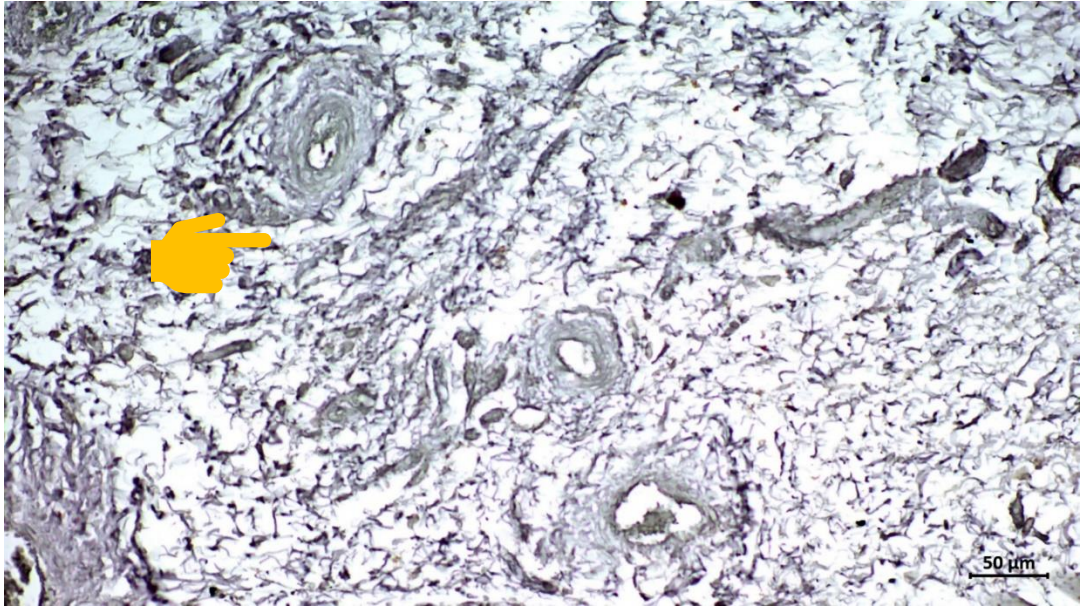
Şekil 4.18: Kontrol grubu VEGF ekspresyonu 21.gün - Devam eden inflamasyon (kırmızı oklar), endotel hücrelerinde azalmış pozitif vegf ekspresyonu (sarı oklar)

4.4.2. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Thymbra Spicata Grubu - Vegf)

3. günde özellikle damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde ve damar endotelindeki hiperplaziye bağlı olarak endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunda artış görüldü. 7.gün kesitlerinde özellikle küçük çaplı arteriol ve venüllerin endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunun pozitif olduğu, bunların çevresindeki inflamatuvar hücrelerde de VEGF pozitif reaksiyonu tespit edildi. 14.güne ait kesitlerde damar çaplarının biraz daha organize olduğu ve bu yapılarda VEGF pozitif reaksiyon da artış olduğu görüldü. 21.günde kollojenize yapıların daha fazla yaygın olduğu, damar çaplarının biraz daha düzenli görüldüğü, özellikle endotel hücrelerinin lümene doğru çıkıntı yapıp VEGF ekspresyonunun pozitifliği dikkat çekiciydi. Bu grupta inflamasyon azalması dikkat çekici bir diğer unsurdu.



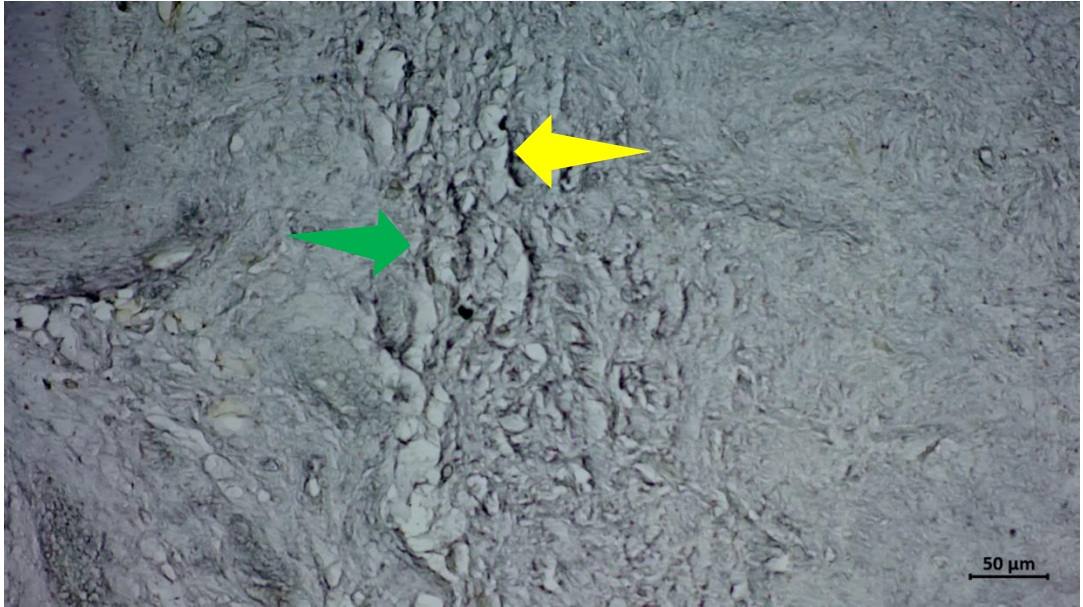
Şekil 4.19: TS grubu VEGF ekspresyonu 3.gün - Damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde(sarı işaret) ve damar endotelindeki hiperplaziye(kırmızı işaret) bağlı olarak VEGF ekspresyonunda artış



Şekil 4.20: TS grubu VEGF ekspresyonu 7.gün küçük çaplı arteriol ve venüllerin endotel hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerde pozitif VEGF ekspresyonu (sarı işaret)



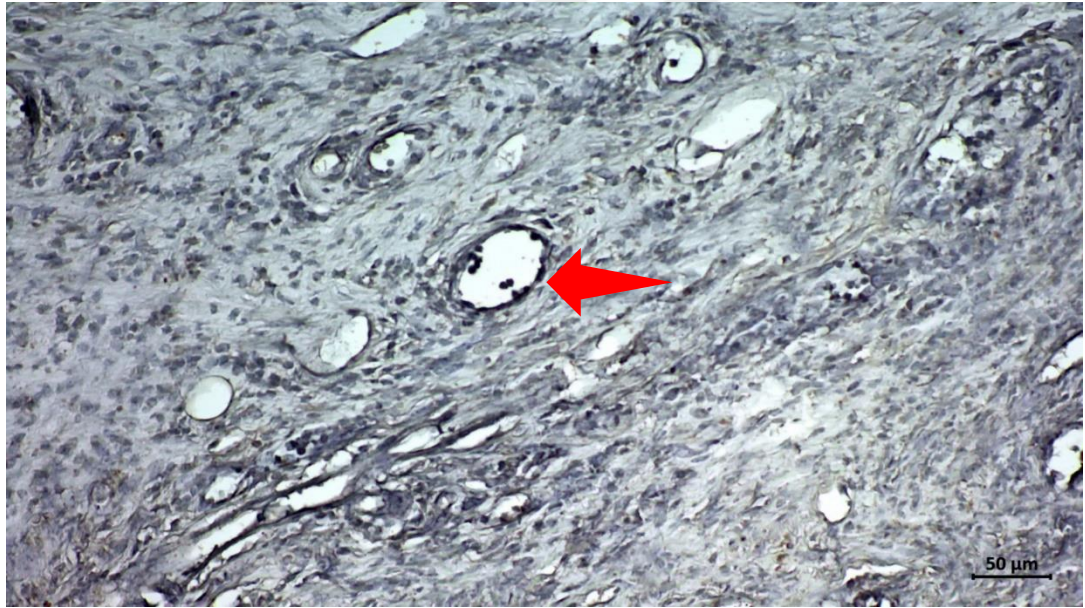
Şekil 4.21: TS grubu VEGF ekspresyonu 14.gün Damar çaplarında reorganizasyon ve bu bölgelerde VEGF pozitif reaksiyonda artış (sarı ok)



Şekil 4.22: TS grubu VEGF ekspresyonu 21.gün kollojenize yapılarda (yeşil ok) daha geniş yayılım ve endotel hücrelerinde lümene doğru çıkıntılar ile pozitif VEGF ekspresyonu (sarı ok)

4.4.3. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium Grubu - Vegf -)

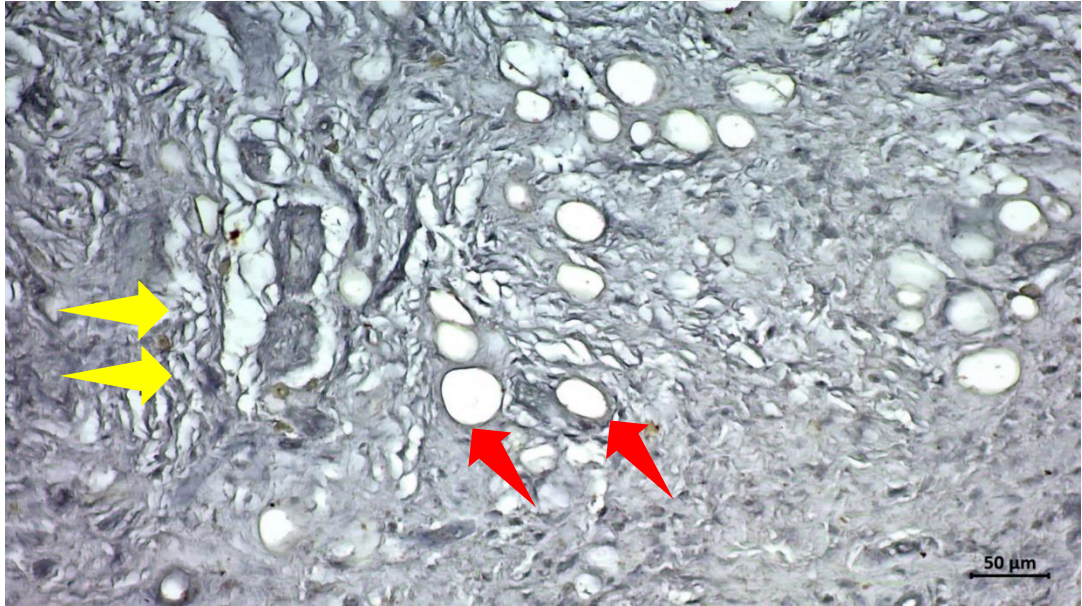
3.gün ait kesitlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yaygın bir şekilde belirgin olduğu, kan damarlarının dilate durumlarının belirgin olduğu ve endotel hücrelerinde vegf pozitif reaksiyon gösterdiği tespit edildi. 7.günde dilate damarların bulunduğu yerlerde özellikle endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyon olduğu görüldü. 14.gün kesitlerinde damar çaplarında belirgin bir şekilde düzelme ve yine endotel hücrelerinde vegf pozitif reaksiyonu dikkat çekiciydi. 21.günde damar çaplarının genellikle düzenli olduğu ve yine belirgin olarak hem membram da hem endotel hücrelerinde vegf pozitif reaksiyonun yeniden yapılanmaya bağlı artış gösterdiği tespit edildi.



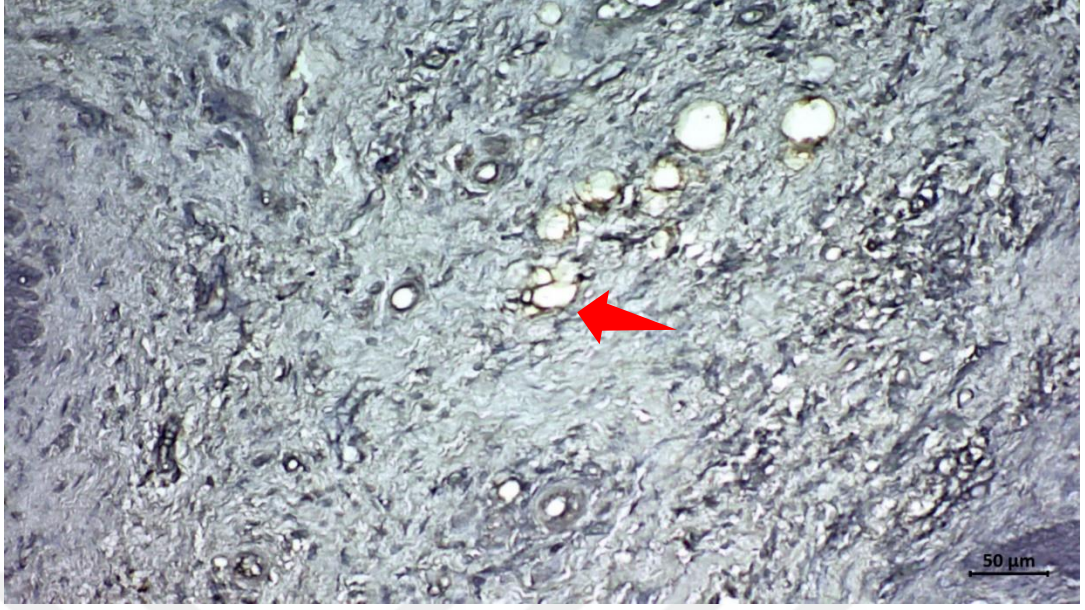
Şekil 4.23: CO grubu VEGF ekspresyonu 3.gün Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu, dilate vasküler yapılanma ve endotel hücrelerinde vegf pozitif (kırmızı ok) reaksiyon



Şekil 4.24: CO grubu VEGF ekspresyonu 7.gün Endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyon (yeşil ok)



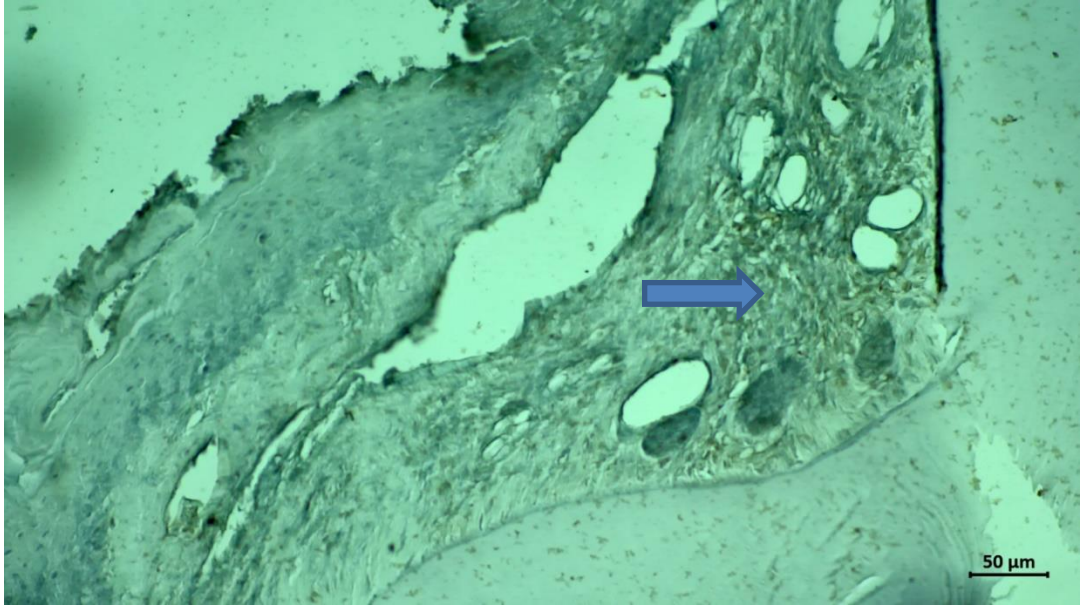
Şekil 4.25: CO grubu VEGF ekspresyonu 14.gün Damar çaplarında belirgin düzelme (kırmızı oklar) ve yine endotel hücreleri ile bazı inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif reaksiyon (sarı oklar)



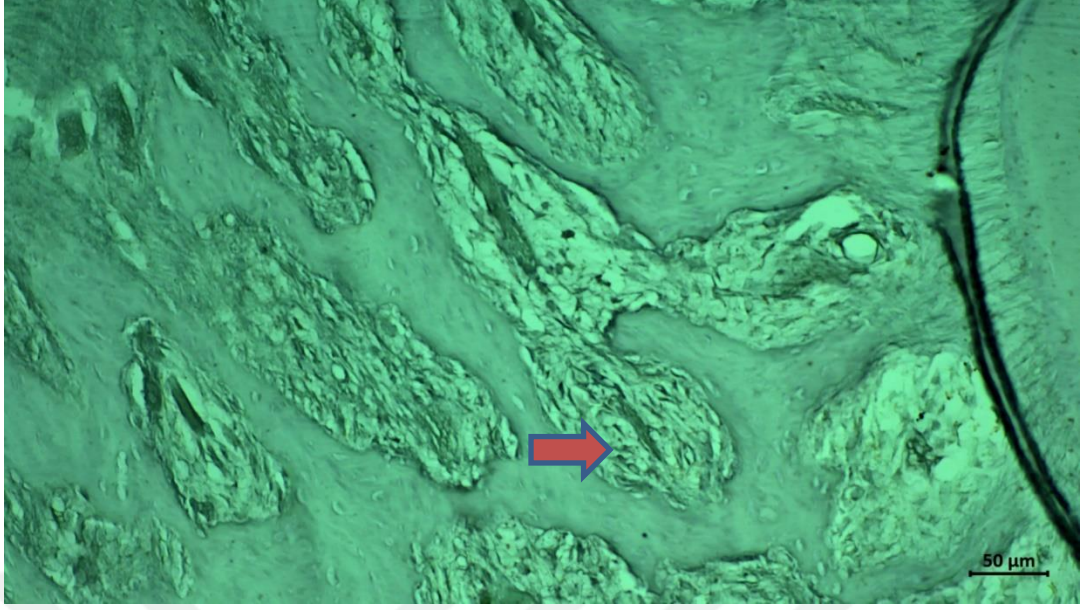
Şekil 4.26: CO grubu VEGF ekspresyonu 21.gün Damar çaplarında belirgin düzelme ve endotel hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyonda artış (kırmızı ok)

