

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİABETİK VE DİABETİK OLMAYAN RATLARDA PROPOLİSİN AKTİF
BİLEŞENLERİNDEN KAFEİK ASİT FENETİL ESTER VE TIBBİ BİTKİ
EKSTRESİ OLAN ANKAFERD BLOOD STOPPER UYGULAMASININ
SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Mehmet GÜL

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ahmet GÜNAY

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2017

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİABETİK VE DİABETİK OLMAYAN RATLARDA PROPOLİSİN AKTİF
BİLEŞENLERİNDEN KAFEİK ASİT FENETİL ESTER VE TIBBİ BİTKİ
EKSTRESİ OLAN ANKAFERD BLOOD STOPPER UYGULAMASININ
SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Mehmet GÜL

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ahmet GÜNAY

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2017

**Bu Doktora Tezi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.**

Proje No: DİŞ.15.011

KABUL VE ONAY

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜ

“Diabetik ve diabetik olmayan ratlarda propolisin aktif bileşenlerinden kafeik asit fenetil ester ve tıbbi bitki ekstresi olan ankaferd blood stopper uygulamasının sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi” isimli Doktora Tezi 13.01.2017 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı :Yrd.Doç.Dr. Ahmet GÜNAY
Tezi Teslim Eden :Dt. Mehmet GÜL

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan :Prof.Dr. Yasin ÇİÇEK

Üye :Prof.Dr. Beyza KAYA

Üye :Doç.Dr. Arzum Güler DOĞRU

Üye :Yrd.Doç.Dr. Serkan DÜNDAR

Üye :Yrd.Doç.Dr. Ahmet GÜNAY

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

26.01.2017

Doç.Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi birikimden istifade ettiğim, değerli deneyimleriyle bana her turlü desteği ile s¼rekli yanýmda olan değerli hocam, tezimin yazýmında b¼y¼k katkıları olan ve eğitimimde yardımını esirgemeyen, kendinden çok Őey ¼đrendiđim tez danıŐmanım Sayın Yrd. Dođ. Dr. Ahmet G¼nay'a ve diğer b¼l¼m hocalarıma , tezimin uygulamalarında bana yardımcı olan değerli asistan arkadaŐım Dt. Abdulsamet Tanik ve t¼m asistan arkadaşlarıma, tezimin histoloji kısmında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Engin DEVECİ'e, ilağların doz ayarlamasında ¼nemli katkıları olan Dođ. Dr. Hasan AKKOĐ'a, ¼alıŐmamızın biyokimyasal analizlerinde bize yardımcı olan Yrd. Dođ. Dr. İbrahim Halil YILDIRIM'a, istatistiksel ¼alıŐmalarda yardımcı olan Yrd. Dođ. Dr. İsmail YILDIZ, her zaman yanýmda olan ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim benim i¼in çok değerli Aysu Tuđçe D¼zelli'ye çok teŐekk¼r ederim.

İÇİNDEKİLER

Ön Sayfalar	Sayfa No
Kabul ve Onay Sayfası.....	I
Teşekkür Sayfası	II
İçindekiler Dizini	III
Resimler Dizini	VI
Şekiller Dizini	X
Tablolar Dizini	XI
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	XII
Türkçe Özet.....	XV
İngilizce Özet	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodonsiyumun Morfolojisi	3
2.1.1. Serbest Dişeti	3
2.1.2. Yapışık Dişeti.....	3
2.1.3. İnterdental Gingiva.....	4
2.2. Periodonsiyumun Morfolojisi	4
2.2.1. Gingiva.....	4
2.2.1.1. Gingiva Epiteli	4
2.2.2. Epitel-Bağ Doku Bileşimi	5
2.2.3. Dişeti Bağ Dokusu (Lamina Propria).....	6
2.2.3.1. Dişeti Bağ Dokusunda Bulunan Hücreler	6
2.2.3.2. Dişeti Bağ Dokusunun Hücre Dışı Faktörleri	6
2.3. Diabetes Mellitus	7
2.3.1. Diabetes Mellitusun Tanımı	7
2.3.2. Diabetin Sınıflandırılması	10
2.3.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) (β -hücre yıkımı, kesin insülin yetersizliği).....	10
2.3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	13
2.3.2.3. Diğer Diabet Tipleri	13
2.3.3.Diabetes Mellitus'da Tanı:	15
2.3.4.DM Teşhis Kriterleri:.....	16

2.3.5.DM'nin klinik bulgu ve belirtileri:.....	16
2.3.6.DM'nin Komplikasyonları:.....	17
2.3.7.DM'ta Metabolik Kontrolün Değerlendirilmesi:.....	17
2.4.Periodontal hastalıklar ve diabet arasındaki mekanizmalar:.....	19
2.5.Diabetli hastalarda yara iyileşmesinde gecikme:.....	20
2.5.1.Proinflamatuvar sitokinler:.....	21
2.6.Yara iyileşmesi:.....	22
2.6.1.Yara evreleri:.....	23
2.6.1.1. Hemostaz ve inflamatuvar faz:.....	23
2.6.1.2 Proliferatif faz:.....	26
2.6.1.3. Matürasyon ve Rejenerasyon Fazı:.....	26
2.7.Diabet ve Yara İyileşmesi:.....	29
2.8.VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü):.....	31
2.8.1.VEGF Reseptörleri:.....	31
2.8.2.VEGF Gen Ailesi:.....	32
2.8.3.VEGF Salgılanması:.....	32
2.8.4.VEGF-A Fonksiyonları:.....	33
2.9.Tumor Necrosis Factor (TNF)- α -stimulated protein 6 (TSG-6):.....	34
2.10.Kafeik asit fenetil ester (CAPE):.....	35
2.11. Ankaferd Blood Stopper® (ABS).....	37
2.11.1. ABS'nin Etki Mekanizması.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Deneysel Model.....	40
3.2. Kullanılan Malzemeler.....	40
3.2.1. Ankaferd Blood Stopper®.....	40
3.2.2. Biyopsi Aleti.....	41
3.2.3. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE).....	42
3.2.4. Streptozosin.....	42
3.3. Deney Grupları.....	43
3.4. Ratlarda Diabet Oluşturma Presödürü.....	44
3.5. Cerrahi Prosedür.....	44
3.6. Deney ve Kontrol Gruplarından Biyopsi Alınması.....	45
3.7. Histopatolojik Yöntem.....	48
3.8. İmmunohistokimyasal Yöntem.....	49
3.9. Biyokimyasal Analiz.....	50
3.9.1. Western Blotting.....	50
3.9.1.1. Hücre Lizisi ve Protein Kantitasyonu.....	50
3.9.1.2. SDS-PAGE.....	50
3.9.1.3. Proteinlerin Membrana Transferi ve Antikorla Boyama.....	50
3.10. İstatistiksel Değerlendirme.....	51

4. BULGULAR	52
4.1. Histopatolojik Bulgular.....	52
4.1.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	63
4.1.2.1.Tsg-6'nın İmmunohistokimyasal Bulguları	63
4.1.2.2. VEGF'nın İmmunohistokimyasal Bulguları	73
4.2. Çalışma Grupları Arasındaki İstatistiksel Analizler	83
4.3. Biyokimyasal Analiz.....	90
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	112
7. KAYNAKLAR.....	114
8. ÖZGEÇMİŞ	129
9.ORIJİNALLİK RAPORU..	130



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Deneyde kullanılan ABS solüsyonu.

Resim 2: Çalışmalarda kullanılan biyopsi aleti 'punch'.

Resim3: Deneyde kullanılan CAPE maddesi.

Resim 4: Deneyde kullanılan streptozosin maddesi.

Resim 5 : Diabet oluşturulan hayvanlarının kan glikoz değeri ölçümü.

Resim 6: Palatinal mukozada oluşturulan tam kalınlıklı eksizyonel defekt

Resim 7: Diabetik olmayan grup sakrifikasyon öncesi 7. gün yara bölgesinin görünümü :a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu

Resim 8: Diabetik olmayan grup sakrifikasyon öncesi 14. gün yara bölgesinin görünümü :a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu

Resim 9: Diabetik olmayan gru sakrifikasyon öncesi p 21. gün yara bölgesinin görünümü :a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu

Resim 10: Diabetik grup sakrifikasyon öncesi 7. gün yara bölgesinin görünümü :a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu

Resim 11: Diabetik grup sakrifikasyon öncesi 14. gün yara bölgesinin görünümü :a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu

Resim 12: Diabetik grup sakrifikasyon öncesi 21. gün yara bölgesinin görünümü :a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grup

Resim 13:Diabet olmayan 7. gün ABS grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20 μ m

Resim 14:Diabet olmayan 7. gün CAPE grubu ; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 50 μ m

Resim 15: Diabet olmayan 7. Gün kontrol grubu; H-E boyama 100 μ m

Resim 16:Diabet olmayan 14. gün ABS grubu Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20 μ m

Resim 17:Diabet olmayan CAPE 14 . gün grubu;Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20 μ m

Resim 18: Diabet olmayan 14. gün kontrol grubu: H-E boyama 100µm

Resim 19:Diabet olmayan 21. gün ABS grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20µm

Resim 20: Diabet olmayan CAPE 21 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20µm

Resim 21: Diabet olmayan 21.gün Kontrol grubu;H-E boyama 100µm

Resim 22:– Diabetik ABS 7 günlük grup;Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 23: Diabetik CAPE 7 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 24: Diabetik 7 günlük kontrol grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 25: Diabetik ABS 14 günlük grup;Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 26: Diabetik CAPE 14 günlük grup Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 27: Diabetik 14 günlük kontrol grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 28:Diabetik ABS 21 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 29: Diabetik CAPE 21 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 30: Diabetik 21 günlük kontrol grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Resim 31: Diabet olmayan 7 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 32: Diabet olmayan 7 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Resim 33: Diabet olmayan 7 günlük Kontrol grubu:TSG-6 immun boyama100µm

Resim 34: Diabet olmayan 14 günlük ABS grubu;TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 35: Diabet olmayan 14 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 36: Diabet olmayan 14 günlük Kontrol grubu: TSG-6 immun boyama100µm

Resim 37: Diabet olmayan 21 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Resim 38: Diabet olmayan 21 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 39: Diabet olmayan 21 günlük Kontrol grubu; TSG-6 immun boyama 100µm

Resim 40: Diabetik 7 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 41: Diabetik 7 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 42: Diabetik 7 günlük kontrol grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 43: Diabetik 14 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 44: Diabetik 14 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Resim 45: Diabetik 14 günlük kontrol grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 46: Diabetik 21 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Resim 47: Diabetik 21 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 48: Diabetik 21 günlük kontrol grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Resim 49: Diabet olmayan 7 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 50: Diabet olmayan 7 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 51: Diabet olmayan 7 günlük Kontrol grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 52: Diabet olmayan 14 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 53: Diabet olmayan 14 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 54: Diabet olmayan 14 günlük Kontrol grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 55: Diabet olmayan 21 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 56: Diabet olmayan 21 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 57: Diabet olmayan 21 günlük Kontrol grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 58: Diabetik 7 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 59: Diabetik 7 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 60: Diabetik 7 günlük kontrol grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 61: Diabetik 14 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 62: Diabetik 14 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Resim 63: Diabetik 14 günlük kontrol grubu; VEGF immun boyama100µm

Resim 64: Diabetik 21 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama100µm

Resim 65: Diabetik 21 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama100µm

Resim 66: Diabetik 21 günlük grubu; VEGF immun boyama100µm



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yara iyileşme evreleri.

Şekil 2: Diabetli bireylere karşı sağlıklı bireylerde yara iyileşme mekanizması.

Şekil 3: 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-VEGF ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

Şekil 4: 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-TSG-6 ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

Şekil 5: 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-VEGF ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

Şekil 6: 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-TSG-6 ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (ADA 1997)

Tablo 2. DM teşhis kriterleri

Tablo 3: DM'un bulgu ve belirtileri

Tablo 4: DM komplikasyonları

Tablo 5: HBA1C testi ile plazma glukoz düzeylerinin korelasyonu

Tablo 6: HBA1C değer aralıkları ve önerileri

Tablo 7: Angiogenezi uyaran faktörler ve engelleyen moleküller

Tablo 8: Diabetik grup

Tablo 9: Diabetik olmayan grup

Tablo 10: Diabetsiz ratların 7. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Diabetsiz ratların 14. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Diabetsiz ratların 21. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13: Diabetli ratların 7. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Diabetli ratların 14. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 15 : Diabetli ratların 21. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Diabet olmayan ve Diabet olan Gruplar Arası Histopatolojik

Değerlerin Karşılaştırılması.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABS:	Ankaferd Blood Stopper
CAPE :	Kafeik asit fenetil ester
NF-kB :	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ATP :	Adenozin trifosfat
IFG :	Açlık kan şekeri
IGT :	Bozulmuş glikoz toleransı
GDM :	Gestasyonel diabeti
DM :	Diabetes Mellitüs
HLA:	Human leukocyte antigen
BAG :	Bozulmuş açlık glukozu
APG :	Açlık plazma glukozu
HbA1c :	Hemoglobin A1c
TNF-α :	Tumor necrosis factor α
IL-1β:	İnterleukin 1 β
AGEs:	Advanced glycation end products
PAF:	Platelet activating faktör
TGF-β:	Transformik growth faktör-b
PDGF:	Platelet derive growth faktör
IL-1:	İnterlökin-1
PGE2:	Prostaglandin E2
TNF-b:	Tumor necrosis factor-b
PF4:	Trombosit faktör 4
IFN:	İnterferon
IL-6:	İnterlökin-6

EGF:	Epidermal growth factor
IGF:	İnsulin-like growth factors
bFGF:	Basic fibroblast growth factor
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO:	Dünya sağlık örgütü
SOD:	Süperoksit dismutaz
MDA:	Malondialdehit
ECM:	Ekstraselüler Matriks
MMPs:	Matrix metalloproteinaz
eNOS:	Endotelyal nitrik oksit sentezi
NO:	Nitrik oksit
EPCs:	Endothelial progenitor cell
SDF-1α:	Stromal cell-derived factor 1
VPF:	Tümör vasküler permeabilite faktörünü
VEGFR1, Flt-1:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör 1
Flk-1/KDR:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü Reseptör 2
VEGF-A:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A
VEGFR3:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör3
VEGF165:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-165
VEGF145:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-145
VEGF-A,B, C, D, E,F:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü A,B,C,D,E,F
HIF-1:	Hipoksinin indüklediği faktör-1
RPE:	Retina Pigment Epiteli
VEGF164:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-164
VEGF188:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-188
TSG-6 :	Tumor Necrosis Factor (TNF)-a–stimulated protein 6

HA :	Hyaluronan -binding protein
DMSO :	Dimetilsülfoksit
STZ:	Streptozotosin
PBS:	Phosphate-buffered-saline(tampon çözeltisi)
AEC:	Kromojen/substrat solüsyonu
PRP:	Trombositten zegin plazma
MRSA:	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
VRE:	Vancomycin-resistant enterococci
CCl₄ :	Karbon tetraklorür
BLM:	Bleomisin
MPO:	Myeloperoksidase
RhTSG-6 :	Recombinant human TSG-6
PMN:	Polimorfonükleer
ROS:	Reaktif oksijen türlerinin

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

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Ankaferd Blood Stopper'ın (ABS) ve kafeik asit fenetil ester (CAPE) 'in ağız içi mukozal yara iyileşme sürecindeki etkileri araştırmaktır.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan 126 adet erkek wistar rat kullanıldı. Ratlar rastgele 6 gruba ayrıldı: Diabet olmayan ABS grubu, Diabet olmayan CAPE grubu, diabet olmayan kontrol grubu, diabetik ABS grubu, diabetik CAPE grubu, diabetik kontrol grubu. Ratların genel anestezisi intra-muskuler ketamin (8 mg/100g) ile sağlandı. Molar dişleri arasında kalan damak mukoperiosteumunda 4 mm'lik 'punch' biyopsi aleti kullanılarak tam kalınlık eksizyonel yara oluşturuldu. Sağlıklı 63 rat streptozotosin (STZ) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 50 mg/kg in 0.2 ml 10 mM sitrat çözeltisi ile intraperitoneal enjeksiyon yapıldı. Bir hafta sonra, ratların kan glikoz değeri ≥ 250 mg/dl ise ratlar diabetik olarak düşünüldü. Eksizyonel yara bölgelerine ABS gruplarına topikal olarak 0.1 ml ABS, CAPE gruplarına 100 mmol/kg CAPE maddesi, kontrol gruplarına ise serum fizyolojik uygulanmıştır. Bütün gruplar histolojik ve biyokimyasal analiz grubu olarak alt gruplara ayrılmıştır. Her gruptan eşit sayıda hayvan 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edilmiştir. Histolojik analizin yapıldığı gruplara ait yara dokularının hematoksilin eozin ile boyanmalarından sonra mikroskopik olarak incelemesi yapılmıştır. Biyokimyasal analizin yapıldığı gruplara ait yara dokularında ise western blot yöntemi ile VEGF, TSG-6 protein düzeyleri belirlenmiştir.

Diabet olmayan grupta 7. gün CAPE grubunda inflamasyonda ve damar dilatasyonu ve hemorajide kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p < 0,05$). Diabet olmayan 14. günde kontrol grubu ile ABS grubu arasındaki

karşılaştırmada fibroziste artış meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diabetik 7 , 14 ve 21. günde hem ABS hem de CAPE grubunda damar dilastasyonu ve hemorajide kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p<0,05$). Diabetsiz ratlarda VEGF ekspresyonu Cape 21. gün ve ABS 7. günde artmıştır. Diabetsiz ratlarda TSG-6 ekspresyonu Cape 7. günde ve ABS 21. günde artmıştır. Diabetli ratların ise; VEGF ekspresyonu ABS 7. gün, CAPE 14. gün ve ABS 21. günde artış olduğu gözlemlenmiştir. ABS 7.günde TSG-6 ekspresyonunda bir artış gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda, ABS ve CAPE'nin diabetik ve diabetik olmayan ratlarda yara iyileşmesi sürecindeki etkileri histolojik ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak test edilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, ABS ve CAPE'nin yara iyileşme sürecinde olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ankaferd Blood Stopper (ABS), Kafeik asit fenetil ester(CAPE), yara iyileşmesi, vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), Tümör nekroz faktörü indüklenebilir gen 6 proteini (TSG-6).

Evaluation of the effect of caffeic acid phenethyl ester, which is an active component of propolis and medical plant extract Ankaferd Blood Stopper on secondary wound healing in diabetic and non-diabetic rats.

ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate the effect of Ankaferd Blood Stopper (ABS) and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on oral secondary wound healing.

A total of 126 male Wistar rats, weighing 250-300 g in average, were used in the study. Rats were randomly divided into six groups: Non-diabetic ABS group, non-diabetic CAPE group, non-diabetic control group, diabetic ABS group, diabetic CAPE group, diabetic control group. General anaesthesia of the rats were conducted with intra-muscular ketamine (8 mg/100g). In their muco-periosteum that are between molar teeth, a full thickness excisional wound was created by using a 4 mm 'punch' biopsy tool. Healthy 63 rats were intraperitoneally injected with Streptozotocin (STZ) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 50 mg/kg in 0.2 ml 10 mM citrate solution. After a week, if the blood glucose value of the rat are ≥ 250 mg/dl, the rats are considered to be diabetic. 0.1 ml topical ABS was applied to ABS groups, 100mmol/kg topical CAPE application was applied to CAPE groups and saline application was applied to control groups. Each group were divided into subgroups as a histologic and a biochemical analyze group. Seven animals from each group were sacrificed at 7, 14 and 21 days. The palatal specimens were stained with hemotoxylin and eosin to measure the mean wound depth and width. VEGF and TSG-6 protein expression were determined by western blot method.

The results of the statistical analysis determined the Inflammation and vessel dilatation and hemorrhage to be significantly lower in the non-diabetic CAPE group than the control group at 7 day ($p < 0.05$). The results of the statistical analysis determined the fibrosis to be significantly higher in the non-diabetic ABS group than the control group at 14 day ($p < 0.05$). The results of the statistical analysis determined the vessel dilatation and hemorrhage to be significantly lower in the diabetic ABS and CAPE group than the control group at 7, 14, 21. day ($p < 0.05$).

When the VEGF protein levels were compared, an increase was found non-diabetic CAPE 21. day and non-diabetic ABS 7. day. Expression of TSG-6 increased in the 7th day of the Cape and 21 days of the ABS in non-diabetic rats. VEGF expression was increased on ABS 7th day, CAPE 14th day and ABS 21th day. Expression of TSG-6 increased in the 7th day of the Cape in diabetic rats.

In the present study, the effect of ABS and CAPE on wound healing process were tested using histological and biochemical methods in diabetic and non-diabetic rats. Within the results of obtained data , it is concluded that ABS and CAPE has positive effect on wound healing process.

Key Words: Ankaferd Blood Stopper, Caffeic acid phenethyl ester (CAPE),wound healing, vascular endothelial growth factor(VEGF), Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein(TSG-6) .



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yara, dokuların anatomik yapı ve fonksiyonlarındaki devamlılığının zarar görmesidir(1). Yara iyileşmesi ise bu dokuların anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel özelliklerinin tekrar kazanmasını sağlayan süreçtir. Yara iyileşmesi, 3 farklı dönemden meydana gelmektedir. Bunlar sırasıyla; inflamasyon, proliferasyon ve remodelling dönemleridir(2).

Yara iyileşmesi onarım türüne göre primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır. Yara onarımının en komplikasyonsuz şekli; dikiş materyali ile temiz ve enfeksiyona sebep vermeden sütür atılmasıdır. Yara kenarları bir araya getirilmemiş veya getirilemeyen ve doku kaybı olan yaralanmalar ya da kendi kendine iyileşmeye bırakılmış yaralar sekonder iyileşirler. Tersiyer yara iyileşmesi ise gecikmiş primer kapama olarak da adlandırılır. Birkaç gün açık bırakıldıktan sonra yara kenarları birleştirilir(3).

Periodontal cerrahi sonrası, bakteriyel kontaminasyonu önlemek ve plak kontrolünü sağlamak operasyon başarısını etkileyen faktörlerdir. Periodontal cerrahi sonrası bakteriyel plak akümüülasyonunu, postoperatif ağrıyı ve doku ödemi azaltmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla terapötik ajanların kullanımı söz konusudur(4).

Ankaferd Blood Stopper (ABS); Glycrrhiza Glabra (Meyan), Vitis Vinifera (Koruk), Alphina Officinarum'un (Havlıcan) kurutulmuş yaprak ekstratları, Urtica Dioica'nın (Isırgan) kurutulmuş kök ekstresi, Thymus Vulgaris'in (Kekik) ise kurutulmuş ot ekstratlarını içeren, Türk tıbbında hemostatik ajan olarak kullanılan ilk bitki ekstratıdır(5). Kanama kontrolündeki etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olan ABS'nin aynı zamanda güçlü antimikrobiyal özellikleri olduğu gösterilmiştir(6). ABS'nin dental tedaviler sırasında uygulandığı hemostatik etkinliği ve güvenilirliğini konu alan çalışmada, ABS'nin yara iyileşmesi için faydalı olabileceği de ileri sürülmüştür(7).

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan keskin ve güzel kokulu propolis maddesinin aktif bileşenlerinden birisidir. NF-KB aktivasyonu, lipit peroksidasyonu, lipooksijenaz, siklooksijenaz aktiviteleri, protein tirozin kinaz ve ornitin dekarboksilaz üzerindeki potent ve

spesifik inhibitör etkilerinden kaynaklanan CAPE' nin antiviral, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri vardır(8).

ABS ve CAPE bildirilen etkileri göz önüne alındığında, mukozal yara iyileşme sürecini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, literatür dahilinde ABS'nin oral mukozal dokularda yara iyileşme sürecine olan etkisini moleküler düzeyde inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Buradan hareketle, ratların palatal mukoperiosteumunda deneysel olarak eksizyonel yara bölgeleri oluşturulmuş ve topikal ABS ve CAPE uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada, ABS ve CAPE'nin sekonder iyileşmeye bırakılan yara yüzeylerinin iyileşme sürecine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal yöntemler ile incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyumun Morfolojisi

Harris ağız boşluğunun bir müköz membranla döşendiğini, bu membranın hem maksilla hem mandibulada alveol kemiği üzerine geldiği zaman yapısının değiştiğini ve bunun dişetleri yani gums olarak adlandırıldığını söylemiştir. Dişetlerinin kalın bir müköz membran olduğunu açıklayan Harris onların alveol kemiğine yapıştığını, dişlerin boyun kısımlarını çevrelediğini, damak ve çenede bulunan kemiklerin üzerini kapladığını, diş ile kemik arasındaki bağlantıyı sağladığını söylemiş ve alveola-dental periosteum olarak isimlendirmiştir(9).

Sicher ise;

Ağız mukozasını 3 değişik tipte sıralandırmaktadır:

1.Çiğneme mukozası: Alveol kemiğini ve damağını kaplayan mukoza, Gingiva(diş eti).

2. Örtü mukozası(lining mucosa): Yanak ve dudakların iç kısımları, dilin alt bölgesi ve yumuşak damağı örten mukoza.

3. Özellik kazanmış mukoza (Specialised mucosa): Dilin üzerini örten özelleşmiş mukoza.

Diş eti anatomik olarak 3 bölgeye ayrılmaktadır.

1. Serbest dişeti (Marjinal Gingiva)
2. Yapışık dişeti (Attaches Gingiva)
3. İnterdental dişeti (İnterdental Gingiva) (9).

2.1.1. Serbest Dişeti

Dişetin dişin çevresini kaplayan kısmıdır. Serbest dişeti olduğundan dişeti kenarına kadar, diş eti kenarından dişeti cebinin en derin kısmına kadar olan bölgeyi kapsamaktadır. Dişeti cebinin en derin kısmından, dişin yüzeyine doğru dik bir doğru çizildiğinde serbest diş eti oluşunda (free gingival Groove) sonlanmaktadır. Serbest dişeti oluşu serbest dişeti ve yapışık dişeti arasındaki sınırı oluşturmaktadır. Serbest dişeti oluşu çocuklarda daha belirgin olarak görülmektedir. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak ilerlemektedir ve zamanla mikroskobik çalışmalarda görülür hale gelir(9).

2.1.2. Yapışık Dişeti

Dişeti ağız mukozası sınırı (mucogingival junction)' dan serbest dişetine kadar olan bölgeyi kapsayan bölgeye yapışık dişeti denir. Serbest dişeti oluşu, yapışık dişeti ve serbest diş eti arasındaki sınır oluşturmaktadır. Yapışık dişetin genişliği her bir dişe göre değişmektedir. Bu genişlik belirli bir oranda hastalar arasında farklılığı bize sunmaktadır. Yapışık dişeti genişlik ortalamasında süt dentisyon döneminden daimi dentisyon dönemine doğru artış görülmektedir. Alt çene bölgesinde yapışık dişeti genişliği üst çeneyle oranla daha dar görülmektedir. Yapışık dişeti genişliği ağız sağlığı için önem teşkil etmektedir(9).

2.1.3. İnterdental Gingiva

Dişeti, dişleri sararken interdental denilen dişlerin arasında bulunan bölgeyi de doldurmaktadır. Eğer dişler arasında kontakt noktası mevcutsa dişlerin vestibül ve ağız içine bakan yüzlerinde piramit biçiminde iki adet tepecik meydana gelir. Bu tepeciklere interdental papilla adı verilmektedir. İnterdental papillalar arasında kalan bölgeye ise vadi (col) adı verilmektedir(9).

2.2. Periodonsiyumun Morfolojisi

Dişin destek dokusu olarak bilinen periodonsiyum; sement, periodontal ligament, alveol kemiği (soket) ve dişi çevreleyen gingiva parçasından meydana gelmektedir. Periodonsiyumun sağlıklı bir şekilde işlevini gerçekleştirebilmesi için, sağlıklı mikroyapının korunması ve bileşenlerin birbirleriyle uyum içinde çalışması gerekmektedir. Periodonsiyum, ekzoderm ve mezoderm kökenli bileşenlerden oluşmaktadır(9).

2.2.1. Gingiva

2.2.1.1. Gingiva Epiteli

Gingiva (dişeti), çok katlı yassı epitel ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Çok katlı yassı epitelin hücrelerine keratinosit adı verilmektedir. Bu hücreler tarafından üretilen sitoplazmalarında biriktirdikleri keratin filamanlarıyla ağza mekanik destek sağlamaktadırlar. Bazal katmanda mitozla çoğaldıktan sonra üst katlara ilerledikçe artan şekilde keratohyalin sentezleyen keratinositler, yüzeye geldiklerinde terminal farklılıklarını tamamlar, daha sonra çekirdeklerini

kaybederek katman şeklinde dökülür ve yerlerini alttan gelen yeni hücreler alır. Çok katlı yassı epitelin en alt katında stratum bazale bulunmaktadır. Birden fazla hücre katmanından oluşan ikinci katman ise; stratum spinosumda hücreler dikensi sitoplazmik çıkıntılar içermektedir. Bunun üzerinde hücrelerin keratohyalin granüllerinin biriktiği stratum granulozum katmanı bulunurken, en üst katmanda ise kornifiye hücre yapısının bulunduğu stratum korneum mevcuttur(9).