4.4.4. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Kontrol Grubu – Vimentin)

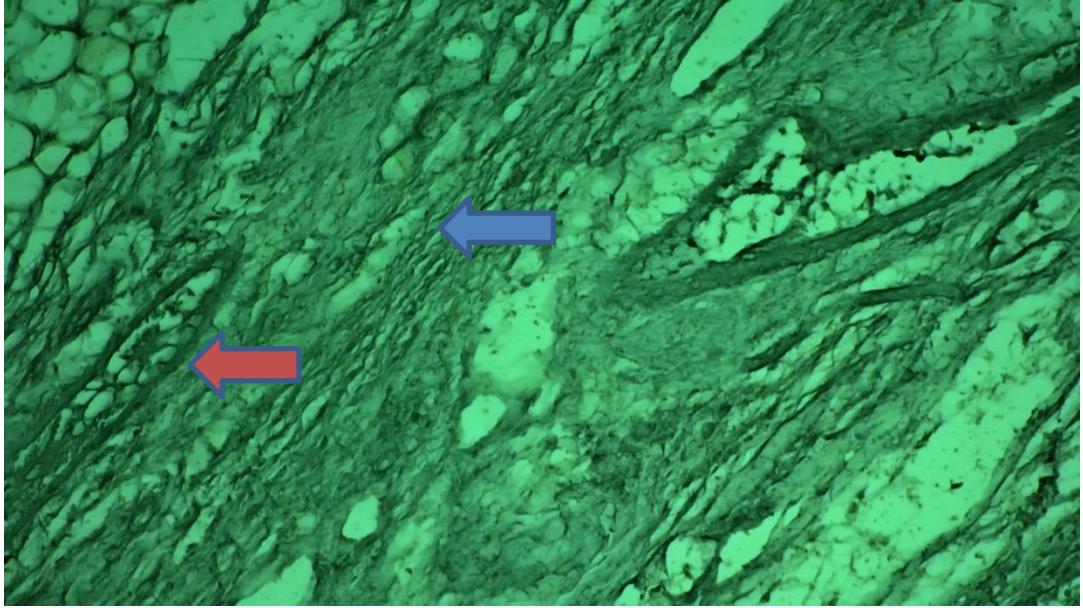
3.gün kesitlerinde yaygın inflamasyonun devam etmesiyle birlikte vimentin ekspresyonunun negatifliği dikkat çekiciydi. 7.günde ise kollojenize yapıların kısmen oluşmaya başladığı ancak dejeneratif yapıların devam etmesiyle birlikte orta düzeyde vimentin ekspresyonu görüldü. 14.gün kesitlerinde ise kollojenize yapıların derinleşmeye başladığı ve orta düzeyde vimentin ekspresyonu olduğu görüldü. Damar duvarında da vimentin ekspresyonunun orta düzey olduğu görüldü. 21.günde ise kollojenize alanlarda sıkılaşma, liflerde ve fibroblastlarda vimentin pozitifliği dikkati çekiciydi.



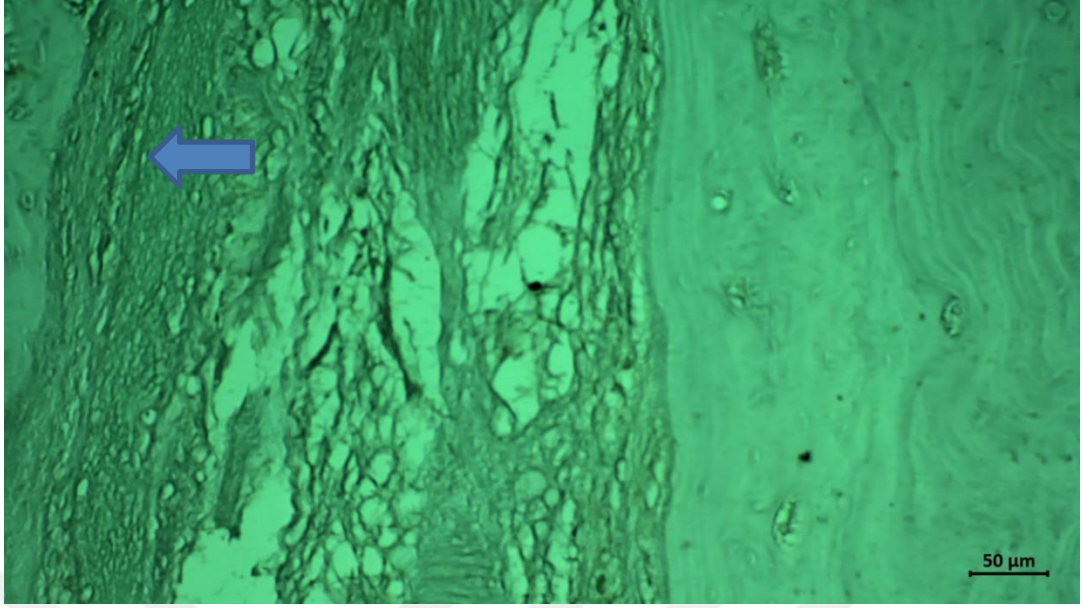
Şekil 4.27: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 3.gün Yaygın inflamatuvar durum ve negatif vimentin ekspresyonu (mavi ok)



Şekil 4.28: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 7.gün Kollojenize yapılarda artış ve orta düzeyde vimentin ekspresyonu (kırmızı ok)



Şekil 4.29: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 14.gün Kollojenize yapılarda artış ve derinleşme, orta düzeyde vimentin ekspresyonu (mavi ok) ve Damar duvarında orta düzey vimentin ekspresyonu (kırmızı ok)



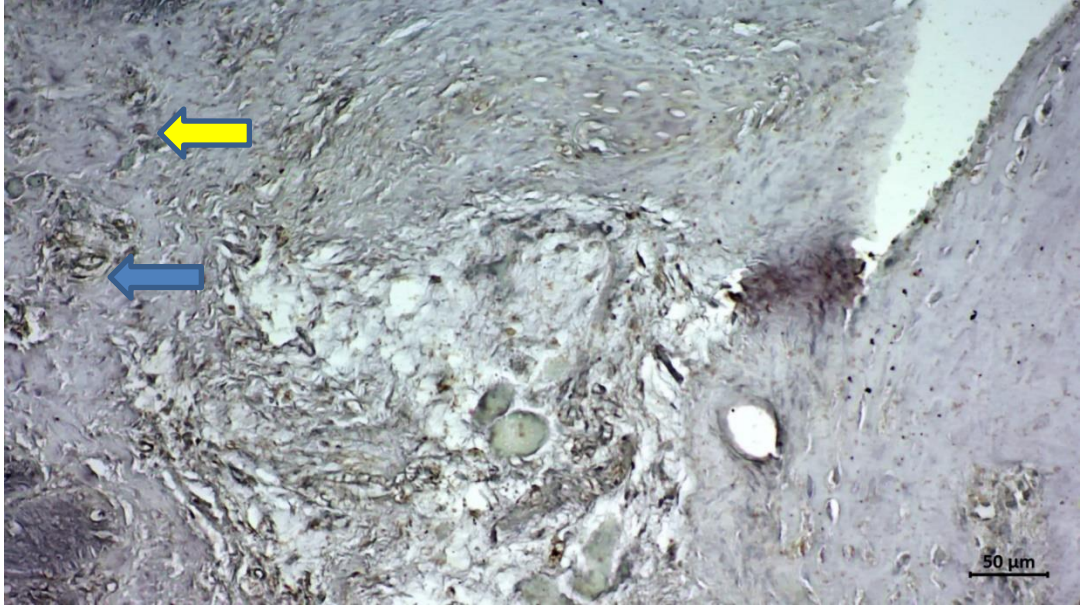
Şekil 4.30: Kontrol grubu Vimentin ekspresyonu 21.gün Kollojenize alanlarda sıkılaşma,liflerde ve fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok)

4.4.5. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Thymbra Spicata Grubu – Vimentin)

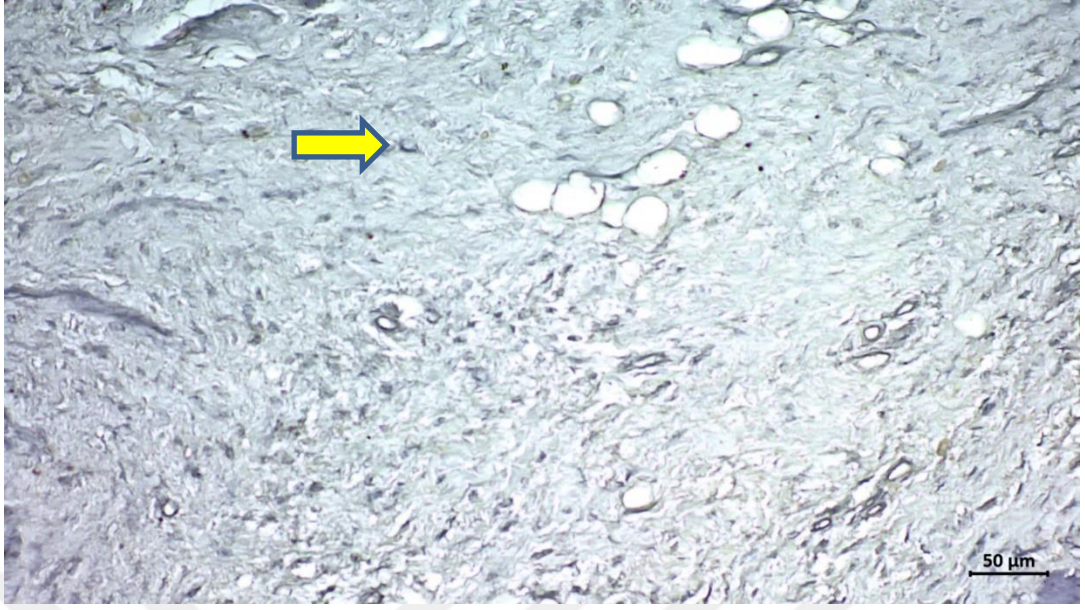
3.güne ait kesitlerde agregat oluşturmuş şekilde olan inflamatuvar hücre infiltrasyonlarının bulunduğu yerde vimentin negatif ekspresyonu görüldü. 7.günde kısmen toparlanma görülse de bazı fibroblast hücrelerinde ve damar çevresinde vimentin ekspresyonunun orta düzeyde olduğu tespit edildi. 14.gün kesitlerinde kollojenize alanların belirginleşmeye başladığı ve bunların arasındaki fibroblast çekirdeklerinde vimentin ekspresyonunun pozitif olduğu görüldü. 21.günde damar çevresinde ve kollojenize alanların bulunduğu yapılarda pozitif vimentin ekspresyonu ve fibroblast hücrelerindeki pozitiflik dikkat çekiciydi.



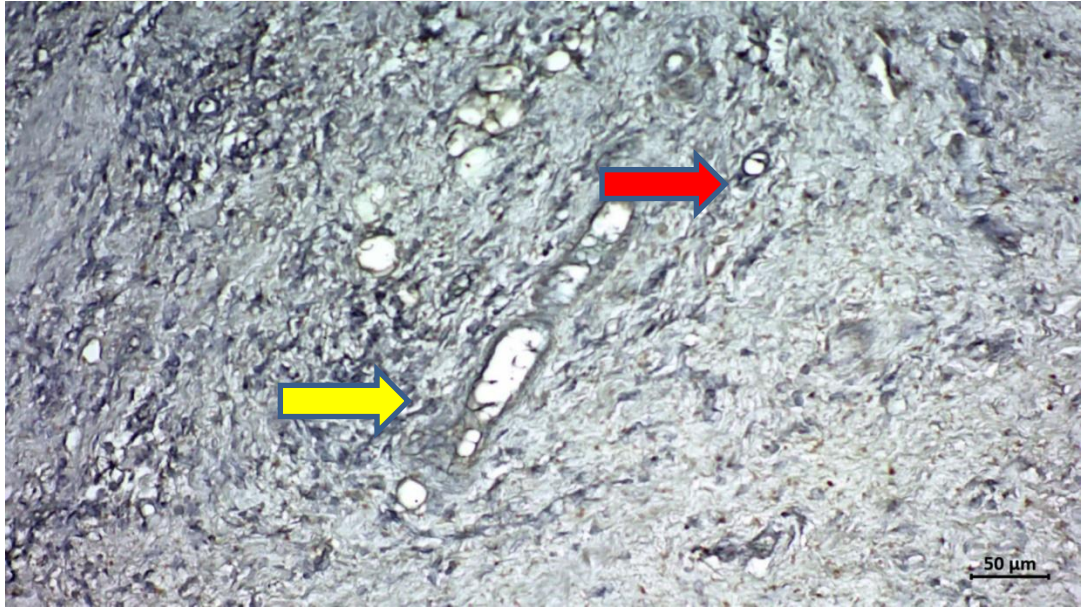
Şekil 4.31: TS grubu Vimentin ekspresyonu 3.gün Agregat oluşturmuş olan inflamatuvar hücre infiltrasyonlarının bulunduğu bölgelerde orta düzeyde vimentin ekspresyonu (mavi ok)



Şekil 4.32: TS grubu Vimentin ekspresyonu 7.gün Bazı fibroblast hücrelerinde (sarı ok) ve damar çevresinde orta düzey vimentin ekspresyonu (mavi ok)



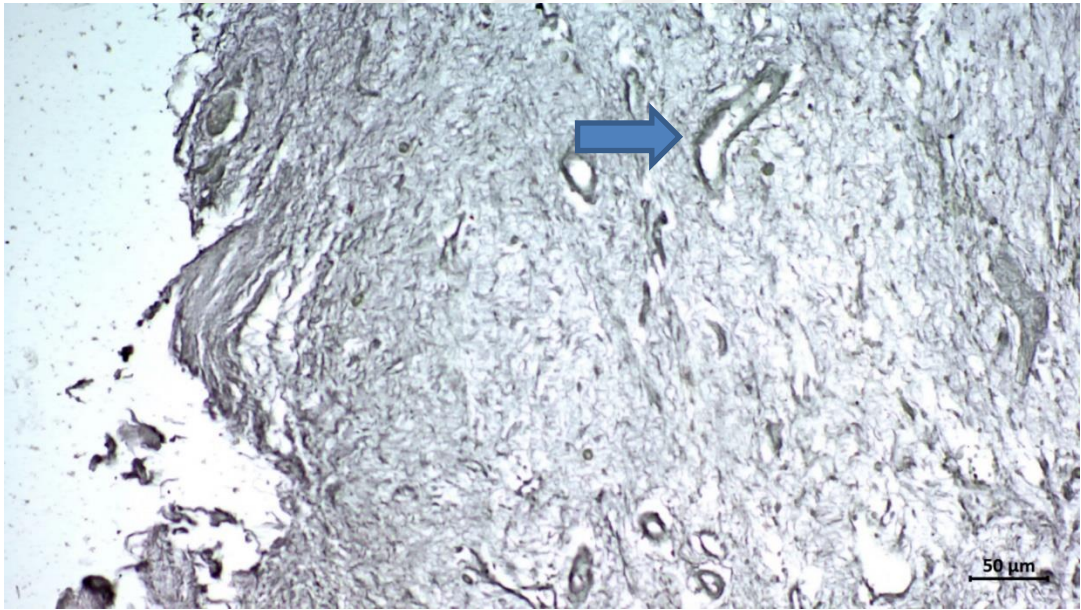
Şekil 4.33: TS grubu Vimentin ekspresyonu 14.gün Kollojenize alanlarda belirginleşme ve aralarındaki fibroblast çekirdeklerinde orta düzeyde vimentin ekspresyonunun (sarı ok)