Epitelin en alt tabakası 'stratum bazale' adı verilen tek sıra şeklinde sıralanmış kübik hücrelerden oluşmaktadır. Stratum Bazale mitotikal faaliyetlerin çok yoğun olarak gerçekleştiği bir tabakadır. Mitotikal faaliyet sonucunda çoğalan hücrelerde tabaka yüzeyine doğru bir hareket gerçekleşirken yassılaştır ve bunun sonucunda keratinizasyon gösterirler. Bu tabakada bulunan hücreler desmozomlar sayesinde yüzeylere bağlanırlar. Bununla beraber, bazal hücre zarında bulunan hemidesmozomlar sayesinde hücrelerin bazal laminayla olan bağlantısını sağlarlar(10).

Stratum spinosumda; genelde hücre organeller sayılarında azalma gerçekleşirken serbest ribozom sayısında artış meydana gelmiştir. Bu artış bize hücrelerin kullanması için gerekli olan protein miktarında artış olduğunu ve protein metabolizmasının arttığını göstermektedir. Stratum spinosumda üretilen protein keratin olarak adlandırılır. Stratum spinosumda bulunan hücreler içi filamanle dolu olan dikensi sitoplazmik girinti ve çıkıntılar olarak bilinen desmozomlar yardımıyla birbirlerine sıkı bir şekilde bağlanmaktadır. Bu keratin filaman demetleri tonofilamanlar olarak adlandırılır ve ışık mikroskopuyla incelenebilmektedir(10).

'Stratum granulosumda' bulunan hücreler dişeti yüzeyine paralel olarak yassılaştırmış olup, karakteristik olarak keratohyalin granülleri içermektedir. Keratohyalin granülleri granüller keratin yapımından sorumludurlar. En üst tabaka; birbirlerine yakın olarak sıralanmış ve iyice yassılaştırmış, çekirdeklerini ve diğer birçok organellerini kaybetmiş hücrelerden oluşan 'stratum corneum' bulunmaktadır(11).

2.2.2. Epitel-Bağ Doku Bileşimi

Elektron mikroskopu kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda bazal lamina, lamina lusida ve lamina densa olarak isimlendirilen iki kısımdan meydana geldiği

görülmüştür. Epitelin bazal tabakasına komşu olan kısma 'lamina lusida' denirken, bağ dokusu ile komşu olan kısmına ise 'lamina densa' olarak adlandırılmıştır. Lamina lusida, glikoprotein yapıdaki lamininden oluşurken, lamina densa ise; tip IV kollajenden meydana gelmektedir(12).

2.2.3. Dişeti Bağ Dokusu (Lamina Propria)

Dişetin epitel altında bulunan gevşek veya tıknaz yapıda olan kısmına bağ dokusu denmektedir. Mezodermal kaynaklı bu doku amorf bir esas maddenin içerisinde bulunan hücreler, kan damarları, lifler ve sinir liflerinden oluşmaktadır. Dişeti bağ dokusunu; hücreler (fibroblastlar, mast hücreleri, nötrofiller, monosit, makrofajlar), hücre dışı bileşenler (matriks, lifler) oluşturmaktadır(13,14).

2.2.3.1. Dişeti Bağ Dokusunda Bulunan Hücreler

Fibroblastlar: Fibroblastlar, dişetin bağ dokusu içerisinde bulunan esas hücrelerdir. Bağ dokusunun fibröz bileşenleri olarak görev yapan kollajen, retikülin ve elastini salgırlar. Ayrıca mukopolisakkaritler olarak bilinen glikoproteinler, glikozaminoglikanları de salgırlar. Fibroblastlar genelde kollajenlerin sentezinde ve yıkımında görev yapmaktadır.

Mast Hücreleri: Mast Hücrelerinin sitoplazmaları içerisinde iri yapıda granüller mevcuttur. Ayrıca granüllerin içi doku iritasyonlarında serbest kalan vazoaktif materyallerden oluşmaktadır.

Nötrofiller: Lökosit ailesinin hücreleridir. Esas fonksiyonları fagositoz ve mikroorganizmaların öldürülmesidir.

Monosit/Makrofajlar: Kemik iliğinden köken alan kan monositleri damarın dışına migrasyon yapıp dokuya geçtiklerinde makrofaj adını alırlar. Bu hücrelerin şekli kan içerisindeyken yuvarlaktır. Fakat doku içine geçince çok sayıda sitoplazmik çıkıntı kazanır. Doku içerisine giren mikroorganizmaları fagosite ettikleri için savunma sisteminin önemli hücreleridir(14).

2.2.3.2. Dişeti Bağ Dokusunun Hücre Dışı Faktörleri

İnterselüler Matriks: Hücrelerin ve liflerin içinde gömülü oldukları, proteoglikanlar (hyalüronik asit ve kondroidin sülfat) ve glikoproteinlerden (esas olarak fibronektin) meydana gelmiş bir yapıdır.

Lifler: Temel bağ dokusu lifleri kollajen ve elastik liflerdir. Bağ dokusundaki kollajen lifler esas olarak tip I kollajenden oluşur ve dişeti dokusuna gerilme kuvveti karşı dayanıklılık özelliği kazandırmaktadırlar(13).

2.3. Diabetes Mellitus

2.3.1. Diabetes Mellitusun Tanımı

Glukoz yaşamımızda ihtiyaç duyduğumuz önemli bir karbonhidrattır. Vücutta var olan bütün hücreler glukozu ATP 'ye çevirerek enerji üretmektedir. Pankreatik β -hücrelerinde, ATP molekülü ve çoğu ara metabolit sinyal veren moleküller olarak da görev yapmaktadırlar. Bu sinyaller sayesinde β -hücreleri kandaki glukoz seviyesini algılayarak, insüline bağlı olan hormonal kontrol mekanizmasını kullanır ve kandaki glukoz seviyesini vücudun ihtiyaçlarına göre düzenlemektedir(15).

Vücutta bulunan insülin reseptörleri ekstraselüler α -alt biriminden ve iki transmembran β -alt biriminden meydana gelen heterotetramerik bir protein çeşididir. Ligandın sayesinde, insülin reseptörünün α -alt birimine bağlanması sonucunda β -alt biriminin hücre duvarına yerleşmiş olan reseptör tirozin kinazın aktivitesi uyarılmaktadır. Bu şekilde vücuda alınan besinlerden elde edilen enerjinin hücrelerin kullanabileceği duruma gelmesiyle (fosforilasyon) olanak sağlanır. Reseptörlerin otofosforilizasyon (kendisi tarafından kendisine fosfor bağlaması) ve intraselüler substratları fosforilizasyona tabi tutma yeteneğinin, insüline karşı hücresele yanıtı yönetmesinde temel alındığı düşünölmektedir(15,16).

İnsülini, pankreatik β -hücreleri direk portal sirkölyasyona sekresyonunu gerçekleştirmektedir. İnsülin, glikojen (çok sayıda glukoz molekölünden oluşun depo molekölü) sentezini stimöle ederek ve glikojenolizis ile glukoneogenezi (karbonhidrat olmayan moleköllerden glukoz sentezlenmesinin gerçekleştirilmesi) engelleyerek hepatik glukoz üretimini baskılamaktadır. Bunun sonucu olarak glukoneojenik prekürsörler ve serbest yağ asitleri karaciğere geçişini azaltır(16).

Glukagon, pankreas α hücrelerince sekresyonu yapılan bir hormon olup, bilinen glukoz homeostazının devamının sağlanmasıda önemli bir yere sahiptir.

Gıda tüketiminin akabinde vücutta bulunan normal bazal glukagon seviyesinin devamlılığı dikkate alınarak toplam hepatik glukozun tahminen yarısı salgılanır, daha sonra bazal glukagon salgılanmasının engellenmesi endojen glukoz üretiminde gözle görülür bir azalmayla birlikte plazma glukoz yoğunluğunda azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca, hiperinsülinemi glukagon üretilmesini engeller ve hepatik glukoz üretilmesini baskılayarak tokluk glukoz toleransının devamlılığını sağlamaktadır. Aslında insülin ve glukagon hormonları glukoz homeostazısının balansını sağlayan dengeleyici hormonlar olarak görev almaktadır(16,17).

Diabet insülinin sekresyonu veya aktivasyonu ya da her ikisinde oluşan eksiklik sonucunda hiperglisemiyle karakterize olan metabolik bir hastalıktır. Diabette kronik hipergliseminin uzun süreli devam etmesi özellikle gözlerde, böbreklerde, sinirlerde, kalpte ve kan damarları gibi farklı organlarda zararlara ve fonsiyon bozukluklarına neden olur(18).

Diabetin gelişiminde birkaç patolojik süreç bulunmaktadır. Pankreasta bulunan beta hücrelerinde meydana gelen otoimmün tahribattan meydana gelir. Bunun sonucunda insülin aktivitesinde insülin direnci gelişmesi sonucunda insülin eksikliği ya da anormalite görülür. Temel olarak diabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormallikler sonucunda insülinin hedef dokusu üzerinde insülin aktivitesinde eksiklikler meydana gelir. İnsülin aktivitesindeki eksiklik yetersiz insülin salgılanması veya bir yada birkaç kompleks hormon aktivasyon yollarında meydana gelen tahribat sonucunda hedef doku cevabının azalması sonucu oluşur. İnsülin aktivitesinde; insülin sekresyonunda meydana gelen bozulma ve defektler benzer hastalarda genellikle birlikte görülmektedir. Hipergliseminin öncelikle sebebi olan bu anormal durum açık değildir. Hipergliseminin semptomları arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görme bulunmaktadır. Belirli enfeksiyonlar sonucunda meydana gelen büyüme ve duyarlılık bozuklukları da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Akut olarak, diabetin kontrol altına alınamaması durumunda ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar sendromu nedeniyle hastanın yaşamını tehdit eder. Diabetin uzun süreli komplikasyonları olarak; potansiyel görme kaybı ile birlikte retinopati, böbrek yetmezliğine neden olan nefropati, periferik nöropati sonucunda ayak ülser riski, amputasyonlar, charcot eklemleri ve otonom nöropatinin sonucu gastrointestinal,

genitoüriner ve kardiyovasküler semptom ve cinsel işlev bozukluklarına neden olur. Diabetli hastalarda; kardiyovasküler, periferal arter aterosklerotik insidansının ve serebrovasküler hastalıkların arttığı görülmüştür. Ayrıca diabetli hastalarda genellikle lipoprotein metabolizmasında anormallikler ve hipertansiyon bulunmaktadır(18).

Diabetik vakalar genellikle iki geniş etiopatogenetik kategoriye ayrılır. Birinci kategori, tip 1 diabet, insülin salgılanmasındaki kesin eksiklik sebep olmaktadır. Bu tür diabetin gelişme riski artmış olan kişilerde bunun sebebinin serolojik kanıtı olarak pankreas adacıklarında meydana gelen otoimmün patolojik süreç ve genetik durum olarak belirtilebilir. Diğer de; tip 2 diabet, kategori olarak daha yaygın bir şekilde bulunmaktadır. İnsülin aktivasyonuna karşı oluşan direnç ve insülin sekresyonuna karşı verilen cevabın yetersiz olmasının sonucunda görülmektedir. İkinci kategori, çeşitli hedef dokularında patolojik ve fonksiyonel değişikliklerin sebep olduğu hiperglisemi olarak kabul edilir, fakat klinik olarak hiçbir semptom bulunmadan ve diabet tespit edilemeden hasta uzun süreli hayatını devam ettirebilir. Bu asemptomatik dönem boyunca oral olarak glikoz alımında meydana gelen zorluklar ya da açlık durumunda plazma glukoz seviyesinin ölçülmesi sonucunda karbonhidrat metabolizmasında anormallikler göstermesi mümkündür(18).

Eğer hiperglisemi mevcutsa bir hastada hipergliseminin derecesi zamanla değişebilir, bu durum hastalığın nedenine bağlıdır. Bir hastalık süreci mevcut olabilir, fakat hipergliseminin sebebine göre ilerleme olmayabilir. Benzer hastalık süreçlerinde diabeti teşhis etmek için gerekli olan bütün kriterleri gerçekleştirmeksizin bozulmuş açlık kan şekeri (impaired fasting glucose (IFG)) ve bozulmuş glikoz toleransı (impaired glucose tolerance (IGT)) meydana gelebilir. Diabetli bazı kişilerde yeterli glisemik kontrolü kilo azaltılması, egzersiz veya glucoselowering ajanlarla gerçekleştirilebilir. Bazı kişilerde insülin gerekmektedir. Bazı kişilerde bazı insülin sekresyon kalıntılarına sahiptir; fakat bireylerin yeterli glisemik kontrolü sağlayarak hayatta kalabilmeleri için ekzojen olarak insüline gereksinim duymaktadırlar. Bazı kişilerde aşırı hücre tahribatından dolayı hayatta kalmaları için gerekli olan insülin sekresyon kalıntıları mevcut değildir. Metabolik anormalliğin şiddeti birbirine benzer olarak gerileme, ilerleme ya da aynı kalma

eğiliminde olabilir. Bu yüzden, hipergliseminin derecesi temel metabolik sürecin şiddetini ve sürecin doğal işleyişinden daha da fazlası olarak onun tedavisini yansıtmaktadır(18).

2.3.2. Diabetin Sınıflandırılması

Diabet teşhis edildiği zaman koşullarına bağlı olarak hangi tip olduğu belirlenir. Birçok diabetik birey kolaylıkla tek bir sınıfa uymaz. Örneğin, gestasyonel diabeti (GDM) olan bir birey doğumdan sonra hiperglisemisi devam edebilir ve aslında tip 2 diabeti olduğu saptanabilir. Alternatif olarak, diabeti olan bir kişi aşırı miktarda dış kaynaklı steroidden dolayı bir kez glukokortikoidlere devam etmediği zaman normoglisemik hale gelebilir. Fakat tekrarlayan pankreatik ataklardan yıllar sonra diabet gelişebilir. Başka bir örnekte yıllar sonra diabet gelişen bir kişi tiyazidler ile tedavi edilebilir. Çünkü tiyazidler kendilerinde nadiren ciddi hiperglisemiye sebep olmaktadır, ilaçlardan dolayı tip 2 diabeti şiddetlenmiş olan kişilerde olduğu gibi. Bu yüzden klinisyenler ve hastalar için diabetin tipinin belirlenmesinin fazla bir önemi yoktur, çünkü önemli olan hipergliseminin patogenezinin anlaşılması ve etkili bir şekilde tedavi edilmesidir(18).