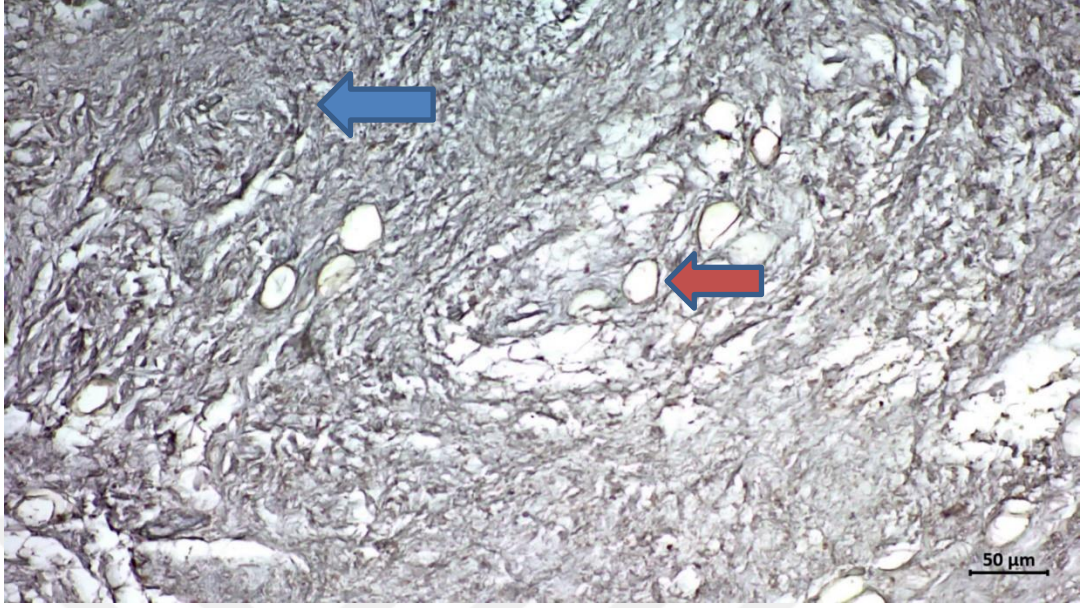
Şekil 4.34: TS grubu Vimentin ekspresyonu 21.gün Damar çevresinde, kollojenize alanlarda (sarı ok) ve fibroblast hücrelerde pozitif vimentin ekspresyonu (kırmızı ok)

4.4.6. Grupların İmmunohistokimyasal Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium Grubu Grubu – Vimentin)

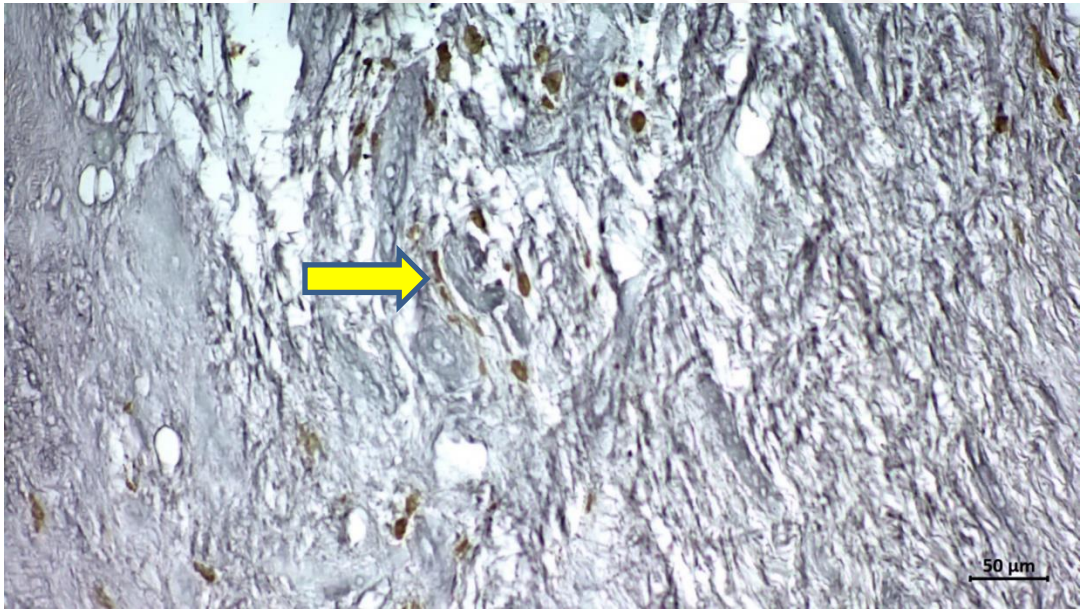
3.gün kesitlerinde damar bazal membran çevresinde ve etrafındaki lifsel yapıda negatif vimentin ekspresyonu görüldü. 7.günde kısmen toparlanma olmakla birlikte dejeneratif olan ve düzelmeye başlamış olan kollojenize alanlarda vimentin ekspresyonu orta düzeyde, yine damar çevresinde orta düzeyde pozitif vimentin ekspresyonu görüldü. 14.günde yeniden yapılanmaya bağlı olarak çok belirgin küçük demetler şeklinde kollojenize alanların görülmeye başlandığı ve fibroblastlarda vimentin ekspresyonunun artış gösterdiği tespit edildi. 21.günde ise damar çevresinde yaygın bir şekilde belirginleşmeye başlayan kollojenize alanlarda ve bazı fibroblastlarda vimentin ekspresyonunun pozitif olduğu görüldü.



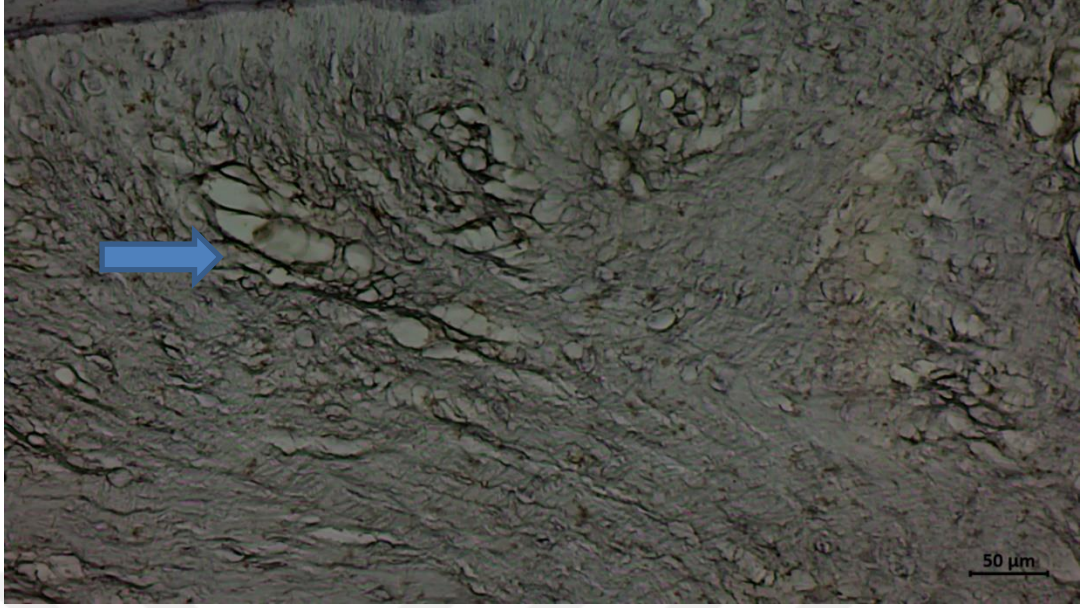
Şekil 4.35: CO grubu Vimentin ekspresyonu 3.gün damar bazal membran çevresinde ve etrafındaki lifsel yapıda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok)



Şekil 4.36: CO grubu Vimentin Ekspresyonu 7.gün Düzelmeye başlayan kollojenize alanlarda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok), Damar çevresinde orta düzeyde pozitif vimentin ekspresyonu (kırmızı ok)



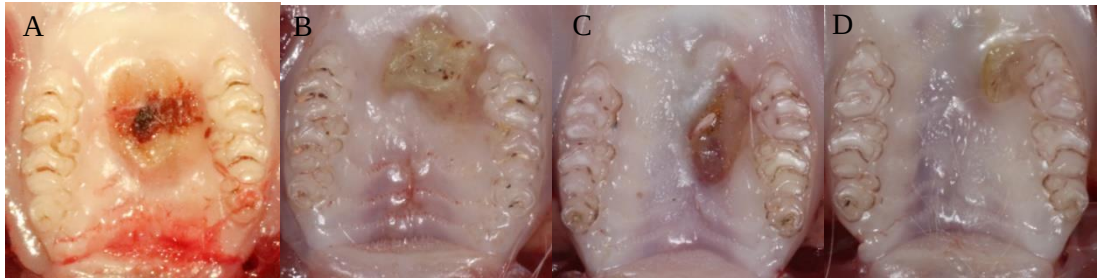
Şekil 4.37: CO grubu Vimentin ekspresyonu 14.gün yeniden yapılanmaya bağlı olarak belirgin demetler şeklinde kollojenize alanlar ve fibroblastlarda vimentin ekspresyonu (sarı ok)



Şekil 4.38: CO grubu Vimentin ekspresyonu 21.gün Damar çevresinde yaygın şekilde kollojenize alanlarda ve bazı fibroblastlarda pozitif vimentin ekspresyonu (mavi ok)

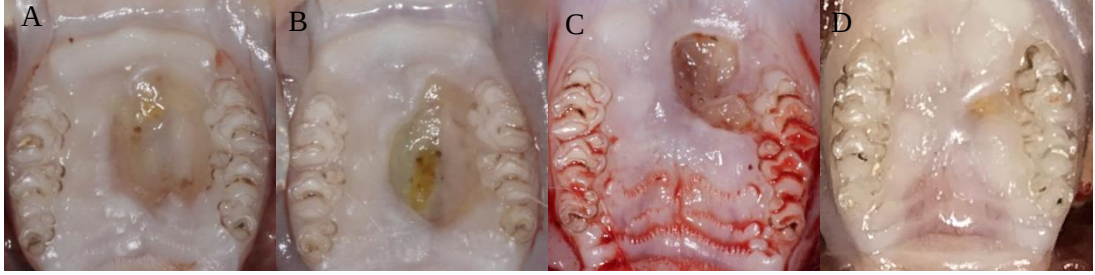
4.5. Ağız İçi Bulgular

4.5.1. Grupların Ağız İçi Bulguları (Kontrol Grubu - Grup 1)



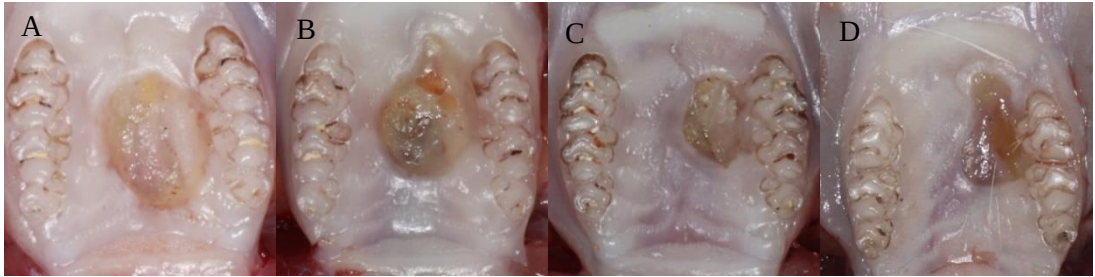
Şekil 4.39: Kontrol grubu ağız içi görüntüleri; A = 3.gün, B = 7.gün, C = 14.gün, D = 21.gün

4.5.2. Grupların Ağız İçi Bulguları (Thymbra Spicata Grubu - Grup 2)



Şekil 4.40: TS grubu ağız içi görüntüleri; A = 3.gün, B = 7.gün, C = 14.gün, D = 21.gün

4.5.3. Grupların Ağız İçi Bulguları (Cyclotrichium Origanifolium Grubu - Grup 3)



Şekil 4.41: CO grubu ağız içi görüntüleri; A = 3.gün, B = 7.gün, C = 14.gün, D = 21.gün

4.6. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Parametrelerin istatistiksel Analizleri

4.6.1.Vaskülarizasyon

3., 7., 14. ve 21 günlerde yapılan incelemede vaskülarizasyon değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7). Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada Grup1 de 3.gün ile 14. ve 21.günler arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Grup 2 de 3.gün ile 14.gün, 3.gün ile 21.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Grup 3 te ise 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

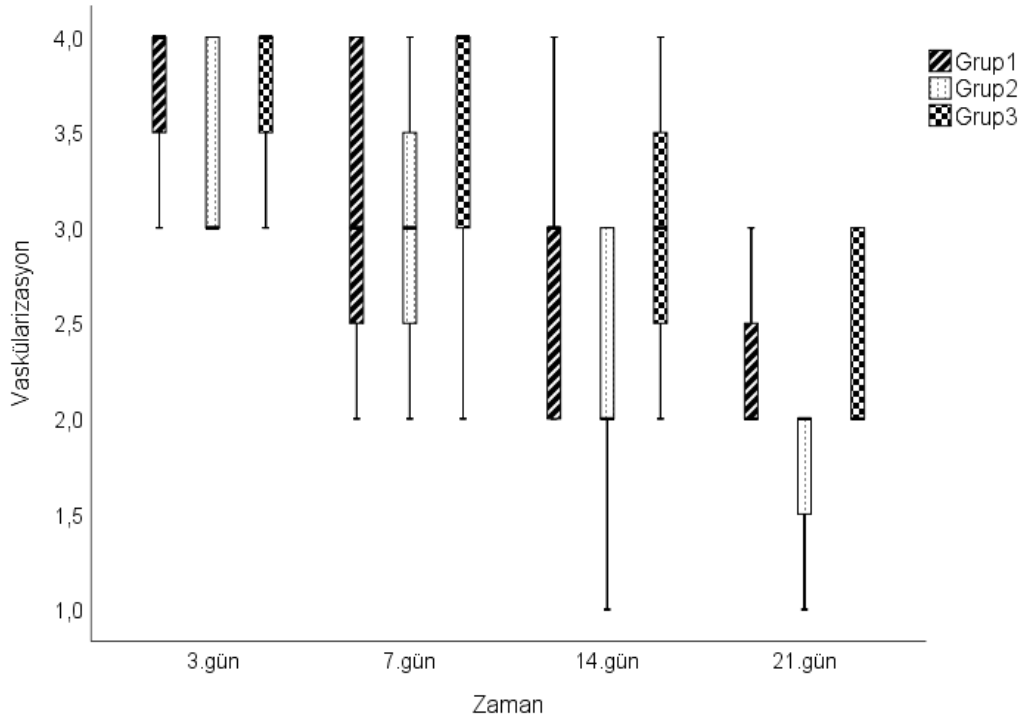
Tablo 4.7: Vaskülarizasyon değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Gruplar arası
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
Günler				P
3.gün	4 (3 -4)	3 (3 -4)	4 (3 -4)	0,565
7 gün	3 (2 -4)	3 (2 -4)	4 (3 -4)	0,590
14.gün	3 (2 -3)	2 (2 -3)	3 (2 -4)	0,298
21.gün	2 (2 -3)	2 (1 -2)	2 (2 -3)	0.214
Grup içi	P=0,011*	P=0,005*	P=0,042*	

(*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal wallis testi)

Tablo 4.8: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Karşılaştırmalar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,335
	21.gün-7.gün	0,056
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,343
	14.gün-3.gün	0,026
	7.gün-3.gün	0,202
Grup2	21.gün-14.gün	0,373
	21.gün-7.gün	0,020
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,150
	14.gün-3.gün	0,017
	7.gün-3.gün	0,338
Grup3	21.gün-14.gün	0,201
	21.gün-7.gün	0,024
	21.gün-3.gün	0,009
	14.gün-7.gün	0,325
	14.gün-3.gün	0,183
	7.gün-3.gün	0,730



Şekil 4.42: Vaskülarizasyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

4.6.2. PMN

3., 7., 14. ve 21 günlerde yapılan incelemede PMN değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada Grup 1 de günler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Grup 2 de 3.gün ile 14. ve 21.günler arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.9) . Grup 3 te ise 3.gün ile 14.gün, 3.gün ile 21.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

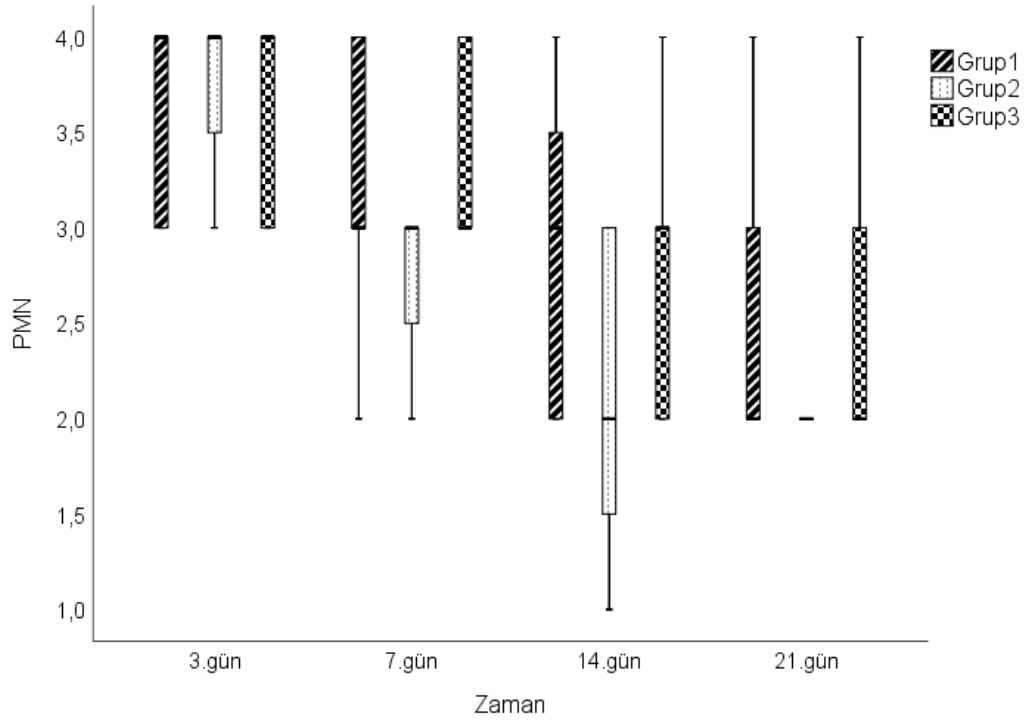
Tablo 4.9: PMN değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Gruplar arası
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
Günler				P
3.gün	4 (3 -4)	4 (3 -4)	4 (3 -4)	0,825
7 gün	3 (3 -4)	3 (2 -3)	3 (3 -4)	0,277
14.gün	3 (2 -4)	2 (1 -3)	3 (2 -3)	0,371
21.gün	2 (2 -3)	2 (2 -2)	2 (2 -3)	0,262
Grup içi	P=0,106	P=0,002*	P=0,032*	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal wallis testi.

Tablo 4.10: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup2	21.gün-14.gün	0,658
	21.gün-7.gün	0,077
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,184
	14.gün-3.gün	0,002
	7.gün-3.gün	0,083
Grup3	21.gün-14.gün	0,741
	21.gün-7.gün	0,040
	21.gün-3.gün	0,016
	14.gün-7.gün	0,085
	14.gün-3.gün	0,037
	7.gün-3.gün	0,715



Şekil 4.43: PMN değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

4.6.3. Kollajen Dejenerasyonu

3., 7., 14. ve 21 günlerde yapılan incelemede kollajen dejenerasyonu değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11). Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada Grup1 de 3.gün ile 21.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.11). Grup 2 de 3.gün ile 14.gün, 3.gün ile 21.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.11). Grup 3 te ise 3.gün ile 21.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.11).

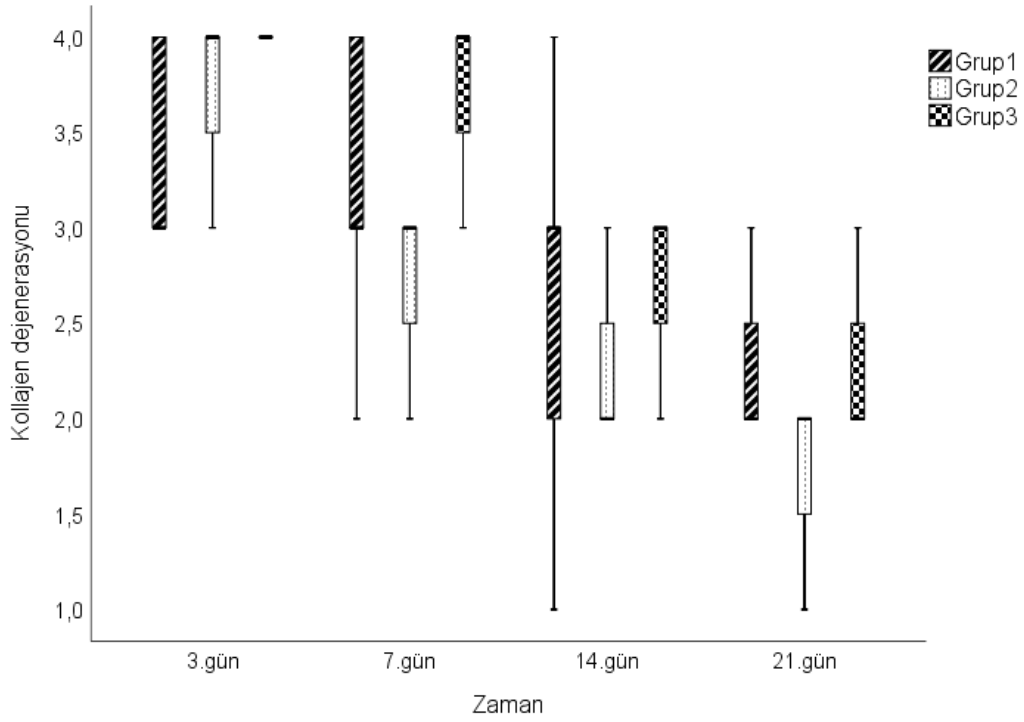
Tablo 4.11: Kollajen dejenerasyonu değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Gruplar arası
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
Günler				P
3.gün	3 (3 -4)	4 (3 -4)	4 (4 -4)	0,425
7.gün	3 (3 -4)	3 (2 -3)	4 (3 -4)	0,176
14.gün	3 (2 -3)	2 (2 -3)	3 (2 -3)	0,242
21.gün	2 (2 -3)	2 (1 -2)	2 (2 -3)	0,444
Grup içi	P=0,021*	P=0,004*	P=0,015*	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal wallis testi.

Tablo 4.12: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için
Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,387
	21.gün-7.gün	0,018
	21.gün-3.gün	0,007
	14.gün-7.gün	0,133
	14.gün-3.gün	0,064
	7.gün-3.gün	0,730
Grup2	21.gün-14.gün	0,573
	21.gün-7.gün	0,044
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,147
	14.gün-3.gün	0,006
	7.gün-3.gün	0,201
Grup3	21.gün-14.gün	0,374
	21.gün-7.gün	0,014
	21.gün-3.gün	0,005
	14.gün-7.gün	0,117
	14.gün-3.gün	0,057
	7.gün-3.gün	0,740



Şekil 4.44: Kollajen dejenerasyonu değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

4.6.4. Fibrosiz

3., 7., 14. ve 21 günlerde yapılan incelemede fibrozis değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13). Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada Grup1 de 3.gün ile 14. ve 21.günler arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.13). Grup 2 de 3.gün ile 14.gün, 3.gün ile 21.gün, 7.gün ile 14.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.13). Grup 3 te ise 3.gün ile 14.gün, 3.gün ile 21.gün ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

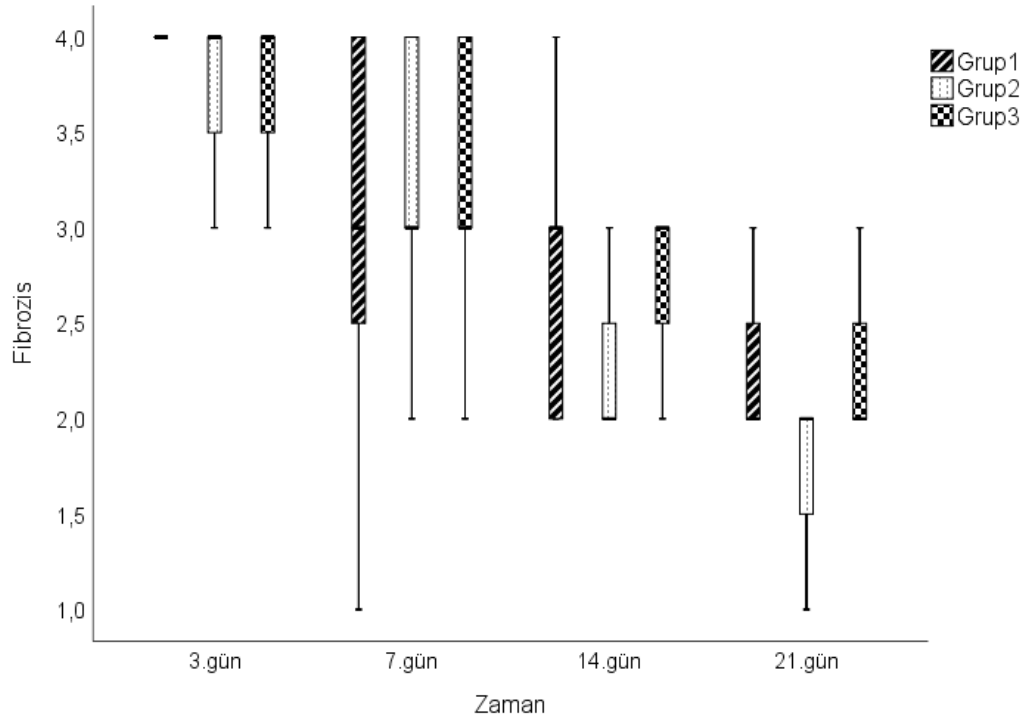
Tablo 4.13: Fibrozis değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Gruplar arası
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
Günler				P
3.gün	4 (4 -4)	4 (3 -4)	4 (3 -4)	0,779
7.gün	3 (2 -4)	3 (3 -4)	3 (3 -4)	0,923
14.gün	3 (2 -3)	2 (2 -3)	3 (2 -3)	0,246
21.gün	2 (2 -3)	2 (1 -2)	2 (2 -3)	0,446
Grup içi	P=0,007*	P=0,001*	P=0,006*	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal wallis testi.

Tablo 4.14: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Zamanlar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,307
	21.gün-7.gün	0,082
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,474
	14.gün-3.gün	0,019
	7.gün-3.gün	0,102
9Grup 2	21.gün-14.gün	0,474
	21.gün-7.gün	0,006
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,041
	14.gün-3.gün	0,004
	7.gün-3.gün	0,394
Grup3	21.gün-14.gün	0,183
	21.gün-7.gün	0,019
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,308
	14.gün-3.gün	0,041
	7.gün-3.gün	0,308



Şekil 4.45: Fibrozis değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

4.6.5. VEGF

3., 7., 14. ve 21. günlere ilişkin yapılan incelemede VEGF değerlerine bakıldığında 3. günde Grup 1, hem Grup 2 den hem de Grup 3 den anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.15). 7. günde Grup 1 de Grup 3 e göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.15). 14. günde Grup 1, hem grup 2 den hem de Grup 3 den anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.15). 21. günde ise Grup 1 hem Grup 2 den hem de Grup 3 den anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada Grup1 de 3.gün ile 14. ve 21.günler arasında ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.17). Grup 2 de istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17). Grup 3 te ise 3.gün ile 21.gün, 7.gün ile 21.gün ve 14.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.15: VEGF değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
Günler				P
3.gün	3 (2 -3)	4 (3 -4)	4 (3 -4)	0,010*
7.gün	2 (2 -3)	3 (2 -4)	4 (3 -4)	0,014*
14.gün	2 (1 -2)	3 (2 -4)	4 (3 -4)	0,003*
21.gün	1 (1 -1)	2 (2 -3)	2 (2 -3)	0,005*
Grup içi	P=0,001*	P=0,134	P=0,042*	

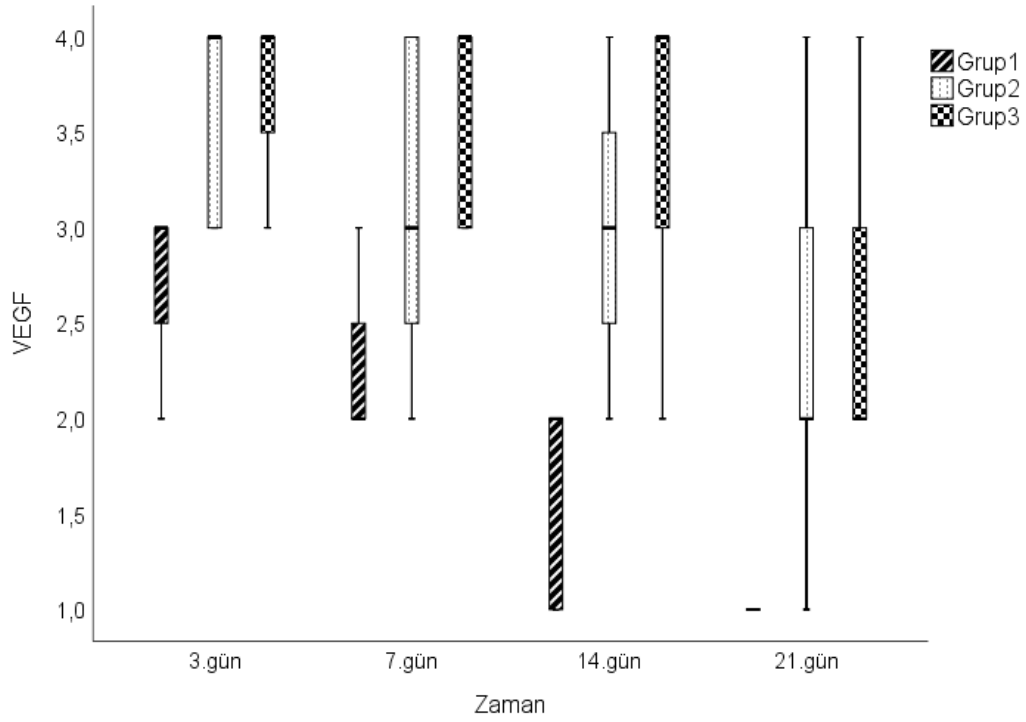
*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal wallis testi.

Tablo 4.16: Gruplar arası Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Zaman	Sample 1-Sample 2	P
3.gün	Grup1A-Grup2A	0,017
	Grup1A-Grup3A	0,005
	Grup2A-Grup3A	0,650
7.gün	Grup1B-Grup2B	0,055
	Grup1B-Grup3B	0,004
	Grup2B-Grup3B	0,338
14.gün	Grup1C-Grup2C	0,012
	Grup1C-Grup3C	0,001
	Grup2C-Grup3C	0,447
21.gün	Grup1D-Grup2D	0,008
	Grup1D-Grup3D	0,003
	Grup2D-Grup3D	0,734

Tablo 4.17: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için
Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Karşılaştırmalar	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,274
	21.gün-7.gün	0,004
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,079
	14.gün-3.gün	0,006
	7.gün-3.gün	0,322
Grup3	21.gün-14.gün	0,049
	21.gün-7.gün	0,026
	21.gün-3.gün	0,009
	14.gün-7.gün	0,804
	14.gün-3.gün	0,511
	7.gün-3.gün	0,683



Şekil 4.46: VEGF değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

4.6.6. Vimentin

3., 7., 14. ve 21. günlere ilişkin yapılan incelemede Vimentin değerlerine bakıldığında 14. günde Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 den anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). 21. günde de aynı şekilde Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 den anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada Grup1 de 3.gün ile 14. ve 21.günler arasında ve 7.gün ile 21.gün arasında anlamlı fark bulundu. Grup 2 de istatistiksel olarak fark bulunmadı. Grup 3 te ise 3.gün ile 21.gün, 7.gün ile 21.gün ve 3.gün ile 14.gün arasında anlamlı fark bulundu.

Tablo 4.18: Vimentin değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
Günler				P
3.gün	3 (2 -4)	3 (2 -3)	3 (2 -4)	0,950
7.gün	2 (2 -3)	3 (2 -4)	2 (1 -3)	0,274
14.gün	1 (1 -2)	4 (3 -4)	2 (1 -2)	0,001*
21.gün	1 (1 -2)	4 (3 -4)	1 (1 -2)	0,001*
Grup içi	P=0,003*	P=0,113	P=0,011*	

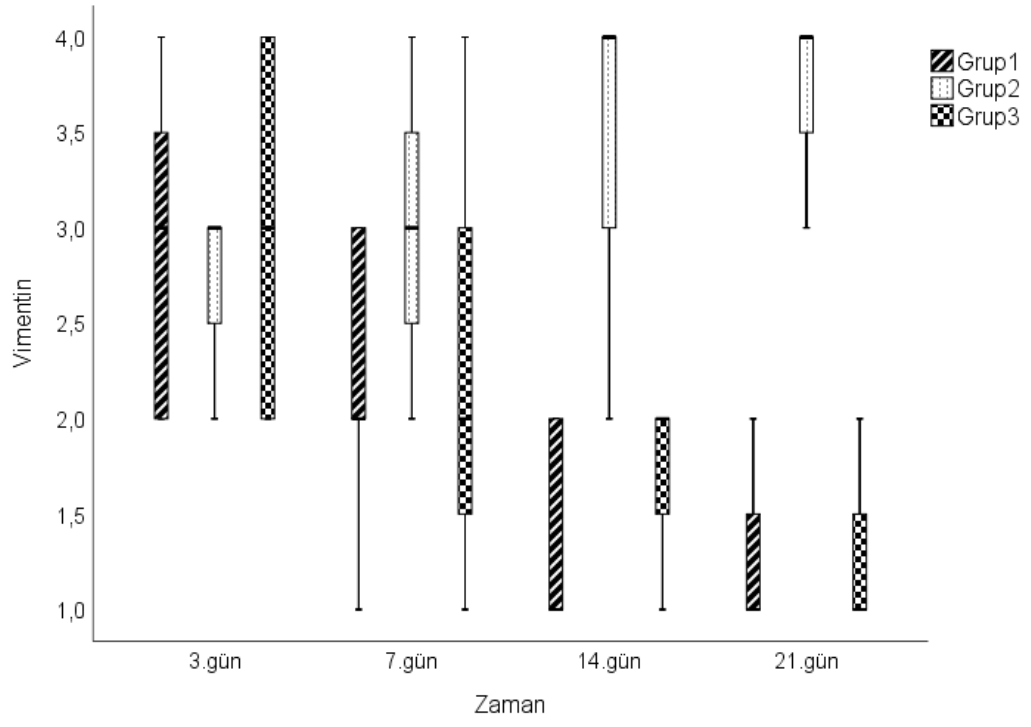
*0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal wallis testi.