2.3.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) (β -hücre yıkımı, kesin insülin yetersizliği)

Bu DM tipi, görülen bütün DM vakalarının % 5-10'unda oluşturmaktadır. İnsüline bağlı olan DM ya da juvenil DM olarak da bilinen hastalığın ana sebebi pankreatik β - hücrelerinin hücresel olarak otoimmün reaksiyonla yıkılmasıdır. Genellikle insülin salgılanmasının bütün olarak kaybı söz konusudur. Tip 1 DM çoğunlukla çocuk ve adölesanlarda görülse de, vakaların % 15-30'u 30 yaşında sonra teşhis edilmektedir. Hatta 8. ve 9. dekatta teşhis edildiğine dair vaka raporları da mevcuttur(19).

β -hücrelerin immün yıkımı sonucunda adacık hücresi antikorları ya da insülin antikorları gibi belirleyiciler açlık hiperglisemisi olan bireylerde % 85-90 oranında mevcuttur, ayrıca hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) ile güçlü ilişkisi olduğu bilinmektedir(20,21).

I-Tip 1 diabetes (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A- İmmunolojik

B- İdiopatik

II-Tip 2 diabetes

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir.

III-Diğer spesifik tipler

A- B hücre fonksiyonunda genetik defekt

1-Kromozom 12 ,HNF-1 alfa (MODY 3)

2-Kromozom 7,glukokinaz (MODY 2)

3-Kromozom 20,HNF-4 alfa(MODY 1)

4- Mitokondriyal DNA

5-Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip A insülin resistansı

2-Leprechaunizm

3-Rabson-Mendenhall sendromu

4-Lipoatrophic diabet

5-Diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

1-Pankreatit

2-Travma/pankreatektomi

3-Neoplazm

4-Kistik fibrosis

5-Hemakromatozis

6-Fibrokalküloz pankreas

7-Diğerleri

D- Endokrinopati

1-Akromegali

2-Cushing sendromu

3-Glukagonoma

4-Feokromasitoma

5-Hipertiroidizm

6-Somatostatinoma

7-Aldesteronoma

8-Diğerleri

E- İlaç yada kimyasallara bağlı

1-Vacor

2-Pentamidin

3-Nikotinic asit

4-Glukokortikoidler

5-Tiroid hormonu

6-Diazoksit

7-B-adrenerjik agonistler

8-Tiazidler

9-Dilantin

10-Alfa-interferon

11-Diğerleri

F- Enfeksiyonlar

1-Konjenital rubella
2-Sitomegalovirus
3-Diğerleri
G- İmmun Diabetin bilinmeyen formları
1-“Stiff-man” sendromu
2-Anti-insülin antikoru
3-Diğerleri
H- Diabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar
1-Down sendromu
2-Klinefelter sendromu
3-Turner sendromu
4-Wolfram sendromu
5-Friedreich ataksisi
6-Huntington korea
7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
8-Miyotonik distrofi
9- Porfiria
10-Prader-Willi sendromu
11-Diğerleri

Tablo 1. Diabetes Mellitus’un Etyolojik Sınıflaması (ADA 1997)

Tip 1 DM’ta β -hücre yıkım oranı oldukça farklıdır, özellikle bu oran infant ve çocuk bireylerde yüksek iken, erişkinlerde genel olarak düşük seyretmektedir. Çoğunlukla çocuk ve adölesanlarda ilk bulgu ketoasidoz (glukagon veya katekolaminler gibi kontregülatuar hormonlar yüksek seviyededir ve kombine insülin yetersizliği sonucu oluşur) görülebilir. Hastalarda enfeksiyonlar ya da stres durumunda hızlı bir şekilde ciddi bir hiperglisemi ya da ketoasidoza dönüşebilen orta düzeyde açlık hiperglisemisi mevcuttur. Erişkinlerde β -hücre fonksiyonları uzun yıllar ketoasidozu engelleyecek seviyede bulunabilir, zamanla hasta yaşamında insüline bağımlı ve ketoasidoz riski taşıyan bir profile meydana gelebilir. Daha sonraki safhada; insülin salgılanması, plazma C-peptid seviyelerinden de tahmin edilebileceği üzere çok azdır veya hiç bulunmamaktadır. β -hücrelerin otoimmün yıkımı çoğu genetik nedene sahiptir ve hala çevresel nedenlerle ilişkisi tamamiyle saptanamamıştır. Bu tip DM’li bireylerde obezite çok fazla görülmezken obezite mevcudiyeti hastalık teşhişi ile uyumludur. İdiyopatik Diabetes Mellitus diye bildiğimiz tip 1 diabet çeşitlerinin kesin bir etyolojiye sahip değillerdir. Bu hastaların bazılarında sürekli insülinopenisi bulunurken, ketoasidoz mevcudiyet oranı

yüksektir, ayrıca otoimmüniteyle alakalı bulgular mevcut değildir. Tip 1 DM teşhisi konulan hastaların azı bu kategoride bulunmaktadır, bu kategoride bulunan hastaların çoğu Afrika ya da Asya kökenli hastalardır. Tip 1 DM'lu kişilerde episodik ketoasidozu ve episodları aralarında farklı seviyelerde insülinde yetersizlik görülmektedir. Genetik olarak kuvvetli geçiş özelliği taşıyan hastalık β -hücre otoimmünitesi hakkında belirgi mevcut değildir. Ayrıca HLA(human lökosit antijen) ile arasında ilişkisi bulunmamaktadır. Hasta bireylerde insülin replasman tedavisi gerekli görülen zamanlarda olabilir(19,22).

2.3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitüs

Bütün DM hastalarının yaklaşık olarak %90-95 kadarı, insülin bağı olmayan ya da yetişkin bireylerde görülen diabet tipi olarak bilinir. Tip 2 Diabetes Mellitüslü bireylerde insüline karşı direnç ve değişken olarak insülin eksikliği mevcuttur, genelde bu hastalar yaşamları süresince ya da hayatlarının başlangıcında hayatlarını idame ettirmek için insüline gereksinim duymazlar. Tip 2 Diabetes Mellitüs'ün çok çeşitli sebepleri bulunmaktadır. Kendisine has olan etyolojileri tam olarak bilinemesi bile, β -hücrelerinde otoimmün olarak bir yıkım mevcut değildir(23).

2.3.2.3. Diğer Diabet Tipleri

β -hücresinin Genetik Defektleri:

β -hücresinde genetik defekt olan tip diabet genellikle β -hücresinin fonksiyonlarında monogenetik olarak defektin mevcut olduğunda ve genelde karakteristik olarak 25 yaş öncesi gibi erken yaşlarda hipergliseminin gelişmesiyle kendini göstermektedir(23,24).

İnsülin Faaliyetinde Mevcut Olan Genetik Defektler:

Metabolik olarak gerçekleşen anormal durumların insülin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlarla alakalı olduğu ve klinik olarak orta şiddette hiperglisemi ile şiddetli diabetes mellitüs arasındaki klinik olarak geniş bir aralıkta görülebilen diabet çeşitidir(23).

Ekzokrin Pankreas İle İlgili Hastalıkları:

Herhangi bir nedenle pankreasın zarar görmesi sonucunda diabetes mellitüs ortaya çıkabilir. Örneğin; pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreatik karsinomu(23,25).

Endokrinopatiler:

Glukagon, epinefrin, büyüme hormonu ve kortizol gibi vücuttan bulunan birçok endokrin hormonu insülin salgılanmasında antagonist görevi görmektedir. Bunların gereğinden fazla sekresyonu sonucunda feokromasitoma, akromegali, glukagonoma, Cushing sendromu gibi patolojik durumlar gelişebilir ve bunun sonusunda DM meydana gelebilir(23).

İlaç veya Kimyasal Maddeyle Alakalı Diabetes Mellitüs:

Özellikle insüline karşı dirençli bireylerde birtakım ilaçların kullanılması sonucunda insülin direnci artabilir ya da β -hücrelerinin devamlı hasarına sebep olabilir(26). Örneğin; Vacor (fare zehri) kullanılması sonucunda pankreatik β -hücrelerini kalıcı biçimde yok olmasına sebep olabilir(23).

Enfeksiyonlar:

Bazı virüsler β -hücresinin yıkımına neden olduğu bilinmektedir. Bu virüslerin birçoğu HLA ve tip 1 Diabetes Mellitüs özelliklerinin izlendiği immün sistem bulguları mevcut olmasına rağmen, konjenital rubella görülen vakalarda diabetes mellitüs ortaya çıkabilir. Koksaksivirüs B, adenovirüs, kabakulak ve sitomegalovirüs virüsleri β -hücre yıkımına sebebiyet vererek diabetes mellitüs'a neden olabileceği bilinmektedir(27,28).

Son zamanlarda dünyada diabetes mellitüs prevalansında istenilmeyen düzeyde artma meydana geldiği gözlenmiştir. Gelecekte de diabetes mellitüs sahibi bireyde daha fazla artma görüleceği düşünülmektedir. 1976'dan 1994'e kadar ABD'de erişkin bireylerde diabetes mellitüs prevalansının %8.9'dan %12.3'e kadar çıktığı gözlemlenmiştir. Araştırma verilerine göre bu dönemde bozulmuş açlık glukozu (BAG) prevalansı %6.5'ten %9.7'ye çıkmıştır. Dünya genelinde hem Tip 1

hem de tip 2 diabetin prevalansın arttığı bilinmektedir. Fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması sebebiyle yakında tip 2 DM prevalansı hızlı bir şekilde artacağı öngörülmektedir(20,29).

Amerikan Diabet Derneği'nin verilerine ele alındığında, bütün diabetes mellitus hastalarının %5-10'u arasında tip 1 diabetes mellitus gözlenmektedir. Hastalığın görülme sıklığı puberta döneminde yükselmektedir. Puberta dönemi kızlarda 10-12 yaş iken erkeklerde 12-14 yaşları olarak bilinmektedir. Genetik olarak bireylerde geçişi ciddi olarak gözlenmektedir ve beyazlarda diğer ırklara göre görülme sıklığı daha fazladır. Hastalık kayıtlara göre 30-35/100 000 insidans oranıyla en yüksek Finlandiya'da görülmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda yüksek riskli HLA durumunun olduğu bireyler ile bu bireylerde görülen tip 1 DM oranının paralellik gösterdiği düşünülmektedir(30).

ABD'nde 1998'de toplumun yaklaşık olarak %6'sını oluşturan 16 milyon diabetik hasta mevcuttur. ABD'de her sene tahminen 800 000 yeni DM vakası görülmektedir. Bu hastaların %90'ından daha fazlası tip 2 DM hastasıdır. DM görülme sıklığı yaşlandıkça çoğalmaktadır; 20-39 yaşları arasında tahminen %1.5 iken, 75 yaş üstünde yaklaşık olarak %20'den daha fazladır. Diabet görülme oranı genellikle kadın ve erkeklerde benzer oranlardadır. Fakat 60 yaş üzerinde erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır(29,31).

2.3.3.Diabetes Mellitus'da Tanı:

Son zamanlarda DM teşhisinde epidemiyolojik ve metabolik kriterler bulunmaktadır. Yeni kriterlerin esasında iki önemli durum bulunmaktadır.

Birinci durum, açlık plazma glukozu (APG spektrumu) ve oral glukoz alınımına verilen cevaplar sağlıklı kişilerde değişmektedir. İkinci durum diabetes mellitus; farklı popülasyonlarda belli glikoz düzeylerinde spesifik durumların görüldüğü glukoz toleransının düzeyi olarak tanımlanamamaktadır(20).

Son zamanda kabul edilen diabetes mellitus tanı kriterlerine göre asemptomatik şahıslarda diabetes mellitus tanısında en uygun ve en güvenli test olarak APG düzeyinin değerlendirilmesini gösterilmektedir. Bu test değerlendirilerek glukoz toleransının sınıflandırılmasına olanak sağlamaktadır(20).

2.3.4.DM Teşhis Kriterleri:

DM teşhisi bireyler için tıbbi ve maddi açıdan önemli bir durum olarak bilinmektedir. Bundan dolayı DM teşhisi konmadan önce, teşhis kriterlerinin tam olarak bulunup bulunmadığından kesin olarak emin olmak gerekmektedir. Yeni tanı kriterlerinden APG düzeylerinin tanı kriterlerini tam olarak karşılamadığı zaman, DM tanısının geri alınmasına izin vermektedir. Eğer akut metabolik bozukluk veya belirgin düzeyde yüksek kan şekeri yoksa kesin DM teşhisi konmadan önce teşhis için uygulanan testler (tarama testleri) tekrar edilmelidir (Tablo 2)(20,23).

1.Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l).
2.Hiperglisemi semptomlarıve rastgele plazma glukozu \geq 200mg/dl (11.1 mmol/l).
3.2-saatlik plazma glukozu, oral glukoz tolerans testine göre \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

Tablo 2. DM teşhis kriterleri

2.3.5.DM'nin klinik bulgu ve belirtileri:

Tip 1 DM: Tip 1 DM'un meydana gelişi, tip 2 DM'a kıyasla genellikle ani bir şekilde ortaya çıkmaktadır. DM'un klasik bulgu ve belirtileri poliüri, polidipsi ve polifajidir, fakat tabloya farklı bulgular da eklemek mümkündür (Tablo 3). Hipergliseminin devam etmesi sonucunda ozmotik diürece ve bundan dolayı poliüriye sebep olmaktadır. Ürinyasyonun artması sonucunda glukoz, serbest su ve elektrolit kaybı meydana gelir ve polidipsi tablosu ortaya çıkar. Plazma hacminin azalması sonucunda sekonder olarak postural hipotansiyon gözlemlenebilir. Potasyum kaybı ve kas proteinlerinde katabolizma artmasıyla zayıflık/yorgunluk şeklinde belirtiler gösterebilir. Hastanın aşırı açlık hissetmesine ve sık yemek yemesine rağmen genellikle kilo kaybı meydana gelmektedir. Hiperozmolar sonucunda lens ve retina etkilenir ve görmede bozukluk meydana gelmektedir(23).

BULGU	AÇIKLAMA
Poliüri	Aşırı ürinyasyon
irritabilite	Kolay ve çabuk öfkelenme, gerginlik ve aşırı tepkisellik hali
Ağız kuruluğu semptom	Tükürük kalite ve salgı miktarındaki azalmaya bağlı gelişebilen oral

Ketoasidoz	Hiperglisemi ve metabolik asidoz ile karakterize bir metabolik anormallik
Kusma	Karnın etrafındanki kasların güçlü kasılması sonucu mide içeriğinin dışarı boşalması
Bulantı	Midede kusma isteği ile birlikte oluşan rahatsızlık
Yorgunluk	Normal aktivite sırasında ya da sonrasında tükenmişlik hissi ya da aktiviteye başlamak için yeterli enerji olmadığı hissi
Açıklanamayan kilo kaybı	Özellikle normal veya fazla yemeye karşın kilo kaybı olması
Polifaji	Aşırı açlık
Polidipsi	Aşırı susama
Görmede değişiklik	Başlangıçta özellikle bulanıklık hissi

Tablo 3. DM'un bulgu ve belirtileri

2.3.6. DM'nin Komplikasyonları:

DM'lu bireylerde aslında akut ve kronik olarak sınıflandırılacak birçok komplikasyon meydana gelmektedir (Tablo 4). Komplikasyonların fazla olması ve şiddetli olarak ortaya çıkması, özellikle teşhis öncesinde hiperglisemik durumun ne zamandır mevcut olduğu ve teşhis sonrası metabolik kontrolün düzeyine bağlı bulunmaktadır(32).

Diabetes Mellitus Komplikasyonları:

1-Akut Komplikasyonlar:

2-Kronik Komplikasyonlar: a)Vasküler: mikrovasküler ve makrovasküler

b) Nonvasküler

Tablo 4. DM komplikasyonları

2.3.7. DM'ta Metabolik Kontrolün Değerlendirilmesi:

DM'lu bireylerde tedavinin birincil amacı hiperglisemik durumu kontrol altına almaktır. Metabolik kontroldeki iyileşme sağlanması ile DM erken dönemde meydana gelen komplikasyonlarının büyük oranda önlenmesi ya da geciktirilebilmesi arasında kuvvetli bir durum söz konusudur, bu durum geniş kapsamlı birçok çalışma yapılarak gözler önüne serilmiştir. Glukoz kontrol düzeyini

değerlendirmek için farklı yöntemler mevcuttur, fakat hastadan hastaya değişen sistematik durumlar, yaş, bir tedavi programını takip edebilme durumu ve olası hipoglisemi mevcudiyeti de göz önünde bulundurularak güvenli bir değer aralığı belirlenmektedir. Metabolik kontrol düzeyi değerlendirilirken; evde kan glukozunun izlenmesi, idrar testi, glikozillenmiş hemoglobin (Hemoglobin A1c) ve fruktozamin testi bizim için değer taşımaktadır(33).

İdrar testi: İdrar testi, günümüzde glukoz kontrolünün değerlendirilmesi için sık kullanılmamaktadır. Özellikle glukometre kullanamayan bireyler için daha uygun olan bu yöntemin avantajı ise renal glukoz eşiğini değerlendirmemize olanak sağlamasıdır(34).

Hemoglobin A1c (HbA1c): DM teşhisi konan bireylerde, HbA1c testi ile hastanın genel glisemik kontrol düzeyi değerlendirilmektedir. HbA1c analizi için altın standart kabul edilen bir yöntem olmadığı ve birçok ülkede testin yapılabileceği koşullar bulunmadığı için, tanı yöntemi olarak önerilmemektedir. Glikohemoglobin, eritrositlerde glukoz ve oksijen taşıyan hemoglobin proteini arasındaki non-enzimatik reaksiyonun ürünüdür. Glukozun hemoglobine bağlanması oldukça stabildir; dolayısıyla, hemoglobin eritrositin yaşamı süresince (yaklaşık 123 ± 23 gün) glikasyona uğramış durumda kalmaktadır(35). HbA1c testi, glikohemoglobin seviyelerini ölçmek ve son 30-90 günlük süreç için ortalama kan glukoz düzeyini değerlendirmek için kullanılır fakat plazma glukoz seviyelerindeki kısa süreli dalgalanmaları açıklamaz. Daha yüksek ortalamaya sahip kan glukoz değerleri, daha yüksek HbA1c değerleri olarak yansımaktadır (Tablo 5). Normal HbA1c düzeyi $<6\%$ 'dır (Tablo 6). HbA1c düzeyleri, DM komplikasyonlarının gelişimiyle korelasyon göstermektedir(36).

HbA1c (%)	Ortalama Plazma Glukozu (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310

12 345

Tablo 5. HbA1C testi ile plazma glukoz düzeylerinin korelasyon

HbA1c (%)	Yorumu
<6	Normal değer
<7	Diyet, egzersiz ve medikasyon desteği ile glukoz düzeylerinin kontrolü ve HbA1c<7 amaçlanır
>8	Tıbbi müdahale ile glisemik kontrolün iyileştirilmesi amaçlanır

Tablo 6. HbA1C değer aralıkları ve öneriler

2.4.Periodontal hastalıklar ve diabet arasındaki mekanizmalar:

Yıllardır yapılan araştırmalarda diabetin periodonsiyumu nasıl etkilediğiyle alakalı birtakım mekanizmalar geliştirilmiştir. Bu mekanizmaların birçoğunda diabetin yaygın olan klasik komplikasyonlarının payı bulunmaktadır. Örneğin: Retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalıklar ve yara iyileşmesindeki gecikme. Araştırmacılar ilk önce diabetli veya diabetli olmayan hastaların subgingival mikroflorasındaki var olan farklılıklara odaklanmışlardır, çünkü periodontal hastalıklar bulaşıcı hastalıklardır. Bazı ilk çalışmalarda diabetli hastaların periodontal ceplerinde ciddi bakteriler yüksek oranda rapor edilmesine rağmen, daha sonraki çalışmalarda diabetli ve diabetli olmayan hastaların periodontal olarak hastalıklı alanlarında bakteriyel farkın çok az olduğu görülmüş. Diabetli ve diabetli olmayan bireylerde periodontitis ile alakalı patojenlerin büyük oranda farklılık göstermemesinden dolayı, araştırmacılar diabetli ve diabetli olmayan bireyler arasında immunoinflamatuar cevapta potansiyel farklılıklara dikkat etmiş ve odaklanmışlardır(37).

Hücre fonsiyonları: Hücre fonsiyonları immun cevapla alakalıdır. Bu cevapta nötrofiller, monositler ve makrofajlar bulunmaktadır. Diabetli birçok insanda immun cevapta değişiklik olmaktadır. Nötrofillerin adezyonu, kemotaksisi ve fagositoz özellikleri bozulmuştur. Bu hücreler öncelikle konak savunmasıyla bağlantılıdır ve bu fonsiyonların inhibe olması periodontal cepte bulunan bakterilerin yıkımını engelleyebilir, bu yüzden periodontal yıkım artar(37).

Diabetli bireylerde immünoinflamatuvar cevaplar düzenli değildir. Örneğin: Makrofaj ve monositler sık sık periodontal patojenlere karşı cevaplarda tumor necrosis factor α (TNF- α) gibi mediatörler ve sitokinlerin üretiminin arttığı görülmüştür. Bu patojenler konak dokularında yıkımı artırabilir. Kanda ve gingival servikular sıvıda TNF- α seviyesinde artış tespit edildiğinde, hem lokal hem de sistemik olarak immün sistem hücrelerinde aşırı cevaplar oluşmaktadır. Glisemik kontrol bu cevabın değerlendirilmesinde önemli olabilir(37).

Engbretson ve ark. diabetli ve periodontitisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, HbA1c seviyesi 8 veya daha düşük olan hastalara karşı HbA1c seviyesi 8 den daha yüksek olanlarda interleukin 1 β (IL-1 β)'in servikular sıvıdaki seviyesinin 2 kat daha fazla olduğunu bulmuşlar(38).

2.5.Diabetli hastalarda yara iyileşmesinde gecikme:

Yara iyileşmesinde gecikme diabetli hastalarda yaygın bir problemdir. Periodonsiyumun öncelikli reparatif hücresi olan fibroblastlar, yüksek glikoz etkisinde tam olarak fonksiyonunu yerine getiremezler. Ayrıca bu fibroblastlar tarafından üretilen kollajende matrix metalloproteinaz enzimi tarafından hızlı bir şekilde degenerasyon görülür ki matrix metalloproteinaz enzimi diabetli bireylerde yüksektir. Bu yüzden periodontal yara iyileşmesinde kronik mikrobiyal etkinin hiperglisemi ile birlikte görülmesi sonucunda ataşman kaybında ve kemik kaybında artma meydana gelebilir. Diabetik komplikasyonların karakteristik özelliklerinden biri de mikro vasküler sağlamlıkta meydana gelen değişmedir. Bu durum organlarda zararlara neden olmaktadır. Örnek olarak retinopati ve nefropati verilebilir(37).

Özellikle kötü glisemik kontrolü olan diabetik bireylerde irreversible glicated protein seviyesinde artış meydana gelir; bu duruma advanced glycation end products (AGEs) sebep olmaktadır. Bu hastalarda periodonsiyumda da bu durum gerçekleşir(39).

AGEs diabetik hastalarda görülen çok sayıda komplikasyondan sorumludur, çünkü onlar ekstraselüler matrikste komponentlerinde ve hücrelerdeki değişikliklerin kanıtı olarak gösterilir. Bu değişiklikler kapiller büyüme ve damar proliferasyonunu, anormal endotelial hücre fonksiyonunu da içermektedir. Bu durum bazı diabetik hastaların periodonsiyumunda da meydana gelmektedir(37).

Diabetli hastalarda AGEs miktarında periodontal patojenlere bağı olarak immünoinflamatuvar cevap seviyesinde artış meydana gelir, çünkü makrofaj ve monosit gibi inflamasyon hücrelerinde AGEs ile alakalı reseptörler bulunmaktadır. AGEs ve reseptörleri ile olan etkileşim sonucunda inflamasyon hücrelerinde ve proinflamatuvar sitokinlerde artışa sebep olmaktadır(örneğin: IL-1 β ve TNF- α). Bu etkileşim sonucunda diabetli olan hastalarda diabetli olmayan hastalara oranla gingival servikular sıvıda IL-1 β ve TNF- α seviyesinde yükselme meydana geldiği görülmüştür. Diabetli bireylerde yapılan birçok çalışma gibi bu durum da periodontal hastalıkların prevalansı ile ilgili bize çok ciddi artış olduğunu söyleyebilir(37).

Periodontal hastalıklar ile ilgili mekanizmalar son zamanlarda bize gösterdi ki; diabetik durumu etkileyebilir. Hem diabet hem de periodontal hastalık büyük inflamatuvar komponentlere sahiptir. Sistemik bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sistemik inflamasyonun artmasına neden olabilir. Bu durum glisemik kontrolü zor olan hastalarda insülin direncine sebep olabilir. Periodontal hastalıklar da potansiyel olarak insülin direncini şiddetlendirebilir. Periodontal tedavi kötü glisemik kontrol azaltabilir ve inflamasyonun azalması sonucu insülin direnci gelişme olasılığını düşürür(37).

2.5.1.Proinflamatuvar sitokinler:

İnflamatuvar periodontal hastalığı olan hastalar genellikle serum proinflamatuvar sitokin seviyesinde artışa sahiptirler(37).

Diabetli hastalarda, hiperinflamatuvar immün hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretim artışını şiddetlendirebilir. Bu potansiyel olarak insülin direncinde artışa sebep olur ve diabet hastalarında diabetin kontrolü için durumu daha da kötüleştirir(40).

Bu durum periodontitisli diabet hastalarında periodontitis olmayan diabet hastalarına göre kötü glisemik kontrol oranının daha yüksek olmasını bize açıklamaktadır. Bazı diabetik hastalarda periodontal tedaviden sonra glisemik kontrolün düzeldiği görülmüştür(37).

Diabetli ve periodontitisli hastalarda periodontal tedavi sonucu TNF- α serum seviyesinde önemli derecede azalma meydana gelmektedir. Buna HbA1c değerlerinin (yüzde 8.0'den 7.1'e) önemli düşüş eşlik etmektedir. HbA1c değeri

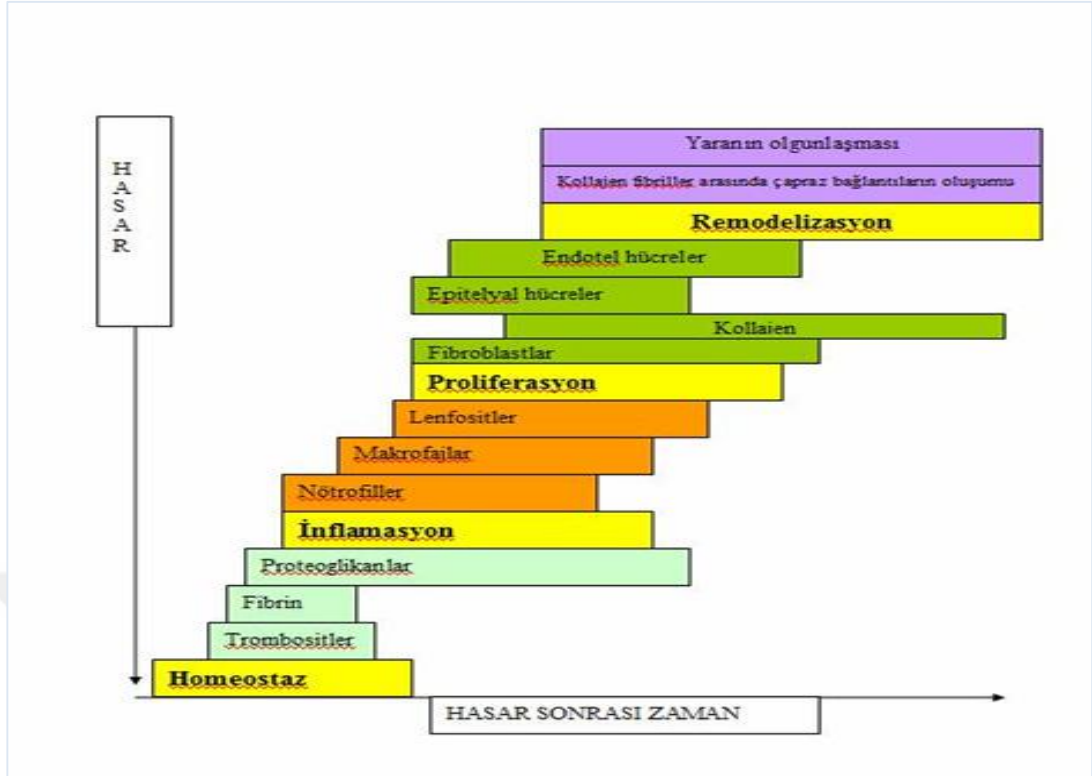
serum TNF- α seviyesiyle güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Periodontal inflamasyondaki azalma serumda bulunan inflamatuvar mediatörlerde azalmaya yardımcı olabilir. Bu durum insülin direnciyle yakından alakalıdır ve bu yüzden glisemik kontrolde iyileşme meydana gelir(41).

2.6.Yara iyileşmesi:

Kronik yaralardan genellikle çok sayıda hasta müzdarip olmaktadır ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Dünyada insanların tahminen 6 milyon kadarı kronikleşmiş yaralardan etkilendiği ve müzdarip olduğu düşünülmektedir(42,43).