Tablo 4.19: Gruplar arası Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Zaman	Sample 1-Sample 2	P
14.gün	Grup1C-Grup3C	0,494
	Grup1C-Grup2C	0,001
	Grup3C-Grup2C	0,006
21.gün	Grup1D-Grup3D	1,000
	Grup1D-Grup2D	0,001
	Grup3D-Grup2D	0,001

Tablo 4.20: Grup içi Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Dunn çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Grup	Sample 1-Sample 2	P
Grup1	21.gün-14.gün	0,717
	21.gün-7.gün	0,023
	21.gün-3.gün	0,002
	14.gün-7.gün	0,056
	14.gün-3.gün	0,005
	7.gün-3.gün	0,380
Grup3	21.gün-14.gün	0,277
	21.gün-7.gün	0,047
	21.gün-3.gün	0,001
	14.gün-7.gün	0,369
	14.gün-3.gün	0,034
	7.gün-3.gün	0,220



Şekil 4.47: Vimentin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

5. TARTIŞMA

Yara tedavisi geçmişten günümüze güncelliğini koruyan ve üzerinde hala çokça çalışma yapılan popüler bir konudur (153). Yara iyileşmesi, doku hasarı sonrasında başlayan ve içerisinde birçok değişken faktör barındıran kompleks bir olaydır. Doku hasarı oluştuktan sonra yara bölgesinde pıhtı oluşumu, hücre göçü ve farklı hücre ve dokuların organize olması, büyüme faktörlerinin sentezi, granülasyon dokusu oluşumu, bölgenin yeniden damarlanması, kontraksiyon ve dokunun yeniden yapılanması gibi yara iyileşmesi fazları gerçekleşir. Ardından sağlıklı bir skar dokusu oluşturularak iyileşme tamamlanır (154–156).

Ağız içi yaraları, ekstraoral veya intraoral travmalar, yanıklar ve çeşitli viral, bakteriyel, fungal veya otoimmün hastalıklar gibi etkenlerle oluşabileceği gibi ağız içinde yapılan girişimsel uygulamalar ve cerrahi işlemler sonucunda da oluşabilmektedir. Cerrahi işlemler sonrasında oluşan yara iyileşme sürecini etkileyebilecek birçok faktör bulunmaktadır. Bu süreçte heterojen ağız florası, beslenme ile birlikte gerçekleşebilecek travmalar, işlem sonrası mekanik temizliğin yeterli yapılamadığı durumlarda artan mikrobiyal dental plak gibi faktörler iyileşmeyi geciktirebilmektedir.

Bakteri kaynaklı enzim ve toksin üretimi de yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki göstermektedir (154). Yara bölgesinde bulunan bakteriler, salgıladıkları proteazlar aracılığı ile hücre proliferasyonunda görev alan büyüme faktörlerini inhibe ederler. Ayrıca sitotoksik enzimlerin ve serbest radikal ürünlerinin üretimini arttırarak epitelyal hasara neden olurlar (157). Epitelizasyonun gecikmesi ile birlikte yara iyileşmesinin enflamatuvar evresi uzamakta ve yara iyileşmesi gecikmektedir.

Periodontal plastik cerrahi, gelişimsel, anatomik veya travmatik olarak yapısal bütünlüğü, fonksiyonu ve estetiği bozulmuş olan diş eti ve alveolar mukozanın düzeltilmesini amaçlayan cerrahi işlemler olarak tanımlanmaktadır. Periodontal cerrahi işlemler sonucunda primer olarak kapatılamayan geniş yara bölgeleri sekonder yara iyileşmesi ile iyileşmektedir. Primer yara iyileşmesine kıyasla sekonder yara iyileşmesi daha yavaş gerçekleşmektedir ve yara bölgesinin bakteriyel kontaminasyon riski daha fazladır (89). Sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgeleri kontaminasyona açık ve enfekte olma potansiyeli yüksek bölgelerdir. Bakteriyel kontaminasyon ağız

içinde yara iyileşmesini etkileyen önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Bu sebepler göz önüne alındığında periodontal plastik cerrahi sonrasında hasta konforunu arttırmak, yara iyileşme süresini kısaltarak daha sağlıklı bir doku oluşumunu teşvik etmek ve kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla bazı terapötik ajanların kullanılması gerekebilmektedir.. Bu etkiler göz önüne alındığında ağız içerisinde antibakteriyel etkinliği olan ajanların kullanımı ön plana çıkmıştır.

Günümüzde hem intraoral cerrahi işlemler sonrasında meydana gelen yara dokularında hem de in vivo ve in vitro çalışmalarda sıklıkla tercih edilen terapötik ajan klorheksidindir. Klorheksidin içerikli ajanlar, güçlü antimikrobiyal etkileri (antibakteriyel, antifungal, antiviral) ve antiplak etkisi sayesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (158).

Yapılan karşılaştırmalı mikrobiyolojik çalışmalarda klorheksidin içerikli ajanlar, bilinen antimikrobiyal etkinlikleri sebebi ile sıklıkla kontrol grubu olarak kullanılmaktadır. Jayanti ve arkadaşları (159), %0.2'lik klorheksidinin *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis* bakterileri üzerinde antimikrobiyal etkinlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Nazeri ve arkadaşları(160) da %0.12'lik klorheksidin ve propolis içerikli ağız gargarasının *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Enterococcus faecalis* bakteri türleri üzerindeki etkinliklerini inceledikleri çalışmada klorhexidinin yüksek antimikrobiyal etkinlikleri olduğunu kanıtlamışlardır.

Çalışmamızın ilk aşamasında elde edilen bitki ekstraktlarının ağız içinde sıkça karşılaşılan bakteriler üzerindeki in vitro antibakteriyel etkinliklerini inceledik. *Streptococcus mitis* tip A ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşları üzerinde yapılan antibakteriyel incelemede her iki bakteride, %0.12 lik klorhexidinin *T.Spiacata* (1200ppm / %0.12) ve *C.Origanifolium* (1200ppm / %0.12) bitkilerine göre anlamlı yüksek bulunurken, iki bitki grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu değerler doğrultusunda klorhexidinin her iki bakteride de etkili olduğunu ve kullandığımız dozlarda her iki bitkinin de *S.Mitis* bakterisi üzerinde az da olsa antibakteriyel etkinlikleri olduğunu söyleyebiliriz. Ancak *A.Actinomycetemcomitans* üzerinde her iki bitkininde antibakteriyel etkinliği görülmemiştir. Kullanmış olduğumuz bitki türlerinden elde edilen ekstrelerin daha yüksek konsantrasyonlarda

yapılacak yeni çalıřmalarla antibakteriyal etkinliklerinin daha fazla olabileceęi dūřüncesindeyiz.

Klorheksidin içerikli ajanların bilinen olumlu etkilerinin dışında farklı memeli hücrelerinde, konsantrasyon ve zamana bağlı olarak zararlı etkilerinin olabileceği dūřünölmektedir. Özellikle bazı in-vitro çalışmalarda fibroblastları ve keratinositleri etkilediği bildirilmiştir (161–164). Ayrıca yüksek konsantrasyondaki klorheksidin, insanlarda intraoral epitel hücreleri, fibroblastları, nötrofil ve makrofajları için sitotoksik etkisi olabileceği dūřünölmektedir. Uzun süreli klinik kullanımlarda dil ve dişler üzerinde renklenme, tat duyusunda bozulma, yanma ve ağrı gibi yan etkilerinin oluşabileceği de bilinmektedir (165). Kanıtlanmış olan olumlu özelliklerinin yanı sıra mevcut yan etkilerinin olması, yara iyileşmesinde alternatif terapötik ajanların araştırılmasının önünü açmıştır.

Kallenberger ve Bassetti'nin (166) ratlarda yaptığı çalışmada da, klorheksidin ile ağız içi gargara uygulamasının yara iyileşmesinde gecikme oluşturduğu bildirilmiştir.

Klorheksidin içerikli ajanlara alternatif olarak yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, Vahabi ve arkadaşları (167), 3 ayrı bitki türüne ait ekstraktların, Agar well diffusion yöntemini kullanarak *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* üzerine etkilerini incelemişerdir. Her 3 bitki türününün de bu bakteri üzerinde antibakteriyel etkinliklerinin olduğunu göstermişlerdir. Hsouna ve arkadaşları (168), Citrus bitkisinin gram pozitif ve gram negative bakteriler üzerindeki etkinliğini incelemek için yaptıkları çalışmada agar well diffusion yöntemini kullanmış olup her iki bakteri grubunda da antimikrobiyal etkinlik saptamışlardır. Ramroop ve arkadaşları (169), *Cymbopogon citratus* (Limon ağacı) türünün esansiyel yağının antibakteriyel etkinliğini araştırdıkları çalışmada, agar well diffusion yöntemini kullanarak bitkinin esansiyel yağının *Listeria monocytogenes* üzerine antibakteriyel etkinliği olduğunu göstermiştir.

İnsanlık tarihi boyunca tedavi etmek ve hastalıkları önlemek amacı ile doğal ürünler sıklıkla kullanılmıştır. Günümüzde de dünya nüfusunun yarısından fazlasının tedavi gereksinimlerini tıbbi bitkilerden sağladığı bilinmektedir(4). Hem kolay ulaşılabilir olmaları hem de yara iyileştirici etkinliklerinin bilinmesi sebebi ile halk

arasında sıklıkla tercih edilmelerine neden olmuştur (105).

Literatüre bakıldığı zaman Shukla ve arkadaşları (170), *Centella Asiatica* (Gotu Kola) bitkisinin ratlarda yara iyileşmesi etkisine baktıkları çalışmada, kollajen formasyonu, antioksidan etkinliği ve anjiogenezis üzerine pozitif etki gösterdiğini ve yara iyileşmesinin hızlandığını bildirmişlerdir. Başka bir rat çalışmasında Roy ve arkadaşları (171), *Ficus Religiosa* bitki ekstresi ile Povidone iodine solüsyonunun yara iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırdıklarında, *Ficus* bitkisinin yara iyileşmesi üzerine daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Koparal ve arkadaşları (172), analjezik, antiseptik, antitussif, spazmolitik etkileri bilinen *Thymbra* bitkisi üzerine yaptıkları çalışmada, bitki özütü ve uçucu yağının antitümör, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri saptamış, antinositif etkisi nedeniyle algolojide kullanımı önermişlerdir. Joma ve arkadaşları (126) yaptıkları çalışmada, *Thymbra Spicata* bitkisi ekstrelerinin DNA yapısını ve işlevini koruyucu aktivitelerini ve *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisi üzerindeki antimikrobiyal etkinliğini bildirmişlerdir. Tepe ve arkadaşları (173), geleneksel olarak sakinleştirici, kaygı azaltıcı, gaz giderici ve solunum yolu rahatsızlıklarının rahatlatılması amacı ile kullanılan *Labiatae* ailesine ait *Cyclotrichium* bitkisi üzerine yaptıkları çalışmada, bu bitkinin güçlü antimikrobiyal ve antioksidan özelliğinin olduğu belirtmişlerdir. Özsayın ve arkadaşları (174), *Cyclotrichium niveum* ekstresinin sıçanlarda oluşturulan nefrotoksisite üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda, antioksidan ve antibakteriyal etkinliği bilinen *Thymbra spicata* (Zahter) ve *Cyclotrichium organifolium* (Dağ Nanesi) bitkilerinin sıçanlarda palatal yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması ve değerlendirilmesini amaçladık. Ayrıca çalışmamızın bir başka amacı da ağız içinde sıkça rastarılan bakteri türü olan *Streptococcus mitis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* üzerinde bu ajanların antibakteriyel etkileri ölçülmesi ve değerlendirilmesidir.

Deneyisel yara bölgesi oluşturulan çalışmalarda, ratların ağız içi palatal mukozası sıkça kullanılan bir bölgedir. Palatinal bölgedeki diş eti yara iyileşmesi evrelerinin takibi açısından oldukça uygun bir bölgedir. Bağı dokusundaki yoğun damarlanma ve kollajen yapılanmasına ek olarak epitelin de yüksek keratinizasyon göstermesi yara iyileşmesi takibi açısından bölgenin tercih edilmesine neden

olmaktadır.

Ancak palatinal bölgede yapılacak eksizyonel yara defektinin boyutu üzerine herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır..Çalışmalarda 3 mm defekt çapı uygulayan araştırmacılar olduğu gibi (98,175,176), 4 mm (177), 5mm (178) ve 6 mm (10) çapında defekt yapan araştırmacılar olduğu görülmüştür.

Biz çalışmamızda ratların palatal mukozasında 4 mm çapında trefan frez ile eksizyonel yara defekti oluşturduk. Defekt oluşturulurken epitel, bağ dokusu ve periostu içeren tam kalınlık yara bölgesi oluşturması ve yara bölgesinin sekonder iyileşmeye bırakılıp iyileşme takibinin yapılabilmesi amacı ile trefan frez tercih edildi.

Histopatolojik olarak değerlendirilecek yara bölgelerinin incelenmesi için biyopsi alınacak günler konusunda yara iyileşmesinin evrlerine göre farklılıklar olabilmektedir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yara iyileşmesi ve anjiogenez takibi için 4. günden 21. güne kadar geçen sürenin yeterli olduğu bildirilmiştir (179–181). Bizim çalışmamızda da deney hayvanları, yara defekti oluşturulan gün 0. gün olarak kabul edilerek 3,7,14 ve 21. günlerde sakrifiye edildi.

Deney hayvanlarında yapılan araştırmalarda, yara bölgesine uygulanan terapötik ajanların uygulama metodları arasında da farklılıklar mevcuttur. Kozlovsky ve arkadaşları (182) yaptıkları çalışmada antimikrobiyal ajanları günde 1 defa, 1cc solüsyon şeklinde 1 dakika boyunca uygulamışlardır. Hammad ve arkadaşları (183) ile Sezgin ve arkadaşlarının (184) yaptıkları çalışmalarda, jel formundaki antimikrobiyal ajanlar yara bölgesine dokunmadan direkt olarak yara üzerine 1ml olacak şekilde uygulamışlardır. Biz de çalışmamızda bitki ekstratlarından hazırladığımız solüsyonları, yara bölgesine dokunmadan 1cc miktarda 30 saniye boyunca uyguladık. 7 gün süresince günde 1 defa olmak üzere uygulama yaptığımız ratlar işlem sonrası 2 saat aç bırakıldı. Bu çalışmaya başlamadan önce yaptığımız literatür taramasında TS ve CO bitkilerinin ağız içi yaralar üzerindeki etkinliği değerlendiren başka bir çalışmaya rastlamadık. Ancak her iki bitkinin de yüksek antioksidan kapasitesi, antimikrobiyal ve antienflamatuar etkinliği bilindiği için ağız içi yara iyileşmesi üzerine pozitif etkisi olabilir mi sorusunu araştırmayı düşündük.

Yara iyileşmesi sürecinin başlangıç aşaması kan damarlarındaki büzülme ve

inflamasyondur. Yaralanma sonrasında hemen ilk saniyelerde zedelenen kan damarlarında vazokonstriksiyon meydana gelerek bölgeye kan akımı yavaşlar. Ardından yara bölgesini fark eden trombositler, bölgeye gelerek pıhtılaşma sürecini başlatır. Daha sonra trombositler ve endotel hücreleri tarafından ortadan kaldırılacak olan pıhtı yara iyileşme mekanizmasının ilk aşamasıdır (185).

Doku yaralanmalarında, iç içe geçmiş bir şekilde ve birbirleri ile bağlantılı olarak meydana gelen inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon evrelerinin hepsinde vasküler durumlar ön plandadır. Yara iyileşmesinin ilk günlerinde vaskülarizasyon, vazodilatasyon ve vasküler konjesyonda artış meydana gelmektedir. Normal gelişen yara iyileşmesi sürecinde 5. günden itibaren yeni oluşan damarlardan, kollajenden ve hücreden zengin granülasyon dokusu oluşurken iyileşmenin ve epitelizeasyonun tamamlanması granülasyon dokusu aracılığı ile olur (4). Zaman içerisinde inflamasyonun azalmasıyla birlikte vaskülarizasyonda ve vasküler konjesyonda azalma görülmektedir.

Kour ve arkadaşlarının (186) yaptığı çalışmada, ratların cilt epitelinde yara bölgesi oluşturup *Bergenia Ciliata* (Kış Ortancası) eksresini uyguladıkları çalışmanın 3. ve 7. gününde, ekstre uyguladıkları grupta yüksek neovaskülarizasyon tespit etmişlerdir. Sezgin ve arkadaşlarının (184) Oral-norm Gel uygulamasının ratlarda damak bölgesinde yara iyileşmesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, hem kontrol grubunda hem de Oral-norm Gel grubunda 3. ve 7.günlerde yüksek bulunan vaskülarizasyon değerleri 14. ve 21.günlerde önemli ölçüde azalmıştır. Dönmez ve arkadaşlarının (89) ratların palatinal mukozasında yaptıkları çalışmada, yara bölgesine hümkik asit ve klorheksidin uygulaması yapılmıştır. 7. günde kontrol ve yüksek doz hümkik asit gruplarının vaskülarizasyon değerlerinin klorheksidinden yüksek olduğu, 14 ve 21. günlerde tüm gruptaki vaskülarizasyon değerlerinin azaldığı ve benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda vaskülarizasyon değerlerine bakıldığında K grubu ve CO grubunda, TS grubuna göre daha yüksek vaskülarizasyon değerleri tespit edilmesine rağmen, 3,7,14 ve 21. günlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Grup içi incelemede, günler arasındaki vaskülarizasyon değerlerine bakıldığında normal yara iyileşme süreci ve literatürle uyumlu olarak her üç grupta da 3. ve 7. günlerde yüksek

olan vaskülarizasyon değerleri 14 ve 21. günlerde azalma göstermektedir. K grubunda 3.gün, 14. ve 21. günlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. TS grubunda 3.gündeki vaskülarizasyon değerlerinin 14. ve 21.güne göre ve 7.gün değerlerinin 21.gün değerlerine göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. CO grubunda ise 7.gün 21.güne göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki vaskülarizasyon verilerinin normal yara iyileşmesi süreci ile paralel olarak 3. ve 7.günlerde yüksek olduğu, 14.günden itibaren inflamasyonun azalması ile birlikte azalma gösterdiği tespit edilmiştir.