Yara: Dokunun bir etken karşısında anatomik yapısını ya da fonksiyonları kaybetmesi olarak bilinmektedir. Kaza veya herhangi bir dış ve iç etkenden dolayı başlayan, sistematik, hücrel ve biyokimyasal mekanizmaların dokuyu yenilemesiyle sonuçlanan olaylar kümesidir. Yara iyileşmesinde ana prensip dokuda meydana gelen hasarı düzeltmek daha sonra dokuda yeteri kadar perfüzyonu ve oksijenleşmesine olanak sağlamak ve dokuda idameyi sağlayan beslenme ve nemlenmesine olanak sağlamaktır. Yara sınıflandırılması ilk olarak: Akut ve kronik yaralar olarak sınıflandırılır. Daha sonra da: Açık ve kapalı yaralar olarak sınıflandırılmaktadır. Açık yaralarda deri altında bulunan dokular açıkta bulunmaktadır ve deri altında bulunan dokular havayla temas halindedir. Bu durum yarada istenilmeyen bir durumdur ve yara iyileşmesinde olumsuz sonuçlara neden olabilir. Eğer deri altında bulunan dokuların havayla teması kesilmez ise dokuda enfeksiyon, kuruluk, protein, eritrosit ve immün maddelerde kayıplar nedeniyle yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir(44).

Bizim yarada rastladığımız komplikasyonlar genellikle yara alanında fiziksel olan hasarlar, kanamalar, duylarda ve fonksiyonlarda kayıplar, yaradaki kızarıklık, ağrı, şiddetli zonklama, yara bölgesindeki dokularda büzülme ve akıntı olmasıdır. Yaralar fiziksel ya da kimyasal yanıklar, basınçlar, hayvanlardan kaynaklı ısırıklar yada sokmalar, ilaçlarda kaynaklı olumsuzluklar ya da besin yetersizliği sonucu meydana gelebilir(45).



Şekil 1. Yara iyileşme evreleri.

2.6.1.Yara evreleri:

Yaranın iyileşmesinde hücrelerarası ve hücreyle matriks arasındaki metabolik olayları kapsayan 0-3 gün arasında inflamasyon, 3-12 gün arasında hücre proliferasyonu, 3-6 ay'ları kapsayan remodelizasyon evrelerini içermektedir. Yara iyileşme evreleri şekil 1' de gösterilmiştir(42).

Yaranın iyileşme sürecinde meydana gelen olaylar 4 temel süreçten oluşmaktadır. Bunlar; inflamasyon evresi, yara kontraksiyonu evresi, epitelizasyon evresi ve granülasyon doku oluşumu evresidir(42).

2.6.1.1. Hemostaz ve inflamatuvar faz:

Bu dönemde trombositler, granülositler ve makrofajlar yoğun olarak bulunmaktadır. Bu dönem yara meydana geldiği andan itibaren başlar, daha sonra hemostaz sağlanır ve enflamasyonda görevli olan metabolitler birikir(46).

Normalde, bir doku tarafından travmalara karşı verilen akut yanıt enflamasyon denmektedir. Yaralanan bölgelerde bulunan damarlarda kanamalar meydana gelir ve hemostatik dönem başlamış olur. Daha sonra pıhtı sayesinde

kanama durdurulmuş olur. Travmalardan sonra yaralanmış olan damarlardan trombositler endotelin altında bulunan kollejenler ile temasa geçer ve bunun sonucundan kümeleşmeler başlar. Daha sonra pıhtılaşmayı gerçekleştiren mekanizma harekete geçer. Trombositlerin kollejenlerle etkileşimi ve daha önce ortamda bulunan trombin ve fibronektin sayesinde trombositler alfa granülleri tarafından sitokinler ve büyüme faktörlerinin sekresyonuna sebep olur(46).

Trombositlerden serotonin, fibrinonektin, platelet activating faktör (PAF), transformik growth faktör-b (TGF-b) ve platelet derive growth faktör (PDGF) salgılanmaktadır. Trombositler tarafından sitokinler, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör a(TNFa) salgılanır. Yara oluşuktan sonra 5-10 dakika süreyle geçici bir vazokontrüksiyon meydana gelir. Pıhtı sayesinde kanama durduktan sonra endotelial hücreler tarafından sekresyonu yapılan histamin, Prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin, endotelial büyüme faktörleri sayesinde damarlarda geçirgenlik artışı olur ve vazodilatasyon meydana gelir(46).

Yara iyileşmesinde hemostatik ajanların çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır.

1) Fibrin ve fibronektin: Kogülasyon, kemotaksis ve hücre göçünde görevi bulunmaktadır.

2)Faktör XIII: Kemotaksis ve hücrelerin yapışmasında görevi bulunmaktadır.

3) Kompleman: Antimikrobiyal etki ve kemotaksiste sorumludur(46).

Ayrıca yara iyileşmesinde trombosit kaynaklı faktörlerinde çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır:

1) Sitokinler growth faktörler: bunlar kemotaksis, metagenez ve fibroplazide görevlidir.

2) Fibrinonektin: Matriks oluşumu, vazokontrüksiyon ve kemotaksiste görevlidir.

3)Tromboksan A2: Trombosit agregasyonu, vazokontrüksiyon ve kemotaksiste görevlidir.

4) Trombosit faktör 4 (PF4): Fibroblast kemotaksisinde görevlidir.

5) Serotonin: Damar geçirgenliğinde artış ve nötrofil kemotaksisinde görevlidir.

İnflamasyonda, yara alanına ilk olarak nötrofil hücreleri gelmektedir. İnflamasyon fazında damar geçirgenliğinde artma meydana gelmektedir.

Kompleman faktörlerden olan, IL-1, TNF- a, TNF-b, PF- 4 faktörler nötrofillerin kemotaksisinin gerçekleşmesi için indüktif etki yaparlar. Yara oluştuktan 6 saat sonrasında yara alanında görülmektedirler. Daha sonraki 3 gün yara bölgesinde yoğun olarak bulunmaktadır. Nötrofillerin yara alanındaki vazifesi, yarada bulunan yabancı maddeler ve bakteri fagositozunu gerçekleştirirler ve proteaz sekresyonu sayesinde yara bölgesinde bulunan hücre artıklarını temizlerler. Nötrofiller daha sonra makrofajlar tarafından yok edilirler. Nötrofiller en fazla sayıya 1-2. Günlerde ulaşırken, 2. ve 3. günlerde sayıları azalır(46).

Sistemik olarak bulunan monositler ve ortamdaki dokularda bulunan mononükleer hücre tarafından fagositoz yapabilen hücelere makrofaj diyoruz. Makrofajlar yara oluştuktan 2. ve 3. günlerde yarada görülür. Makrofajların tek görevi fagositoz yapmak değildir, aynı zamanda farklı sitokinler, büyüme faktörlerini ve nitrik oksitlerin sentezini de yapmaktadırlar. Hipoksili durumlarda nitrik oksit miktarı artar. Fibroblastlar, monositler ve lenfositler nitrik oksitlerin miktarını artırmaktadırlar. Eğer nitrik oksitlerin sentezi sekteye uğrarsa, yara iyileşme sürecinde aksaklıklar meydana gelir. Makrofajların faaliyete geçmesiyle lenfositler de göreve başlar ve daha sonra interferon (IFN), interlökin-1 (IL-1) gibi lenfokinler de salgılanır. İnflamatuvar döneminde yara genelde gerilme kuvvetlerine karşı dayanıksızdır(46).

Makrofajların yarada fonksiyonları ve etkileme biçimleri:

- 1) Oksijen radikalleri, $-H_2O_2$, $-O_2$, $-OH$, Nitrik oksitler sayesinde fagositozik ve antimikrobiyal etki
- 2) Fagositoz, Enzimler, kollejenaz, elastaz sayesinde yara debridman etkisi
- 3) Growth faktör, TGF-b, EGF, PDGF, Sitokinler, TNFa, IL-1, INF, Enzimler, kollejenaz, arjinaz, Prostaglandinler, PGE2 sayesinde matriks sentezi
- 4) Growth faktör, PDGF, TGFb, EGF, IGF, Sitokinler, TNF-a, IL-1, IL-6, Fibrinonektin sayesinde hücrelerin aktivasyonları
- 5) Growth faktör, bFGF, VEGF, Sitokinler, TNF-a sayesinde anjiogenezis gerçekleşir(46).

2.6.1.2 Proliferatif faz:

Fibroblast, epitelyal ve endotelyal hücrelerin yoğun olarak bulunduğu evredir. Yaranın gerilme direncinde artış meydana gelmiştir. Çevredeki dokulardan yara alanına fibroblastlar gelirken, yaranın yan bölgelerinde bulunan dokulardan ve yeni meydana gelen kapillerden endotelyal hücreler gelmektedir. Trombositler ve makrofajların aktive ettiği sitokinler ve büyüme faktörlerinin sayesinde fibroblastlar ve endotel hücrelerinin proliferasyonu gerçekleşir. Fibroblast aktivasyonundan PDGF ve EGF sorumludur. Epitelyal hücreler dokuda kayıp meydana geldiği zaman dokunun su kaybının ve enfeksiyon riskinin eliminasyonundan sorumludur. Yara oluşumundan sonra birkaç gün içinde yaranın kenarında bulunan ya da sağlam dokudan epitel hücreleri yaraya proliferasyon gerçekleştirir. Yara yeni kapiller oluşmasıyla pembe veya kırmızı-mor bir hal alır. Kapillerin oluşmasıyla vaskülarizasyon meydana gelir ve bu sayede yara bölgesinde kalıcı bir dokunun meydana gelmesi sağlanır. Kalıcı dokunun temel yapısı kollajendir. Derinin, kemiğin ve bütün dokuların yapısını meydana getiren ana madde kolajendir. Hidroksiprolin ve hidroksilizin hidroksilasyona uğrayarak kollajeni oluşturur. Hidroksilasyon ve kollejenlerin birbirleriyle olan bağlarının sağlam olması için c vitaminine ihtiyaç vardır. Kollajenlerin aralarındaki bağlar ve moleküllerinin içindeki bağlar sayesinde dokuda yara gerilme direnci artmaktadır. Vücudumuzda 19 tip kollajen tipi bulunmaktadır. Yaralarda ise tip I kollajen bulunur; ayrıca skar dokusunda tip IV kollajen bulunmaktadır(46).

2.6.1.3. Matürasyon ve Rejenerasyon Fazı:

Proliferasyon ve neovaskülarizasyon safhalarının sonunda rejenerasyon fazı başlamaktadır. Yaranın iyileşme evrelerinden inflamasyonun ve proliferatif evrelerin birbirleriyle olan sıkı ilişkisi, proliferatif ve rejenerasyon evresi içinde geçerlidir. Bu fazlardaki birçok olay birbirleriyle yakın ilişki içerisindedir. Proliferatif evrede bulunan kollajenlerin yapısal olarak bir denge oluşturdukları sürece rejenerasyon fazı denir. Bu fazda yüksek hücresel ve vaskülaritesel durum daha düşük hücre ve damarsal yapı olan skar dokusuna yerini bırakır. Artık fibroblast ve makrofaj bulunmaz. Yara oluşumundan 2. ve 3. haftalardan sonra kollajen en pik seviyeye ulaşmaktadır. Rejenerasyon döneminde kollajen yapım-yıkımı arasında denge söz

konusudur. Yaranın maturasyon süreci boyunca yapım ve yıkım olayları sürekli devam eder. Fibroblast ve kapiller sayısında azalma meydana gelir. Yaranın renginde soluklaşma meydana gelir. Kollajen fibrilleri organize fibriller ile yer değiştirir ve bu sayede daha çok moleküller arası bant bulunan fibrillerin sayısının artmasıyla gerilme kuvveti artar. Gerilme direnci kolajen fibril kalınlığının artmasıyla artar; fakat epiderm eski durumuna gelemmez. Yaralanmadan sonra skarın gerilme kuvveti epiderminin yaralanmadan önceki durumunun en fazla %80'ine gelebilir, daha fazla artamaz(46).

Yara iyileşmesindeki yararlı olan bitkiler ve ürünleri:

Antioksidan özelliğe sahip olan bileşikler hem yara iyileşmesini hem de oksidatif zararı engellemektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO)'e göre dünyada kronik ve akut yaralarda birçok bitkisel ürün kullanılmaktadır(42,47).

Yara iyileşmesinin evreleri olan koagülasyon, inflamasyon, kollagen yapımı ve epitel oluşumu safhalarında etkili bitkiler tıbbi olarak literatürlerde bulunmaktadır. Ajuga bitkisi İsrailde bulunmakta ve hipoglisemik, antibakteriyel etkileri gözlenmektedir. Ayrıca inula da birçok ülkede yara iyileşmesi sürecinde antifungal ve antiinflamatuvar bir bileşik olarak kullanılır(42,48).

Ilıman iklimlerde yetişen ve tropik bir bitki olan Aloe vera çok eskiden beri yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Aloe Vera'nın birçok formu bulunmaktadır. Genellikle 1. Ve 2. derece yanıklarda iyileşmeyi ve epitelin tekrardan oluşumunu hızlandırdığı bilinmektedir. Ayrıca jel formu vaskülarizasyona katkı sağlamaktadır. A. Veranın içeriğinde Acemanan (mannoz 6-fosfat) bulunmaktadır. Bu sayede fibroblastları uyararak kollagen sentezini ve epitelizasyonu artırır, anti-inflamatuvar, anti mikrobiyal ve nemlendirici görevi de görmektedir. Bu bitkinin yapılan araştırmalarda herhangi bir yan etkisine rastlanmamıştır(42,49).

Aloe Vera'nın süperoksit dismutaz (SOD) enziminin faaliyetini artırarak, malondialdehit (MDA) düzeylerini azalttığı araştırmalarda gösterilmiştir(37,50).

Hypericum Empetrifolium bitkisinin fitokimyasal olarak incelenmiş ve Türkiye'de de yaygın olarak bulunan bu türün antiinflamatuvar faaliyetlerine rastlanmıştır. Ayrıca Hypericum cinsine ait başka türlerinde antibakteriyel ve antioksidan olduğu görülmüştür. Ayrıca bu bitki topikal yıkama yoluyla antihelmintik ve diüretik etki göstermektedir(42,51).

Terminalia Arjuna bitkisi ratlarda gastrik ülser yapılarak uygulanmış ve sonuçta ülser yaralarının iyileşmesinde olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bu bitki gastrik sistemde koruyucu görev yapmaktadır ve bunu serbest radikallerin süpürülmesi sayesinde gerçekleştirmektedir(42,52).

Butea Monosperma bitkisinin ekstratı atlarda uygulama sonucunda yarada sadece hücrel proliferasyon ve kollajen sentezinin yanında DNA, total protein ve total kollajeninde arttığı görülmüştür. Histopatolojik olarak incelenmiş ve sonuçta epitelin oluşumu ve yaranın kapanmasında olumlu etkisi görülmüştür(42,53).

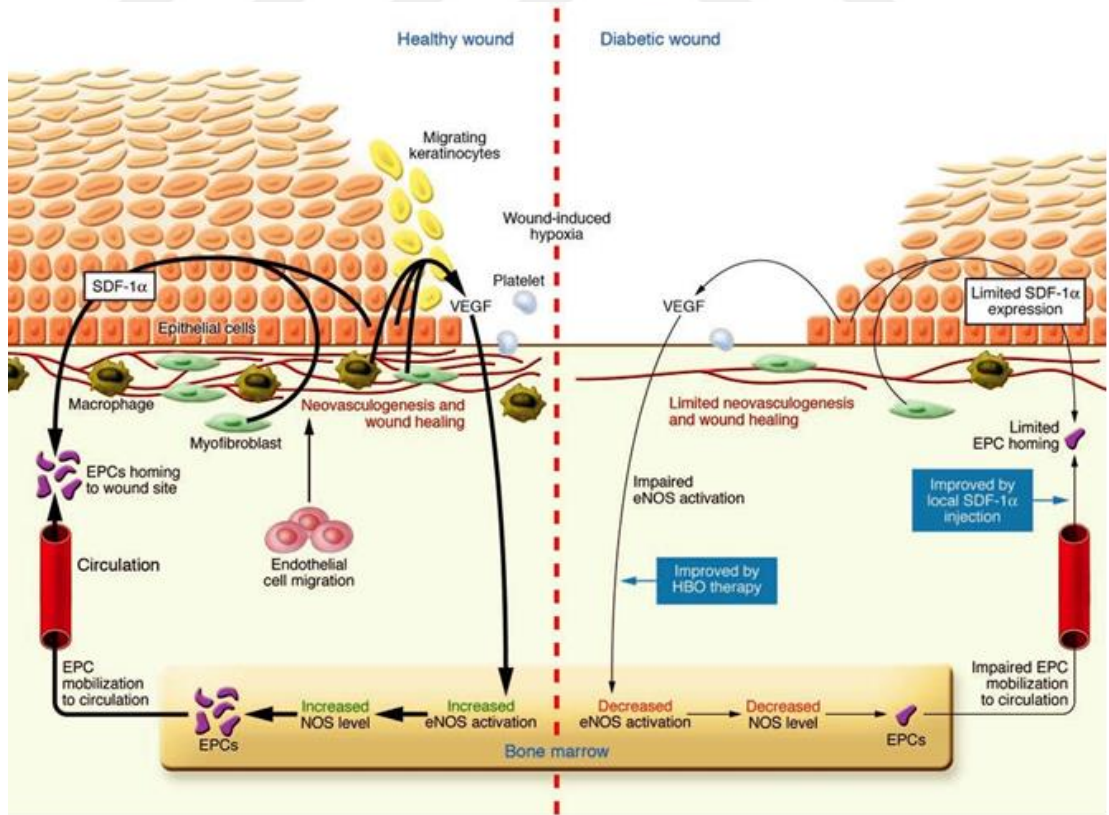
Onosma (emzik otu): Türkiye’de yaranın iyileşmesi ve yanıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu bitkilerin köklerinden hekzan diklorometan ile elde edilen ekstraktın insan embriyosundaki amniyon kılıfı fibroblastların büyümesini uyarıp uyardığını araştırmışlardır. Bitki köklerinde mevcut olan Shikanin Derivat’ının yara iyileşmesinde etkili olabileceği bulunmuştur(42,54).

Yara iyileşmesi biyokimyasal ve fizyolojik fenomenleri içeren, doku restorasyonunu garanti altına alabilmek için birbiriyle uyumlu bir şekilde çalışan dinamik bir süreçtir. Yara iyileşmesi sürecini tetikleyen ana hücreler makrofaj hücreleri olup bu hücreler yabancı cisimcikleri uzaklaştırır ve granüler doku gelişimine engel olurlar. Ardından fibroblastlar ve endotelyal hücreler yara bölgesine göç eder ve doku geçirgenliği ile kollagen liflerinin üretimini artırırlar. Bu aşamada fibroblast proliferasyonu ve dolayısıyla kollagen sentezi olur. Yara izi oluşum süreci yeni damarların meydana gelmesi ve yara kontraksiyonu ile devam eder. Neovasküler doku ve makrofaj hücreleri enzimler, oksijen ve vitaminler gibi kimyasal medyatörleri kaliteli fibroblast ve kollagen sentezi oluşturmak üzere dokulara taşırlar. Bitkisel ekstraktlar yüzyıllardır yara iyileşmesinde kullanılmakta olup, günümüzde de bu durum geçerliliğini korumaktadır. Dolayısıyla, yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkileri ve biyolojik aktivitelerini bilmek faydalı olacaktır(42).

2.7.Diabet ve Yara İyileşmesi:

Diabetli hastalarda yaygın olarak nöropati görülebilir. Enfeksiyonla savaşma kabiliyeti bozulduğunda hastalar büyük oranda yeterli bir inflamatuvar cevap oluşturamaz(55).

Diabetli bireylerde yara iyileşme savunmasını etkileyen bilinen 100'den fazla fizyolojik faktör bulunmaktadır. Bunlar; growth factor üretiminde bozulma veya azalma , angiogenik cevap , makrofaj fonksiyonları, kollajen birikimi, epidermal bariyer fonksiyonları, granülasyon dokusunun miktarı, keratinosit ve fibroblastların migrasyon ve proliferasyonu, epidermal sinirlerin sayısı, kemik iyileşmesi, Ekstraselüler Matriks (ECM) komponentlerinin arasındaki balans ve matrix metalloproteinaz (MMPs) tarafından remodelling yaralanmalara karşı hücresel olarak bir cevap oluştuğunda keratinositlerin, fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar ve trombositlerin aktivasyonu gerçekleşir. Birçok büyüme faktörü ve sitokinler bu hücreler tarafından iyileşmenin devamı için koordineli olarak salınmasına ihtiyaç vardır(55,56,57,58).



Şekil 2. Diabetli bireylere karşı sağlıklı bireylerde yara iyileşme mekanizması.

Diabetli bireylere karşı sağlıklı bireylerde yara iyileşme mekanizması. Sağlıklı insanda akut yara iyileşmesi süreci (solda) trombositler, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından salınan birçok sitokin ve kemokin formunda bulunan sinyallerin birlikte çalışmasıyla ve eşlik etmesiyle sürdürülür. Yara hipoksiden etkilendiği zaman makrofajlar, fibroblastlar ve epitelyal hücreleri tarafından VEGF salınımı yapılır, kemikte endotelial nitrik oksit sentezi (eNOS) aktivasyonuna ve fosforilasyona sebep olur. Nitrik oksit(NO) seviyesinde artış olur. Bu da kemik iliğinde Endothelial progenitor cell (EPCs) sirkülasyonunu mobilizasyonunu başlatır. Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1 α) kemokini yara bölgesine bu EPCs'nin dönüşünü gerçekleştirir. Daha sonrada neovaskülogenezis'e katılır. Gallagher ve ark. tarafından the journal of clinical investigation dergisinde yayınlanan çalışmasında gösterildi ki; bir fare de diabet yapıldı (sağda) ve görüldü ki: kemik iliğindeki eNOS fosforilasyonunda bozulma oldu. Bu durum EPCs'nin kemik iliğinden sirkülasyona katılımını direk olarak sınırlandırmış. Hatta diabetik yarada SDF-1 α salınımıyla miyofibroblast ve epitelyal hücrelerin azalması meydana gelmiş. Bu durum EPC 'nin yaraya dönüşünü engellemiş. Bu yüzden yara iyileşmesi sınırlanmış. Yara dokusunda hiperoksi saptandığında (hiperbarik oksijen tedavisiyle) birçok NOS izoformu aktive olur, NO seviyesi artar ve sirkülasyonda EPC mobilizasyonu yükseltilir. Fakat, SDF-1 α lokal olarak yönetimi, yara alanına bu hücrelerin dönüşünün başlaması için gereklidir. Bu sonuçlar gösterdi ki; SDF-1 α yönetimiyle birlikte HBO tedavisi varolan klinik protokollerle birlikte veya tek başına diabetik yara iyileşmesini hızlandırmak için potansiyel bir terepatik seçenek olabilir(55,59).

Ayrıca Human endotelial progenitor hücreler kemik iliğinde eNOS aktivasyonunu hareketlendirir. Yazarların hipotezlerine göre bu süreç diabetlilerde bozulmuştur. Bu yüzden önemli derecede bu hücrelerin yara bölgesine ulaşması engellenir. Hiperoksiya eNOS'un aktivasyonunu da stimüle ettiği de gözlemlenmiştir(55,60).

2.8.VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü):

VEGF damar endotel hücrelerinde bulunan homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörü olarak bilinmektedir. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde bulunur(61). Ayrıca 45 KD büyüklüğündedir. Senger ve ark, 1983 senesinde deride damar geçirgenliğini artıran tümör vasküler permeabilite faktörünü (VPF) tanımlamışlardır(62). Ferrara ve Henzel, 1989'da endotel hücre mitojeni olarak belirttikleri faktörü VEGF olarak adlandırmışlardır(63). DNA çalışmaları ile gerçekte bu iki faktörün de aynı olduğu belirtilmiştir(64).

2.8.1.VEGF Reseptörleri:

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde bulunmuştur. VEGF hücre dışına sekresyonu sağlanarak 3 tirozin kinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanmaktadır(65,66,67).

VEGF reseptör 1'in (VEGFR1) (Flt-1) pozitif ve negatif anjiyojenik etkisi bulunmaktadır. Endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hemopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde mevcuttur(65).

VEGFR2 (Flk-1/KDR) VEGF-A'nın mitojenik, anjiyojenik ve vasküler geçirgenlik artışı gibi fonksiyonlarında görev almaktadır. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunda görev alır(68). Endotel hücrelerinin yanı sıra hemopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncü hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde ve bazı tümör hücrelerinde (küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, nöroblastoma, meme ve mide kanserleri) mevcuttur(65).

VEGFR3, Lenfatik damarlarda anjiyojenik fonksiyonu bulunmaktadır(64).

Nörofilin-1, VEGF165'in VEGFR2'ye ilgisini ve bu faktöre bağlı kemotaksisi yükseltmektedir(67). Endotel, nöron ve tümör hücrelerinde mevcuttur(65,69).

Nörofilin-2, VEGF165 ile birlikte nörofilin-1'den farklı olarak VEGF145'i ve plasental büyüme faktörünü de bağlanmaktadır(65).

2.8.2. VEGF Gen Ailesi:

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi belirtilmiştir. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü, VEGF-E ve VEGF-F(65). Temelde anjiyenez, lenfanjiyenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin belirlenen VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri birbirinden farklı olarak bulunmaktadır. Anjiyenezle en güçlü alakası olan ve üzerinde en fazla çalışılan faktör VEGF-A'dır, anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yapılmaktadır(70). Çoğunlukla VEGF diye ifade edilen faktör gerçekte VEGF-A'dır. VEGFR1 ve VEGFR2 yoluyla etki ederken, hipoksi yoluyla aktive olan tek VEGF üyesidir.

VEGF-B, VEGFR1'e bağlanarak görev yapar. Hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde fonsiyonu bulunmaktadır. Kalp, iskelet kası ve pankreasta çok miktarda mevcuttur. Endotel hücre fonksiyonunu düzenlenmesinde görev alır(65).

VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR1 ve VEGFR2'e bağlanarak lenfanjiyenezi düzenlenmesini sağlar. VEGF-C yara iyileşmesinde fonksiyonu bulunmaktadır(70).

Plasental büyüme faktörü, VEGFR1'e bağlanır. Endotel hücrelerinde en fazla bulunan VEGF üyesidir. VEGFA'ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkisi bulunmaktadır(64,70).

VEGF-E ve VEGF-F VEGF-A'nın insanlar dışındaki canlılardaki homologları olarak bilinmektedir(71). VEGF-E yapısal olarak VEGF-A'ya benzeyen viral homologtur(65,72).

2.8.3. VEGF Salgılanması:

VEGF-A gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör-1 olarak bilinmektedir (HIF-1) (73,74). Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , keratinosit büyüme faktörü, hipofiz hormonları, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenmektedir(75).

RPE(retina pigment epiteli)'den salgılanan VEGF, RPE ve koryokapillaris arasında parakrin sinyal meydana getirerek endotelial fenestrasyonu gerçekleştirir. RPE'den VEGF-A sekresyonu engellenen farelerde koryokapillaris gelişiminde bozukluk meydana geldiği gözlemlenmiştir(76). RPE'nin koryokapillarisle komşu olan taban kısmında bulunan VEGF sekresyonu fotoreseptörlerle komşuluğu bulunan tepe kısmına göre 2-7 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu farklılık hipoksik durumlarda daha da artmaktadır(77). İleri glikasyon son ürünleri, reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'den VEGF sekresyonunu arttıran kuvvetli stimüle edicilerdir(78).

2.8.4.VEGF-A Fonksiyonları:

Yapılan birçok çalışma ile VEGF-A'nın çeşitli fonksiyonları belirlenmiştir. Bunlar:

- Vaskülojenez, anjiojenez, lenfanjiojenezini düzenlemektedir(70,64).
- Damar geçirgenliğinde artış, retinal lökostaza sebep olmaktadır(79).
- Endotel hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasında görev almaktadır. Ayrıca monositler için kemotaktik olarak görev yapmaktadır(65).
- Endotel hücrelerinde apoptozisi önleyerek hücre devamlılığının sağlanmasında görev almaktadır(66).
- Pro-inflamatuar etkisi bulunmaktadır. Ayrıca VEGF lökositlere bağlanabilir. VEGF reseptörleri, inflammatuar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir(80).

Vaskülojenez, anjiojenez:

VEGF-A vaskülojenez ve anjiojenezde görev almaktadır. Fakat embriyoda ve erişkinde VEGFA'nın rolü farklılık göstermektedir(Tablo7). Örneğin büyüyen farelerde yeni damar oluşumunda doğumdan sonra 4. haftaya kadar VEGF-A'ya ihtiyaç duymaktadırlar, fakat sonradan damarların devamlılığı için VEGF-A'ya ihtiyaçları bulunmamaktadır(81). VEGF eksikliği embriyojenez esnasında ölüme neden olurken, doğumdan sonra VEGF-A inhibisyonu mortalitede artışa neden olmaktadır(70,81). Farelerde VEGF164 ve VEGF188 yokluğu anormal pulmoner vasküler gelişmesine de sebep olan damar gelişim defektleri meydana getirmektedir(70).