İnflamasyon evresinde yara bölgesine yoğun hücre kemotaksisi meydana gelir. Bölgeye gelen hücrelerde fonksiyonel aktivasyon başlar ve bu aktivasyon sonucunda sitokinlerin üretiminde, sitotoksitede ve hücre yüzey antijenlerin ekspresyonunda artış oluşur. Bu evrede yara bölgesinde baskın olan hücreler nötrofiller, makrofajlar ve lenfositlerdir. İyileşme sürecinde rol alan hücrelerin hepsi aktif olmalıdır ve her hücre tipinin de başarılı bir yara iyileşmesi sürecinde katkısı farklı olabilmektedir (4).

Şengel ve arkadaşlarının (4) Origanum Sipyleum ekstresi ve Povidon iodine solüsyonlarını kullanarak ratların sırt epitelindeki yara iyileşmesini inceledikleri çalışmada, 7.günde her üç grupta da yüksek inflamatuvar hücre yoğunluğu tespit etmiş olup Origanum ekstresinin kontrol ve povidon iodine grubuna kıyasla düşük olduğunu bulmuşlardır. 14 ve 21.günlerde giderek azalan hücre infiltrasyonu tespit edilmiş ve yine en düşük değerlerin Origanum Sipyleum ekstresinin uygulandığı grupta görüldüğü bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada Kour ve arkadaşları (186) ratların sırt epitelinde, 7. ve 14. günlerde Bergenia ekstresi uyguladıkları grupta kontrol grubuna göre daha az sayıda inflamatuvar hücre tespit etmişlerdir. Dönmez ve arkadaşları (89), ratların palatinal mukozasında yaptıkları yara iyileşmesi çalışmasında, hümik asit ve klorheksidinin antienflamatuvar etkinliğine bakmışlardır. Sonuç olarak klorheksidin ve hümik asit arasında 7., 14. ve 21. günlerde inflamatuvar hücre sayısı bakımından benzer sonuçlar elde etmiş olup her iki grubun da antienflamatuvar etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda PMN infiltrasyonunu inceleyerek TS ve CO bitkilerinin antienflamatuvar etkinliği hakkında bilgi edinmeyi hedefledik. Özellikle bakteriyel kontaminasyon varlığında sayıları artan ve inflamasyon bölgesine göç eden PMN'ler,

bölgede parçalanarak sitoplazma granülleri içerisindeki enzimleri dışarıya salar. Doku artıklarını ve bakterileri yok eden hücresel ürünler, var olan enflamasyonu artırarak devam ettirir. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda 3,7,14 ve 21. günlerde TS ve CO gruplarındaki PMN hücre infiltrasyonunun, özellikle TS grubunun, K grubuna göre daha az olduğu görülse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Grup içi değerlendirmede günler arası incelemede K grubunda anlamlı fark bulunmazken, TS ve CO gruplarında tespit edilen PMN infiltrasyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TS grubunda 3.gün değerlerinin 14 ve 21.günlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. CO grubunda ise 3.günün 14 ve 21.günlere göre, 7.günün de 21.güne göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgular sonucunda K grubuna kıyasla daha az tespit edilen ve günlere göre daha fazla azalma gösteren PMN infiltrasyonu değerlendirildiğinde, her iki bitki grubunun da az da olsa antienflamatuar etkinlik gösterdiği sonucuna varıldı.

Kollajen sentezi ve yapılanması yara iyileşmesinin hemen her aşamasında önemli rol almaktadır. Özellikle onarımda proliferasyon ve remodelling evrelerinde oldukça önemlidir. Normal yara iyileşmesi sürecindeki kollajen liflerin sentezlenmesi aşamalarında, iyileşmenin ilk evrelerinde tip III lifler oluşmaktayken, olgunlaşma aşamasında tip III kollajenin yerini tip I kollajen alır (4). İyileşme sürecinin erken aşamalarında yara bölgesi retiküler liflerce zenginken daha sonra kollajen liflerin sayısında artış görülür. Silva ve arkadaşları (187), diyabetik ve diyabetik olmayan ratlarda yara iyileşmesi sürecinde bağ dokusundaki kollajen fibrillerin yapısı ve miktarını incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre diyabetik ratlarda olumsuz yara iyileşmesinin nedenleri olarak kollajen fibrillerin sayısında azalma ve kollajen fibrillerin yapısında bozulma tespit edilmiştir. Yapısal olarak, inflammatuar yanıtın şiddetlenmesi ve artan sayıda inflammatuar hücre varlığında fibroblast sayısında belirgin bir artış, kollajen liflerinin yapısındaki dejenerasyon sonucu daha kalın liflerin birikmesi ve bazal membranı destekleyen retikulin liflerinin yapısında bozulma görülmüştür (98,187). Bunlara ek olarak azalan çözünür kollajen miktarı, dermal papillada düzleşme ve deskuamasyonda artış tespit edilmiştir. Bu yönler, yoğun bir doku yeniden şekillenmesi, kollajen yapılanmasında dejenerasyon ve fibrozisi ortaya çıkarır. Fibrozis miktarı da inflamasyonun ilerlemesiyle birlikte artış göstermektedir.

Silva ve arkadaşları(187) çalışmada inflamatuvar süreç ve ortaya çıkan fibrozisin, yara iyileşmesinin daha düzensiz olduğu diyabetik hayvanlarda daha şiddetli bulunmuştur. Daha belirgin doku değişiklikleri ve dermal papillada daha şiddetli değişiklikler, kollajen liflerinin daha hızlı ve daha yoğun modifikasyonları ile ilişkili daha fazla sayıda inflamatuvar hücre varlığı tespit etmişlerdir. Dağ ve arkadaşları(188) da diyabetli ve sağlıklı ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, sağlıklı ratlarda normal yara iyileşmesi sürecinin sonucu olarak düzenli bir kollajen yapılanması tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda kollajen dejenerasyonu değerlerini incelediğimizde, 3. günde en fazla görülen dejenerasyon miktarı CO grubunda tespit edildi. 7, 14 ve 21. günlerde kollajen dejenerasyonu miktarı K ve CO grubuna göre TS grubunda daha fazla azalma gösterse de inceleme yapılan günlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada K grubunda 3.gün ve 7.gün değerlerinin 21.güne kıyasla anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. TS grubunda 3.gün değerlerinin 14. ve 21.güne göre, 7.gün değerinin ise 21.güne göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. CO grubunda ise 3.gün ve 7.gün değerlerinin 21.güne kıyasla anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Normal yara iyileşmesi ile paralel bulduğumuz değerlere göre inflamasyonun fazla olduğu aşamada yüksek bulunan kollajen dejenerasyonu değerlerin inflamasyonun azalması ve kollojen yapılanmasının artması ile birlikte azalma gösterdiği tespit edildi. Her iki bitki grubunun da yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etki göstermediği K grubuna benzer şekilde kollajen yapılanması olduğu görülmektedir.

Fibröz doku yara iyileşmesinde istenmeyen bir durumdur. Artan inflamatuvar hücre sayısı ve sonucunda gelişen fibrozis yara iyileşmesinde gecikmeye ve düzensizliğe neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda yara bölgesinde meydana gelen fibrozis miktarına bakarak yara iyileşmesi hakkında bilgi edinmeyi hedefledik. Çalışmamızın 3. gününde en yoğun fibrozis miktarı K grubunda tespit edilmiştir. 7. günde K grubuna kıyasla TS ve CO grubunda daha yoğun fibrozis görülürken, 14 ve 21. günlerde TS grubunda görülen fibrozis, K ve CO grubuna göre daha az bulunmuştur. Ancak inceleme yapılan günlerde gruplar arasında fibrozis değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Grup içi günlere göre yapılan karşılaştırmada K grubunda 3.gün fibrozis

miktarının 14. ve 21.günlere göre istatistiksel anlamlılığı yüksek bulunmuştur. TS grubunda 3.gün değerinin 14 ve 21.günlere göre, 7.gün değerinin 14 ve 21.günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu. CO grubunda ise 3.gündeki fibrozis miktarının 14. ve 21.günlere göre, 7.gün değerinin ise 21.güne göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Eroğlu ve arkadaşları (189), domuzların diş etinde yara iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada 3,7 ve 10. günlerdeki inflamasyon ve fibrozis değerlerini incelemişlerdir. 3 ve 7. günlerdeki inflamasyon ve fibrozis değerleri 10. güne göre anlamlı yüksek bulunurken gruplar arasında yapılan incelemede herhangi bir günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bulgular hem bizim çalışmamızla hem de sağlıklı yara iyileşme süreci ile paraleldir.

Yara iyileşmesini etkileyen faktörlerden biri olarak bilinen reaktif oksijen türleri (ROT), metabolik olaylar gerçekleşirken bir enzim kompleksi olan NADPH oksidaz tarafından üretilmektedir. Bu ürünlerden biri olan hidrojen peroksit (H_2O_2), bir radikal olarak kabul edilmez fakat hücrelerde geri dönüşü olmayan hasarlara yol açabilir (190). H_2O_2 ortamda demir ve bakır iyonları bulunduğunda hidroksil radikallerini meydana getirerek önemli düzeyde hücre hasara neden olmaktadır. ROT, normal şartlar altında yara bölgesinde bulunan patojenlere karşı savunma sisteminde görev alır. Nötrofil ve makrofajlar, oksidasyon sonucunda fazla miktarlarda ROT oluştururlar ve bu oluşan ROT patojen mikroorganizmaların ortamdan uzaklaştırılmasında önemli rol oynar. Bir diğer yandan, fagositoz özelliği olan hücrelerden ortama salınan ROT, doku hasarına da neden olarak komşu dokularda yara oluşturabilmektedir (191).

Yara bölgesinde endotelial hücrelerdeki inflamasyon sonucunda devamlı olarak meydana gelen süperoksit anyonu(O^-) ve H_2O_2 mikrovasküler kan akımını düzenler. Yeni oluşacak damarların proliferasyonunu uyarıp, yaralanma bölgesindeki iyileşme için gerekli besin ve oksijeni sağlar.

Yara bölgesinde kontrolsüz miktarlarda bulunan serbest radikaller veya oksidanlar, doku hasarını arttırarak iyileşmeyi bozabilmektedir. Başta, hidroksil radikalleri ile O^- anyonu, kollajenin yapısında yer alan hidroksiprolin ve prolin gibi bileşenleri parçalayarak fibroblast hücrelerinin adezyonunu, proliferasyonunu ve canlılığını değiştirebilirler. Ayrıca H_2O_2 , keratinosit hücrelerinin göçünü inhibisyonla

engellerken, epidermal büyüme faktörü(EGF) sinyal iletişimini de bozarak fibroblastlarda ciddi hasarlar meydana getirirler (192). Yüksek miktarlardaki ROT seviyeleri ise sitotoksiteye sebep olarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Diğer bir yandan düşük miktarlarda oluşan ROT, anjiyogenezin hücre sinyalizasyonunu başlatılabilmek amacıyla oldukça önemlidir (191).

Çalışmamızda kullandığımız TS ve CO bitkilerinin, yapılan analizler sonucunda güçlü antioksidan kapasiteye sahip olduğunu tespit ettik. Her iki bitkinin de içeriğinde yer alan flavonoid miktarları sayesinde yüksek tespit edilen antioksidan kapasiteleri ile özellikle inflamasyonu azaltmada, sağlıklı bir kollajen yapılanmasında, anjiyogenez ve yeni oluşacak damarlardaki proliferasyonun uyarılmasında önemli rol oynadığı düşüncesindeyiz.

Endojen büyüme faktörleri (VEGF, TGF- β , FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü) vb..) yara iyileşmesinin erken evrelerinde önemli bir rol oynamaktadır (193). Büyüme faktörlerinin yara bölgesinde lokal olarak uyarılması ile ekspresyonlarını sağlamak yara iyileşmesinin hızlanması için önemli olabilir(194).

Endojen bir büyüme faktörü olan VEGF, yara bölgesinde aktif görev alan nötrofiller, endotel hücreleri, trombositler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (195). VEGF'nin yara iyileşmesinde anjiyogenezis, epitelizeasyon ve kollajen depozisyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (196). Ayrıca VEGF'nin kemotaksis ve vazodilatasyon ile endotel hücre migrasyonunu uyardığı, ardından anjiyogenezisi başlattığı sonrasında ise vasküler permeabilityi arttırdığı görülmüştür (196).

Çalışmamızda yara bölgesindeki VEGF değerlerinin gruplar arası yapılan karşılaştırmasında, 3. günde TS ve CO grubunun VEGF değerlerinin K grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. 7. günde yapılan incelemede K grubundaki VEGF değerlerinin TS ve CO gruplarından düşük olduğu, CO grubunun K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu görülmüştür. 14. günde TS ve CO gruplarında benzer şekilde bulunan VEGF değerleri K grubuna göre yüksek olduğu her iki grubun da K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. 21. günde de TS ve CO grubu VEGF değerleri, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Grup içi günler arası yapılan karşılaştırmada K grubundaki VEGF değerlerine

bakıldığında 14. ve 21.günlerin 3.güne kıyasla ve 21.günün 7.güne kıyasla anlamlı yüksek olduğu bulundu. TS grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. CO grubunda ise 21. gün VEGF değerinin 3.,7., ve 14.güne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Can ve arkadaşlarının (197) yaptığı çalışmada, Aloe vera bitkisinin iki farklı konsantrasyonunun ratların sırt epitelindeki yara iyileşmesi etkisine bakılmıştır. Çalışmada 7,14 ve 21.günlerde Aloe vere uyulanan VEGF değerlerinin 7.günden 21.güne kadar artış gösterdiği ve VEGF'in diğer gruplara kıyasla Aloe vera grubunda 21.gün incelemesinde bariz yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmadaki bütün gruplarda iyileşme süresi boyunca yükseldiği, iyileşme bölgesinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 21.güne kadar VEGF in yara bölgesinde kaldığı ve her iki bitki grubunda da kontrol grubuna göre yüksek olduğunu görmekteyiz. Veriler sonucunda VEGF in, 21.güne kadar bitki gruplarında yüksek miktarda bulunmasının yara iyileşmesini stimüle ettiği düşüncesindeyiz.

Vimentin yara iyileşmesinde aktif olarak görev alan bir hücre iskeleti proteindir. Ara filament grubunda tanımlanan vimentin, hücre yapışması, hücre göçü ve istilas, hücreler arası sinyal ve iletişim, hücresel farklılaşma ve hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gibi işlevlerle sayısız hücresel sürece katılır (198–200).

Yapılan çalışmalarda vimentinin fibroblast proliferasyonu, TGF- β 1-Slug sinyali, kollajen birikimi ve gelişimi, yara iyileşmesi ve kanser metastazı sırasında meydana gelen bir süreç olan epitelyal mezenkimal geçişi (EMT) kontrol ederek yara iyileşmesine dahil olduğu gösterilmiştir (201). Cheng ve arkadaşlarının (201) yaptığı çalışmada, yara bölgesine inflamatuvar hücre göçünde vimentinin gerekli olduğu ve vimentin eksikliği olan yaralarda daha uzun inflamasyon fazının gözlemlendiği bildirilmiştir. Vimentin eksikliği olan lenfositlerin, adezyon molekülü ICAM-1'in ve hücre yüzeyindeki integrinlerin down regülasyonu nedeniyle in vivo azaltılmış bir transmigasyon kabiliyetine sahip olduğu görülmüştür (202).

Vimentin eksikliği veya yokluğu (VIM-/-) olan fareler hakkındaki çalışmada doku onarımında herhangi bir kusur bildirmemesine rağmen (203), sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda VIM-/- embriyonik ve yetişkin farelerde, yara iyileşmesi sırasında kusurlu fibroblast göçü ve fibroblastların kontraktıl kapasitesini engellediği

ortaya konuldu (204,205). Bu sonuçlarla ilgili bulgularda, ekstraselüler matriksin olgunlaşması ve epitelizasyon için fonksiyonel vimentin gerekliliği bildirilirken, bozulmuş vimentin fosforilasyonunun lens epitel hücrelerinde hücrel yaşlanmaya, yaralanma üzerine fibroblastlarda sitokinetik yetmezliğe ve cilt yaşlanmasına neden olduğunu gösteren son gözlemler mevcuttur (206,207).

Biz de çalışmamızda yara iyileşme süreci hakkında bilgi edinmek için yara bölgesindeki vimentin ekspersyon miktarlarını inceledik. Çalışmamızın 3. ve 7. günlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır ancak 7.günde TS grubunda görülen vimentin ekspresyonunun K ve CO gruplarından yüksek olduğu görülmüştür. 14 ve 21. Günlerde ise TS grubunun K ve CO grubuna göre yüksek vimentin değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Her iki günde de değerler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.

Grup içi günler arası karşılaştırmaya baktığımız zaman, K grubunda 14. ve 21.günlerdeki vimentin değerlerinin 3.güne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek, 21.gün değerinin 7.güne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. TS grubunda yüksek seyreden vimentin değerlerinin günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, CO grubunda 21.gün değerinin 3. ve 7.günlere göre, 14.gün değerinin ise 3.güne göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Yara iyileşmesinin özellikle inflamasyon ve proliferasyon fazlarında önemli rol oynayan vimentinin, TS grubunda 21. güne kadar yara bölgesinde aktif olarak bulunmasının yara iyileşmesini hızlandırdığı düşünüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ışığında;

Thymbra spicata ve *Cyclotrichium Origanifolium* bitkilerinden elde edilen ekstrelerin yüksek antioksidan etkinlik gösterdiği;

Yapılan histolojik ve immünohistokimyasal incelemelerde PMN ve vimentin değerlerine bakıldığında TS grubunun, K ve CO gruplarına göre yara iyileşmesinde daha olumlu etki gösterdiği;

VEGF değerlerine bakıldığında, TS ve CO gruplarının K grubuna kıyasla yara iyileşmesinde daha olumlu bir iyileşme gösterdiği;

TS ve CO bitkilerinden elde edilen ekstrelerle hazırlanan solüsyonların, *Streptococcus Mitis* bakterisi üzerine antibakteriyel etkinlik gösterdiği fakat *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* bakterisi üzerine etkinlik göstermediği görüldü.

Literatüre bakıldığında, çalışmamız her iki bitki türünün de ağız içi yara iyileşmesinde kullanıldığı ilk araştırma niteliğindedir. Bu çalışmada kullanılan bitkilerin farklı konsantrasyonlarda ve sistemik kullanım gibi farklı uygulama yöntemleri ile tekrarlanmasının yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; kullanılan iki bitki türünün de yara iyileşmesinde olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca yaptığımız çalışma sonuçlarının, *Thymbra Spicata* ve *Cyclotrichium Origanifolium* türlerinin klinik olarak kullanılabilmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am. 1997;77(3).
2. Demirçay Z, Gün D. Diabetik bir hastada topikal GM-CSF'in yara tedavisinde kullanımı. In: Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi. 2003.
3. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clin Dermatol. 2007;25(1).
4. Şengel Halit. Origanum Sipyleum ' un Etanolik Ekstresinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkinliğinin Rat Sırt Epitelinde Değerlendirilmesi (Tez). Sivas : Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı. 2019;
5. Krausz AE, Adler BL, Cabral V, Navati M, Doerner J, Charafeddine RA, et al. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med. 2015;11(1).
6. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. Vol. 34, Advances in Therapy. 2017.
7. Pereira RF, Bártolo PJ. Traditional Therapies for Skin Wound Healing. Vol. 5, Advances in Wound Care. 2016.
8. Hassan AK, Deogratus O, Nyafuono JF, Francis O, Engeu OP. Wound healing potential of the ethanolic extracts of Bidens pilosa and Ocimum suave. African J Pharm Pharmacol. 2011;5(2).
9. Shim KM, Choi SH, Jeong MJ, Kang SS. Effects of aucubin on the healing of oral wounds. In Vivo (Brooklyn). 2007;21(6).
10. Kang MH, Kim BH. Oral wound healing effects of acai berry water extracts in rat oral mucosa. Toxicol Res. 2018 Apr 1;34(2):97–102.

11. Kotian S, Bhat K, Pai S, Nayak J, Souza A, Gourisheti K, et al. The Role of Natural Medicines on Wound Healing: A Biomechanical, Histological, Biochemical and Molecular Study. *Ethiop J Health Sci.* 2018 Nov 1;28(6):759–70.
12. Adetutu A, Morgan WA, Corcoran O. Ethnopharmacological survey and in vitro evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1).
13. Kizil S. Determination of essential oil variations of *Thymbra spicata* var. *spicata* L. naturally growing in the wild flora of East Mediterranean and Southeastern Anatolia regions of Turkey. *Ind Crops Prod.* 2010;32(3).
14. Barakat A, Wakim LH, Apostolides NA, Srour G, El Beyrouthy M. Variation in the essential oils of *Thymbra spicata* L. growing wild in Lebanon according to the date of harvest. *J Essent Oil Res.* 2013;25(6).
15. Tümen G, Ermin N, Özek T, Kürkçüoğlu M, Baser KHC. Composition of essential oils from two varieties of *Thymbra spicata* L. *J Essent Oil Res.* 1994;6(5).
16. Kiliç T. Analysis of essential oil composition of *Thymbra spicata* var. *spicata*: antifungal, antibacterial and antimycobacterial activities. *Z Naturforsch C.* 2006;61(5–6):324–8.
17. Çetinus ŞA, Göze I, Saraç B, Vural N. Scavenging effect and antispasmodic activity of the essential oil of *Cyclotrichium niveum*. *Fitoterapia.* 2007;78(2).
18. Baytop T. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 1997.
19. Carranza F, Newman M. Carranza's Clinical Periodontology. 12th Editi. St.Louis, Missouri; 2012.
20. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J Periodontal Res.* 1976;11(4).

21. Ainamo J, Löe H. Anatomical Characteristics of Gingiva. A Clinical and Microscopic Study of the Free and Attached Gingiva. *J Periodontol.* 1966;37(1).
22. Squier CA, Waterhouse JP. The ultrastructure of the melanocyte in human gingival epithelium. *Arch Oral Biol.* 1967;12(1).
23. DiFranco CF, Toto PD, Rowden G, Gargiulo AW, Keene JJ, Connelly E. Identification of Langerhans Cells in Human Gingival Epithelium. *J Periodontol.* 1985;56(1).
24. Ness KH, Morton TH, Dale BA, Dale BA, Dale BA. Identification of Merkel Cells in Oral Epithelium Using Antikeratin and Antineuroendocrine Monoclonal Antibodies. *J Dent Res.* 1987;66(6).
25. Shelton LE, Hall WB. Human gingival mast cells: Effects of chronic inflammation. *J Periodontal Res.* 1968;3(3).
26. Löe H, Karring T. A Quantitative Analysis of the Epithelium-Connective Tissue Interface in Relation to Assessments of the Mitotic Index. *J Dent Res.* 1969;48(5).
27. Weinmann JP, Meyer J. Types of keratinization in the human gingiva. *J Invest Dermatol.* 1959;32(2, Part 1).
28. Löe H, Karring T. Mitotic activity and renewal time of the gingival epithelium of young and old rats. *J Periodontal Res Suppl.* 1969;(4):18.
29. Bgaghik GS, Skougaakd MR. Observations on the life cycle of the gingival epithelial cells of mice as revealed by autoradiography. *Acta Odontol Scand.* 1962;20(1).
30. Bowers GM. A Study of the Width of Attached Gingiva. *J Periodontol.* 1963;34(3).
31. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and

approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2).

32. Alonso JE, Lee J, Burgess AR, Browner BD. The management of complex orthopedic injuries. *Surg Clin North Am*. 1996;76(4).
33. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. Vol. 37, *Journal of International Medical Research*. Field House Publishing LLP; 2009. p. 1528–42.
34. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Percoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen*. 1994;2(3).
35. Robson MC. Wound infection: A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*. 1997;77(3).
36. Rivera AE, Spencer JM. Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1).
37. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. *Soft Tissue Wounds and Principles of Healing*. Vol. 25, *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2007.
38. Natarajan S, Williamson D, Stiltz AJ, Harding KG. Advances in wound care and healing technology. Vol. 1, *American Journal of Clinical Dermatology*. 2000.
39. Szycher M, Lee SJ. Modern Wound Dressings: A Systematic Approach to Wound Healing. *J Biomater Appl*. 1992;7(2).
40. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. Vol. 117, *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006.
41. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol*. 1977;43(8).
42. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. Vol. 25, *Clinics in Plastic Surgery*. 1998.

43. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. Vol. 11, Journal of wound care. 2002.
44. Skover GR. Cellular and biochemical dynamics of wound repair. Wound environment in collagen regeneration. Vol. 8, Clinics in podiatric medicine and surgery. 1991.
45. Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. Vol. 100, Nursing times. 2004.
46. Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, Schwartz J, Al-Attar A, Couch K. Clinical approach to wounds: Débridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. Vol. 117, Plastic and Reconstructive Surgery. 2006.
47. Komarcević A. The modern approach to wound treatment. Vol. 53, Medicinski pregled. 2000.
48. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. Vol. 9, Frontiers in Bioscience. 2004.
49. Vanwijck R. Surgical biology of wound healing. Bull Mem Acad R Med Belg. 2001;156(3–4).
50. Degreef HJ. How to heal a wound fast. Dermatol Clin. 1998;16(2).
51. Sieggreen MY. Healing of physical wounds. Nurs Clin North Am. 1987;22(2).
52. Ennis WJ, Meneses P. Wound healing at the local level: the stunned wound. Vol. 46, Ostomy/wound management. 2000.
53. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. Vol. 17, Advances in skin & wound care. 2004.
54. Servold SA. Growth factor impact on wound healing. Vol. 8, Clinics in podiatric medicine and surgery. 1991.

55. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. Vol. 31, *Dermatologic Surgery*. 2005.
56. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. Vol. 30, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 1998.
57. Clark RAF. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. Vol. 306, *American Journal of the Medical Sciences*. 1993.
58. Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*. 1991;45(4).
59. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Pu LQ, Bunting S, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest*. 1994;93(2).
60. Joseph-Silverstein J, Rifkin DB. Endothelial cell growth factors and the vessel wall. Vol. 13, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1987.
61. Oike Y, Ito Y, Maekawa H, Morisada T, Kubota Y, Akao M, et al. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood*. 2004;103(10).
62. Ferrara N, Mayo K, Cidlowski J, Kochupillai N, Cutler G. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. In: *Recent Progress in Hormone Research*. 2000.
63. Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. Vol. 46, *ASAIO Journal*. 2000.
64. Mañes S, Mira E, Gómez-Moutón C, Lacalle RA, Martínez-A C. Cells on the move: A dialogue between polarization and motility. Vol. 49, *IUBMB Life*. 2000.
65. Hsu S, Thakar R, Li S. Haptotaxis of endothelial cell migration under flow.

Methods Mol Med. 2007;139.

66. Augustin HG, Kozian DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: Analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. Vol. 16, BioEssays. 1994.
67. 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).
68. Terranova VP, DiFlorio R, Lyall RM, Hic S, Friesel R, Maciag T. Human endothelial cells are chemotactic to endothelial cell growth factor and heparin. J Cell Biol. 1985;101(6).
69. Dejana E, Languino LR, Polentarutti N, Balconi G, Ryckewaert JJ, Larrieu MJ, et al. Interaction between fibrinogen and cultured endothelial cells. Induction of migration and specific binding. J Clin Invest. 1985;75(1).
70. Li S, Huang NF, Hsu S. Mechanotransduction in endothelial cell migration. Vol. 96, Journal of Cellular Biochemistry. 2005.
71. Krizbai IA, Bauer H, Amberger A, Hennig B, Szabó H, Fuchs R, et al. Growth factor-induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. Eur J Cell Biol. 2000;79(9).
72. Holly SP, Larson MK, Parise L V. Multiple roles of integrins in cell motility. Exp Cell Res. 2000;261(1).
73. Giannone G, Dubin-Thaler BJ, Döbereiner HG, Kieffer N, Bresnick AR, Sheetz MP. Periodic lamellipodial contractions correlate with rearward actin waves. Cell. 2004;116(3).
74. Wolgemuth CW. Lamellipodial contractions during crawling and spreading. Biophys J. 2005;89(3).
75. Moon J, Matsumoto M, Patel S. Role of cell surface heparin sulphate

proteoglycans in endothelial cell migration and mechanotransduction. *J Cell Physiol.* 2005;203(1).

76. Giannone G, Dubin-Thaler BJ, Rossier O, Cai Y, Chaga O, Jiang G, et al. Lamellipodial Actin Mechanically Links Myosin Activity with Adhesion-Site Formation. *Cell.* 2007;128(3).
77. Herman IM. Molecular mechanisms regulating the vascular endothelial cell motile response to injury. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1993.
78. Bökel C, Brown NH. Integrins in development: Moving on, responding to, and sticking to the extracellular matrix. Vol. 3, *Developmental Cell.* 2002.
79. Matsumoto K, Ziober BL, Yao CC, Kramer RH. Growth factor regulation of integrin-mediated cell motility. *Cancer Metastasis Rev.* 1995;14(3).
80. Young WC, Herman IM. Extracellular matrix modulation of endothelial cell shape and motility following injury in vitro. *J Cell Sci.* 1985;VOL. 73.
81. Gotlieb AI, Spector W. Migration into an in vitro experimental wound. A comparison of porcine aortic endothelial and smooth muscle cells and the effect of culture irradiation. *Am J Pathol.* 1981;103(2).
82. Ribatti D, Vacca A, Roncali L, Dammacco F. Angiogenesis under normal and pathological conditions. Vol. 76, *Haematologica.* 1991.
83. Chang RR, Mehrara BJ, Hu QY, Disa JJ, Cordeiro PG, Mackay DR, et al. Reconstruction of Complex Oncologic Chest Wall Defects: A 10-Year Experience. Vol. 52, *Annals of Plastic Surgery.* 2004.
84. Barwick WJ, Goldberg JA, Scully SP, Harrelson JM. Vascularized tissue transfer for closure of irradiated wounds after soft tissue sarcoma resection. *Ann Surg.* 1992;216(5).
85. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011 Aug 1;19(3):441–53.

86. Mulder GD, Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds: Relevance to debridement and new technologies. Vol. 92, Journal of the American Podiatric Medical Association. 2002.
87. Hart J. Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds. Vol. 11, Journal of wound care. 2002.
88. O’Kane S. Wound remodelling and scarring. Vol. 11, Journal of wound care. 2002.
89. Ziya Dönmez Y. Ratlarda Oluşturulan Mukozal Defektlerde Lokal Hüyük Asit Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Sivas Cumhuri Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Uzm Tezi. 2019;13.
90. Sarabahi S, Tiwari VK, Bhattacharya S. Principles and Practice of Wound Care. Indian J Plast Surg. 2012;45(01).
91. Ruszczak Z, Schwartz RA. Modern aspects of wound healing: An update. Dermatologic Surg. 2000;26(3).
92. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. J Dent Res. 2003;82(8).
93. Zelles T, Purushotham KR, Macauley SP, Oxford GE, Humphreys-Beher MG. Concise Review: Saliva and Growth Factors: The Fountain of Youth Resides in Us All. Vol. 74, Journal of Dental Research. 1995.
94. Lepekkin 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).
95. Szpaderska AM, Walsh CG, Steinberg MJ, DiPietro LA. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. J Dent Res. 2005;84(4).
96. Farnoush A. Techniques for the Protection and Coverage of the Donor Sites in

Free Soft Tissue Grafts. J Periodontol. 1978;49(8).

97. Rossmann JA, Rees TD. A Comparative Evaluation of Hemostatic Agents in the Management of Soft Tissue Graft Donor Site Bleeding. J Periodontol. 1999;70(11).
98. Firat ET, Dağ A, Günay A, Kaya B, Karadede MI, Ersöz Kanay B, et al. The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats. J Oral Pathol Med. 2014;43(2).
99. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. J Periodontol. 2016;87(2).
100. Patel PV, Kumar S, Vidya GD, Patel A, Holmes JC, Kumar V. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: An eighteen-month randomized controlled clinical trial. Acta Cytol. 2012;56(3).
101. Thoma DS, Sancho-Puchades M, Ettlin DA, Hämmerle CHF, Jung RE. Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds - A randomized study in humans. J Clin Periodontol. 2012;39(2).
102. Jain V, Triveni MG, Tarun Kumar AB, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. Contemp Clin Dent. 2012;3(6).
103. Arun R, Karthik Sj, Shanmugam M, Kumar TS., Arun K. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. J Indian Soc Periodontol. 2010;14(4).
104. Wang C-Y, Tsai S-C, Yu M-C, Lin Y-F, Chen C-C, Chang P-C. Light-Emitting Diode Irradiation Promotes Donor Site Wound Healing of the Free Gingival Graft. J Periodontol. 2015;86(5).

105. Sumitra M, Manikandan P, Suguna L. Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(3).
106. Ozgen U, Ikbali M, Hacimuftuoglu A, Houghton PJ, Gocer F, Dogan H, et al. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots. *J Ethnopharmacol.* 2006;104(1–2).
107. Kumara Swamy HM, Krishna V, Shankarmurthy K, Abdul Rahiman B, Mankani KL, Mahadevan KM, et al. Wound healing activity of embelin isolated from the ethanol extract of leaves of *Embelia ribes* Burm. *J Ethnopharmacol.* 2007;109(3).
108. Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Akhavan Zanjani H. Herbs in dentistry. Vol. 61, *International Dental Journal.* 2011.
109. Palombo EA. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: Potential application in the prevention and treatment of oral diseases. Vol. 2011, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2011.
110. 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).
111. Kumar G, Jalaluddin M, Rout P, Mohanty R, Dileep CL. Emerging trends of herbal care in dentistry. Vol. 7, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2013.
112. Souza GR, Oliveira-Junior RG, Diniz TC, Branco A, Lima-Saraiva SRG, Guimarães AL, et al. Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of *Morus nigra* L. (Moraceae). *Brazilian J Biol.* 2018;78(2).
113. Özgen M, Serçe S, Kaya C. Phytochemical and antioxidant properties of anthocyanin-rich *Morus nigra* and *Morus rubra* fruits. *Sci Hortic (Amsterdam).* 2009;119(3).

114. Abbas G, Bar F, Baraka H, Gohar A, Lahloub F. Natural product research: Formerly natural product letters a new antioxidant stilbene and other constituents from the stem bark of *Morus nigra*. *Nat Prod Res*. 2014;(28).
115. Raak C, Büssing A, Gassmann G, Boehm K, Ostermann T. A systematic review and meta-analysis on the use of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice. Vol. 101, *Homeopathy*. 2012.
116. Assiri K, Alyami Y, Uyanik JM, Romero-Reyes M. *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) as a possible therapeutic alternative for the management of trigeminal neuralgia (TN) – A case report. *Complement Ther Med*. 2017;30.
117. Yücel A, Kan Y, Yesilada E, Akin O. Effect of St.John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *J Ethnopharmacol*. 2017;196.
118. 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).
119. Sujatha G, Senthil Kumar G, Muruganandan J, Srinivasa Prasad T. Aloe vera in dentistry. Vol. 8, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014.
120. Mansour G, Ouda S, Shaker A, Abdallah HM. Clinical efficacy of new aloe vera- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(6).
121. Ashouri Moghaddam A, Radafshar G, Jahandideh Y, Kakaei N. Clinical Evaluation of Effects of Local Application of Aloe vera Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planning in Patients with Chronic Periodontitis. *J Dent (Shiraz, Iran)*. 2017;18(3).
122. Groppo FC, De Cássia Bergamaschi C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RHL, De Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. Vol. 22, *Phytotherapy Research*. 2008.

123. Sinha D, Sinha A. Natural medicaments in dentistry. *AYU (An Int Q J Res Ayurveda)*. 2014;35(2).
124. Ardalani H, Hassanpour Moghadam M, Hadipanah A, Fotovat F, Azizi A, Soltani J. Identification and characterization of chemical composition of *Rhus coriaria* L. fruit from Hamadan, Western Iran. *J Med Herbs*. 2016;6(4).
125. Kermanshah H, Kamangar SSH, Arami S, Kamalinegad M, Karimi M, Mirsalehian A, et al. The effect of hydro alcoholic extract of seven plants on cariogenic bacteria--an in vitro evaluation. *Oral Health Dent Manag*. 2014;13(2).
126. JOMA MH. *Thymbra spicata* L. var. *Spicata* (Zahter) Bitki Özütlelerinin DNA Koruyucu Aktivitelerinin Ve *Stenotrophomonas maltophilia* Üzerine Etkilerinin Araştırılması (Tez). Gaziantep Üniversitesi; 2018.
127. Toncer O, Karaman S, Diraz E, Sogut T, Kizil S. Diurnal Variation Effects in Essential Oils of Wild Thyme (*Thymbra spicata* var. *spicata* L.) Under Cultivation Conditions. *J Essent Oil-Bearing Plants*. 2016;19(8):2037–48.
128. Koyuncu O, Yaylacı KÖ, Öztürk D, Erkara Potoğlu İ, Savaroğlu F, Akçoşkun Ö, et al. Risk Categories and Ethnobotanical Features of the Lamiaceae Taxa Growing Naturally in Osmaniye (Bilecik/Turkey) and Environs. *Biol Divers Conserv*. 2010;3(3).
129. Eruygur N, Çetin S, Ataş M, Çevik Ö. A study on the antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of *Thymbra spicata* L. var. *spicata* ethanol extract. *Cumhuriyet Med J*. 2017;39(3):531–8.
130. Baydar H, Sağdıç O, Özkan G, Karadoğan T. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey. *Food Control*. 2004;15(3).
131. Ünlü M, Vardar-Ünlü G, Vural N, Dönmez E, Özbaş ZY. Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oil of *Thymbra spicata* L. from Turkey. *Nat Prod Res*. 2009;23(6).

132. Akin M, Oguz D, Saracoglu HT. Antibacterial Activity of Essential oil from *Thymbra spicata* var . *spicata* L . and *Teucrium polium* (Stapf Brig .). Int J Pharm Appl Sci. 2010;1(1).
133. Yılmaz O, Hatice A. Radical scavenging activity of *thymbra spicata* and *quercus ithaburensis* in a fenton reagent environment and their protective effects on unsaturated fatty acids. Ekoloji. 2012;
134. Akdogan M, Kisioglu AN, Ciris M, Koyu A. Investigating the effectiveness of different tea types from various thyme kinds (*Origanum onites*, *Thymbra spicata* and *Satureja cuneifolia*) on anemia and anticholesterolemic activity. Toxicol Ind Health. 2014;30(10).
135. Akkol EK, Avci G, Küçükkurt I, Keleş H, Tamer U, Ince S, et al. Cholesterol-reducer, antioxidant and liver protective effects of *Thymbra spicata* L. var. *spicata*. J Ethnopharmacol. 2009;126(2).
136. Kahraman, A., Celep, F. and Doğan M. Morphology, Anatomy and Palynology of *Salvia indica* L. (Lamiaceae). World Appl Sci J. 2009;6(2):289–96.
137. Temel M. Batı Anadolu Bölgesinde Yayılış Gösteren *Origanum* L. Türleri Üzerinde Biyosistematik Çalışmalar. ESOGÜ Fen Bilimleri Enstitüsü. 2000.
138. Baytop T. Farmasötik Botanik 4.Baskı. İstanbul; 1983.
139. Yıldız M. *Cyclotrichium Niveum* L.'den elde edilen ekstraların sitotoksik aktivitelerinin incelenmesi. (Tez). GAZİ ÜNİVERSİTESİ; 2014.
140. Guzel A, Aksit H, Elmastas M, Erenler R. Bioassay-guided isolation and identification of antioxidant flavonoids from *Cyclotrichium organifolium* (Labill.) manden and scheng. Pharmacogn Mag. 2017;13(50):316–20.
141. Baser KHC, Kirimer N, Kürküoğlu M, Özek T, Tümen G. Essential oil of *cyclotrichium organifolium* (Labill.) Manden. et scheng. From Turkey. J Essent Oil Res. 1996;8(5).

142. Gokturk RS, Sagdic O, Ozkan G, Unal O, Aksoy A, Albayrak S, et al. Essential Oil Compositions and Bioactivities of *Thymus revolutus* and *Cyclotrichium origanifolium*. J Essent Oil-Bearing Plants. 2013;16(6).
143. Saad NY, Muller CD, Lobstein A. Major bioactivities and mechanism of action of essential oils and their components. Vol. 28, Flavour and Fragrance Journal. 2013.
144. Baser KHC, Demirci B, Demirci F, Kirimer N, Hedge IC. Microdistillation as a useful tool for the analysis of minute amounts of aromatic plant materials. Chem Nat Compd. 2001;37(4).
145. Kilic T, Karahan A, Dirmenci T, Arabaci T, Kocabas E, Goren AC. Essential oil compositions of some species of *Cyclotrichium* and antimicrobial activities. Chem Nat Compd. 2007;43(6).
146. Kandaswami C, Middleton E. Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. 1994.
147. Tabandeh MR, Oryan A, Mohammad-Alipour A, Tabatabaei-Naieni A. Silibinin regulates matrix metalloproteinase 3 (stromelysin1) gene expression, hexoseamines and collagen production during rat skin wound healing. Phyther Res. 2013;27(8).
148. Sharifi R, Rastegar H, Kamalinejad M, Dehpour AR, Tavangar SM, Paknejad M, et al. Effect of topical application of silymarin (*silybum marianum*) on excision wound healing in albino rats. Acta Med Iran. 2012;50(9).
149. Abdel-Hameed ESS. Total phenolic contents and free radical scavenging activity of certain Egyptian *Ficus* species leaf samples. Food Chem. 2009;
150. Erenler R, Sen O, Aksit H, Demirtas I, Yaglioglu AS, Elmastas M, et al. Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of antiproliferative and antioxidant activities. J Sci Food Agric. 2016;96(3).

151. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. Vol. 55, *Phytochemistry*. 2000.
152. Topaloğlu U, Ketani MA, Karakoç Z. Kıl keçisi abomasumunda ghrelin, obestatin ve leptin hormonlarının immunohistokimyasal dağılımları. *Eurasian J Vet Sci*. 2019 Dec 2;35(4).
153. Ramasastry SS. Chronic problem wounds. Vol. 25, *Clinics in Plastic Surgery*. 1998.
154. Sanz M, Newman MG, Anderson L, Matoska W, Otomo—Corgel J, Saltini C. Clinical Enhancement of Post-Periodontal Surgical Therapy by a 0.12% Chlorhexidine Gluconate Mouthrinse. *J Periodontol*. 1989;60(10).
155. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. Vol. 54, *Survey of Ophthalmology*. 2009.
156. Frantz FW, Bettinger DA, Haynes JH, Johnson DE, Harvey KM, Dalton HP, et al. Biology of fetal repair: The presence of bacteria in fetal wounds induces an adult-like healing response. *J Pediatr Surg*. 1993;28(3).
157. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG DR. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):19–25.
158. Paraskevas S, Rosema NAM, Versteeg P, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Chlorine Dioxide and Chlorhexidine Mouthrinses Compared in a 3-Day Plaque Accumulation Model. *J Periodontol*. 2008;79(8).
159. Jayanti I, Jalaluddin M, Avijeeta A, Ramanna PK, Rai PM, Nair RA. In vitro antimicrobial activity of ocimum sanctum (tulsi) extract on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(4):415–9.
160. Nazeri R, Ghaiour M. Evaluation of antibacterial effect of Propolis and its application in mouthwash production. *Front Dent*. 2019;16(1):1–12.

161. Damour O, Zhi Hua S, Lasne F, Villain M, Rousselle P, Collombel C. Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes. *Burns*. 1992;18(6).
162. Hidalgo E, Dominguez C. Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. In: *Toxicology in Vitro*. 2001.
163. Mariotti AJ, Rumpf DAH. Chlorhexidine-Induced Changes to Human Gingival Fibroblast Collagen and Non-Collagen Protein Production. *J Periodontol*. 1999;70(12).
164. Pucher JJ, Daniel C. The Effects of Chlorhexidine Digluconate on Human Fibroblasts In Vitro. *J Periodontol*. 1992;63(6).
165. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic Symptoms due to Chlorhexidine Gluconate. *Arch Dermatol*. 1989;125(1).
166. Bassetti C, Kallenberger A. Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesions: A histomorphometric study on experimental animals. *J Clin Periodontol*. 1980;7(6).
167. Vahabi S, Hakemi-Vala M, Gholami S. In vitro Antibacterial Effect of Hydroalcoholic Extract of *Lawsonia inermis*, *Malva sylvestris*, and *Boswellia serrata* on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):22.
168. Ben Hsouna A, Ben Halima N, Smaoui S, Hamdi N. Citrus lemon essential oil: Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–11.
169. Ramroop P, Neetoo H. Antilisterial activity of *Cymbopogon citratus* on crabsticks. *AIMS Microbiol*. 2018;4(1):67–84.
170. Shukla A, Rasik AM, Dhawan BN. Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phyther Res*. 1999;13(1).

171. Roy K, Shivakumar H, Sarkar S. Wound healing potential of leaf extracts of *Ficus religiosa* on Wistar albino strain rats. *Int J PharmTech Res.* 2009;1(3).
172. Koparal AT, Zeytinoglu M. Effects of carvacrol on a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549. *Cytotechnology.* 2003;43(1–3):149–54.
173. Tepe B, Sokmen M, Sokmen A, Daferera D, Polissiou M. Antimicrobial and antioxidative activity of the essential oil and various extracts of *Cyclotrichium origanifolium* (Labill.) Manden. & Scheng. *J Food Eng.* 2005;69(3):335–42.
174. Özsayın GH. Gentamisin ile sıçanlarda oluşturulan nefrotoksisite üzerinde *Cyclotrichium Niveum* ekstresinin koruyucu etkisi. (Tez). Çukurova Üniversitesi; 2019.
175. Zhu T, Park HC, Son KM, Yang HC. Effects of dimethyloxalyglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model. *BMC Oral Health.* 2015;15(1).
176. Çalışır M, Akpınar A, Talmaç AC, Lektetur Alpan A, Göze ÖF. Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2018;2018.
177. 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.* 2015;119(5).
178. Maeda T, Masaki C, Kanao M, Kondo Y, Ohta A, Nakamoto T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances palatal mucosa wound healing in rats. *J Prosthodont Res.* 2013;57(2).
179. Kosger HH, Ozturk M, Sokmen A, Bulut E, Ay S. Wound Healing Effects of *Arnebia Densiflora* Root Extracts on Rat Palatal Mucosa. *Eur J Dent.* 2009;03(02).
180. Suragimath G, Krishnaprasad KR, Moogla S, Sridhara SU, Raju S. Effect of carbonated drink on excisional palatal wound healing: A study on Wistar rats.

Indian J Dent Res. 2010;21(3).

181. Kondo T. Timing of skin wounds. *Leg Med.* 2007;9(2).
182. 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).
183. 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.
184. Sezgin Y, Çetin MB, Bulut Ş, Alptekin NÖ, Börçek P. Evaluating the effects of a topical preparation with dexpantenol, silbiol, undecylenic acid, and lidocaine on palatal mucosa wound healing in a rat model. *Balkan Med J.* 2019;36(2):88–95.
185. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6).
186. Kour H, Raina R, Verma PK, Khan AM, Bhat MA, Nashiruddullah N. Evaluation of the wound healing activity of ethanolic extract of *Bergenia ciliata* (Haw.) Sternb. rhizome with excision wound model in Wistar rats. *J Ethnopharmacol.* 2021;281(December 2020):114527.
187. Silva JAF, Lorencini M, Reis JRR, Carvalho HF, Cagnon VHA, Stach-Machado DR. The influence of type I diabetes mellitus in periodontal disease induced changes of the gingival epithelium and connective tissue. *Tissue Cell.* 2008;40(4).
188. Dağ A, Fırat ET, Uysal E, Ketani S, Ketani MA. Histological investigation of the impact of Streptozotocin-Induced experimental diabetes on the healthy gingivae of rats. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014;28(4).
189. Eroglu ZT, Kurtis B, Altug HA, Sahin S, Tuter G, Baris E. Effect of topical ozonotherapy on gingival wound healing in pigs: Histological and

immunohistochemical analysis. J Appl Oral Sci. 2019;27:1–11.

190. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. In: Free Radical Biology and Medicine. 2000.
191. Aksoy H, Özakpınar ÖB. Yara iyileşmesi ve oksidatif stres. Marmara Pharm J. 2014;18(3):153–8.
192. Yager DR, Kulina RA, Gilman LA. Wound fluids: A window into the wound environment? Vol. 6, International Journal of Lower Extremity Wounds. 2007.
193. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. J Korean Med Sci. 2009;24(3).
194. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014.
195. Gül M. Diabetik Ve Diabetik Olmayan Ratlarda Propolisin Aktif Bileşenlerinden Kafeik Asit Fenetil Ester Ve Tıbbi Bitki Ekstresi Olan Ankaferd Blood Stopper Uygulamasının Sekonder Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi (Doktora Tezi). DİCLE ÜNİVERSİTESİ; 2017.
196. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. Vol. 153, Journal of Surgical Research. 2009.
197. Can H. Aloe Vera (Aloe Barbedensis Miller) İçeren Solüsyon Ve Jelin Açık Yara İyileşmesi Üzerine Etkinliğinin Klinik, Histopatolojik, İmmunohistokimyasal Serolojik Ve Biyomekaniksel Yönden Araştırılması: Ratlarda Deneysel Çalışma(Doktora Tezi). ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ; 2021.
198. Ivaska J, Pallari HM, Nevo J, Eriksson JE. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling. Vol. 313, Experimental Cell Research.

2007.

199. Mendez MG, Kojima S, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J.* 2010;24(6).
200. Dave JM, Bayless KJ. Vimentin as an integral regulator of cell adhesion and endothelial sprouting. Vol. 21, *Microcirculation*. 2014.
201. 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.
202. 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).
203. Colucci-Guyon E, Portier MM, Dunia I, Paulin D, Pournin S, Babinet C. Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype. *Cell.* 1994;79(4).
204. Eckes B, Colucci-Guyon E, Smola H, Nodder S, Babinet C, Krieg T, et al. Impaired wound healing in embryonic and adult mice lacking vimentin. *J Cell Sci.* 2000;113(13).
205. Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A, Ingber D, et al. Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin deficient fibroblasts. *J Cell Sci.* 1998;111(13).
206. 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).
207. Tanaka H, Goto H, Inoko A, Makihara H, Enomoto A, Horimoto K, et al.

Cytokinetic failure-induced tetraploidy develops into aneuploidy, triggering skin aging in phosphovimentin-deficient mice. J Biol Chem. 2015;290(21).



EK-1: BENZERLİK ENDEKSİ RAPORU

THYMBRA SPICATA VE CYCLOTRICHUM ORIGANIFOLIUM
TÜRLERİNİN KİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN
KAPASİTELERİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ANALİZİ
İLE SIÇANLARDA PALATAL YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN H

ORJİNALLİK RAPORU

% **14**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikerisim.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **4**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

3

acikerisim.dicle.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

4

www.tarimorman.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

Derya Bakir, Mehmet Akdeniz, Abdulsalam
Ertas, Mustafa A. Yilmaz, Ismail Yener,
Mehmet Firat, Ufuk Kolak. " A GC-MS method
validation for quantitative investigation of
some chemical markers in Fisch. & C.A. Mey.
of Turkey: Enzyme inhibitory potential of
ferruginol ", Journal of Food Biochemistry,
2020

Yayın

% **1**