Anjiogenezisi uyaran faktörler	Anjiogenezisi engelleyen moleküller
Anjiogenin	Matriks kaynaklılar
Anjiopoietin-1, Anjiopoietin-2	Arrestin
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Kallistatin ya da Kallikrein bağlayan protein (KBP)
Eritropoietin (EPO)	Endorepellin
Fibroblast büyüme faktörleri (FGF)	Endostatin
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)	Fibulin
İntegrinler	Trombospondin-1 (TSP-1)
İnterlökin-8	Trombospondin-2 (TSP-2)
Hepatosit büyüme faktörü	Tumstatin
Leptin	Büyüme faktörleri ve sitokinler
Matriks metalloproteinazlar	İnterferonlar (alfa,beta, gama)
Nitrik oksit sentetaz	İnterlökinler (IL-4, IL-12, IL-18)
Plasental büyüme faktörü (PlGF)	Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF)
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB)	Trombosit faktör-4
Pleiotrophin	Troponin 1
Doku faktörü/PAR	Diğerleri
Transforming growth faktör-a (TGF-alfa)	Anjiostatin
Tümör nekrozis faktör-a (TNF-alfa)	Antirombin
VE-kadherin	PEX
VEGF	Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)
	Prolaktin fragmanı
	T2-TrpRS
	Taurolidin
	Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP)
	Vazostatin

Tablo 7. Angiogenezisi uyaran faktörler ve engelleyen moleküller(81).

2.9.Tumor Necrosis Factor (TNF)-a–stimulated protein 6 (TSG-6):

İnflamasyon yaralanmalara, irritasyonlara ve cerrahi işlemlere karşı vücudun normal olan koruyucu cevabıdır(82). Akut enflamasyon aniden başlayan ve kısa süren inflamasyon olarak bilinir. Eğer yaralanmaya sebep olan etken tamamen elemine edilmesse, akut enflamasyon zamanla kademeli olarak kronik enflamasyona yol açabilir(82).

Akut enflamasyonun üç büyük bileşeni bulunmaktadır: Hemodinamik değişiklikler, damar geçirgenliğinde meydana gelen değişiklikler ve beyaz kan hücrelerinin konsantrasyon ve lokasyonunda meydana gelen değişiklikler(83).

Yaralanma dokuda spesifik bir cevabı tetikler ki bu da eksudatif sıvı reaksiyonunu, serum proteinlerini, lökositleri içerir. Bu olay kanın yaralanma bölgesine girişi sonucunda meydana gelir. Genellikle ağrı, ısı artışı, kızarıklık ve şişlik gibi semptomlara sebep olur(84). Yaralanmada vasküler olarak cevap neticesinde birtakım olaylar meydana gelir. Bunlar arasında polipeptit sitokinlerin salınması, periferal kan monositlerinden büyüme faktörlerinin salınması, yarada bulunan ajanların eliminasyonu ve lokalizasyonu amacıyla zarar görmüş yaralı doku komponentlerin uzaklaştırılması sağlanır. Çünkü iyileşmenin başlayabilmesi için bu olaylar gereklidir(85). Oral-fasyal hipersensivite ve enflamasyon sonucunda vücuda

yiyecek alımında azalma olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu süreçte ratlarda kilo kayıpları görülmüştür(86).

Yetişkin bireylerde kök ve pregenitör hücreler kemik iliğinden köken almaktadır. Buna mezenşimal kök hücreler ya da multipotent mezenşimal kök hücreleri öncülük etmektedir. Bu durum modern araştırmalarda geçmişten beri bilinmektedir(87). Bu çalışmalardan kaynak alınarak yara iyileşmesinin rol oynayan faktörler ile ilgili çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Bu terapötik faktörler arasında açık bir şekilde multipotent anti-inflamatory protein tumor necrosis factor(TNF)- a-stimulated gene/protein 6 (TSG-6) da bulunmaktadır(88).

TSG-6 bir hyaluronan (HA)-binding proteindir. TSG-6 inflamasyonlu dokunun yıkımında negatif regülasyonu da içermektedir(88).

TSG-6 DNA olarak TNF-a-treated human fibroblastlarından elde edilmiş ve gerçekte cDNA sarmalından izole edilmiştir(89). TNF-a ya da interleukin (IL)-1 gibi proinflamatuvar hücreler tarafından salgılanana kadar fibroblast gibi çeşitli hücreler tarafından sekresyonu gerçekleştirilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF-a ve IL-1'in algılanmasında TSG-6'nın hızlı bir biçimde upregülasyonu inflamatuvar süreçle ilişkisi bulunmaktadır(90). Romatoid artrit, osteoarthritis, sjögren sendromu, poliartritik gut ve osteomyelitis gibi durumlardan bulunan çeşitli hastalarda sinovial sıvılarında TSG-6 saptanmıştır(91).

2.10.Kafeik asit fenetil ester (CAPE):

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan propolis maddesinin aktif bileşenlerinden birisi olarak bilinmektedir. Eski yıllarda propolis halk tarafından tıbbi alanda başta antibakteriyel ve antienflamatuvar etkilerinden faydalanılarak birçok sebepten dolayı tedavi amacıyla kullanılmıştır. Tedavilerde elde edilen olumlu sonuçlardan dolayı iyileştirici rolü benimsenmiş kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır(92).

Son yıllarda artarak değişik ülkelerde sağlıklı içeceklerde ve günlük birkaç dozda alınabilecek kapsül ve tablet formlarında piyasaya sunularak kullanımı yaygınlaşmış ve geniş spektrumlu biyolojik etkileri sebebiyle halk tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarda bugüne kadar propolisin içinde 300'den daha fazla bileşen bulunmuştur(93,94). Tıp otoritelerinin

dikkatini çekmeye başlandığı yıllardan sonra yapılan birçok araştırmada propolisin aktif bileşenlerinin antimikrobik, antiinflamatuvar , immünmodülatör , antioksidan ve antiproliferatif özellikleri saptanmıştır(92,95,96,97,98).

Başlangıçta kimyasal ekstraksiyon metodlarıyla ayrıştırılarak bilimsel araştırmalarda kullanılan CAPE, 1990'lı yılların başında Sigma-Aldrich firması tarafından üretilip ticari preparat olarak piyasaya çıkartılmıştır. Bilimsel çalışmalarda kullanılan bu ürün, -20C'de dikkatle saklanması gereken bir üründür, aksi durumlarda biyolojik aktivitesinin tamamını kaybetmektedir. Molekül ağırlığı 284.31 gr/mol olan liyofilize halde bulunan bu ürünün empirik formülü C₁₇H₁₆O₄ olarak kaydedilmiştir. Etil asetat, dimetilsülfoksit (DMSO) ve etanolde bütünüyle çözünmektedir. Biyokimyasal ve fizyolojik olarak en dikkati çeken etkisi nükleer transkripsiyon faktörü NF-kappaB'nin çok spesifik bir inhibitörü olmasıdır. CAPE üzerine yapılan ilk araştırmalarda, tümör hücreleri üzerine etkiler olarak değerlendirilen sitotoksikite, transformasyon ve ekspresyon gibi durumlar araştırılırken daha sonraları apoptozis üzerine olan etkileriyle birlikte NF-kappaB üzerindeki etkilerinden dolayı inflamasyon çalışmaları üzerine yoğunlaşmıştır. Daha sonra yoğun bir şekilde hücre kültürü ve deneysel hayvan çalışmalarında CAPE'nin antioksidan etkileri başta olmak üzere bütün etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır(99).

CAPE'nin anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-kanser aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. CAPE Nuclear transcription factor nuclear factor (NF)-κB'nin spesifik inhibitörü olarak da bilinmektedir. CAPE'nin inflamasyon süresince araşidonik asit metabolizmasını lipoksigenaz yoluyla önemli derecede engellediği gözlemlenmiştir. HIV-1 integrasını ve taşıyıcı hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder, ayrıca fibroblastların taşınmasında apoptozisi indükler(100).

CAPE inflamatuvar süreçte nötrofiller tarafından meydana getirilen serbest radikalleri yakalamaktadır(101). Ayrıca hidrofolat redüktaz inhibisyonunu gerçekleştirerek ve prostoglandin sentezini engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Akut inflamasyonlu durumlarda ise lipooksigenaz ve siklooksigenaz üretimini baskılamaktadır(102). Ayrıca, trombosit agregasyonunu ve eikosanoid sentezini inhibe ederek immün sistemide düzenlemektedir. Toksik olmayan miktarda bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerini artırmaktadır(103). Bakteriyel hücre

bölünmesini inhibe eder, bakteriyel sitoplazma ve hücre duvarının yapısını bozarken bakteriyel enfeksiyon esnasında fagositleri uyarmaktadır(104).

2.11. Ankaferd Blood Stopper® (ABS):

Türk tıbbında hemostatik ajan olarak kullanılan ilk tıbbi bitki ekstresi olma özelliği taşımaktadır. ABS, bitkilerden alınan ekstraktların standardize edilerek bunlardan bir karışım elde edilmesiyle ortaya çıkmaktadır: 100 ml'lik ekstraktta 8 g *Vitis vinifera* (Asma), 7 g *Alpinia officinarum* (Havlıcan), 5 g *Thymus vulgaris* (Kekik), 7 g *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) ve 6 g *Urtica dioica* (Isırgan) içermektedir. Bu bitkisel karışım içeriğindeki her bir bitkinin damar endoteli, kan hücreleri, anjiyogenezis, hücre proliferasyonu ve çeşitli mediatörler üzerine etkisi bulunduğu çeşitli çalışmalar neticesinde kanıtlanmıştır(5).

Bitkilerin araştırılmış etkileri aşağıdaki gibidir:

Thymus vulgaris (Kekik), antioksidan özelliği ile oksidatif hasarı, lipid peroksidasyonunu ve buna bağlı ateroskleroz oluşumunu engellemektedir(105).

Glycyrrhiza glabra'nın (Meyan) köklerinden elde edilen ekstraktın *in vitro* antiangiyojenik etki gösterdiği ve VEGF oluşumunu azalttığı kanıtlanmıştır. Ayrıca, bu bitkinin antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik, antiaterosklerotik etkileri bulunduğu saptanmıştır(105).

Vitis vinifera (Asma); antiaterosklerotik ve antitümöral etkileri bulunmaktadır(105).

Alpinia officinarum'un (Havlıcan); lipopolisakkarit ile aktive edilmiş fare peritoneal makrofajında NO üretimini inhibe ettiği saptanmıştır. Bitkinin antispazmotik ve antibakteriyel özelliklerinin de bulunduğu bilinmektedir(105).

Urtica dioica (Isırgan) sıçanda endotel kaynaklı hipotansif yanıt meydana getirdiği, bunun nedeninin endotelden NO sekresyonu olması ve potasyum kanallarının açılması sonrası meydana gelen vazodilatasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir(105).

ABS içeriğindeki bu bitkiler, doku oksijenasyonunu ve fizyolojik hemostatik süreci hiçbir pıhtılaşma faktörünün etkisini bozmadan gerçekleştirmektedir(5).

2.11.1. ABS'nin Etki Mekanizması:

ABS'nin hemostatik etkisini; fibrinojen başta olmak üzere kan proteinleri ve eritrositlerin plazma ve serumda 'protein ağı' oluşturması sonucunda gerçekleştirdiği bildirilmektedir(5).

'Ankaferd Blood Stopper' kanamayı durdurucu preparatlar; plazma ve serum içinde saliseler seviyesinde kısa sürede bir yapı ağı (network) meydana getirir. Yapılan genel hemostatik ve biyokimyasal testler sonucu bu yapı ağının Ankaferd BloodStopper'in kan içinde bulunan proteinler ve aslında da fibrinojen'le kurduğu karşılıklı etkileşim ile birlikte oluştuğu ve kırmızı kürelerin vital aggregasyonunu sağladığı anlaşılmıştır. Bu süreçte doku onarımına izin verecek düzeyde kan durdurulması işlemi temel olarak protein eritrosit etkileşimi ile alakalıdır. Kan hücreleri de bu ağa eşlik etmektedirler. Ankaferd BloodStopper ağında fizyolojik hemostatik işlem doku faktörü bağlantılı kan pıhtılaşımı yapısından bağımsız olarak, bu sistemi bozmadan gerçekleşir. Bundan dolayı Ankaferd Blood Stopper hem normal hemostatik değerlere sahip bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostazi defektif olan bireylerde etkili olmaktadır. 'Ankaferd Blood Stopper' klinik kullanım için yardımcı ürün olarak mukoza çatlakları dahil yoğun dış kanamaları durdurmakta güvenle kullanılabilir. Ankaferd BloodStopper damar içine ya da kan dolaşım sistemine yerleştirilmemelidir(106).

ABS indüklü protein ağ oluşumu, kan proteinleri (eritrosit ve plateletler) ve kırmızı kan hücrelerinin fonksiyonları ile bağlantılıdır ve tüm fizyolojik hemostatik süreci etkilediği düşünülmektedir. Yapılan biyokimyasal ölçümlerde, pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. ABS uygulamasının hem normal hemostatik parametrelere sahip bireylerde hem de herhangi bir faktör eksikliği veya hemostaz yetersizliğine sebep olan dissemine intravasküler koagülasyon ve hemofili hastalarında etkili bir yöntem olabileceği gösterilmiştir(105). Ankaferd kullanımını takiben plazma fibrinojen aktivitesinde ve fibrinojen miktarında azalma, bundan dolayı trombin zamanında da uzama olduğu bildirilmiştir(5).

ABS; Türk Sağlık Bakanlığı tarafından eksternal hemorajiler ve dental kanamalarda kullanılmak üzere onaylandıktan sonra, Türkiye'deki dental

girişimlerde meydana gelebilecek aşırı kanama durumlarını engellemek ve tedavi etmek için kullanılacak protokollere eklenmiştir(105).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (DUBAP) tarafından desteklenen DİŞ.15.011 kodlu bu çalışma, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce, 18.01.2015 tarih ve 2015/17 protokol numaralı ve 9 karar nolu proje Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.1. Deneysel Model

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (DÜSAM) sağlanan, ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan 126 adet erkek wistar rat kullanılmıştır. Sağlıklı 63 rat streptozotosin (STZ) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 50 mg/kg in 0.2 ml 10 mM sitrat çözeltisi ile intraperitoneal enjeksiyon yapıldı ve bir hafta sonra ratların kan glikoz değeri ≥ 250 mg/dl ise ratlar diabetik olarak düşünüldü. Deney hayvanlarına su ve yiyeceğe serbest erişim imkanı (Ad Libitum) sağlanmış ve oda ısısı $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de sabit tutulmuştur. Deneklerin 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu altında yaşamaları sağlanmıştır.

3.2. Kullanılan Malzemeler

3.2.1. Ankaferd Blood Stopper®

Çalışmamızda deney hayvanlarının palatinal mukozasında açılan yumuşak doku defektlerinde sekonder yara iyileşmesine olan etkilerini incelemek üzere ABS (Ankaferd İlaç Kozmetik A.Ş, İstanbul, Türkiye) uygulandı (Resim 1).



Resim 1. Deneyde kullanılan ABS solüsyonu

3.2.2. Biyopsi Aleti

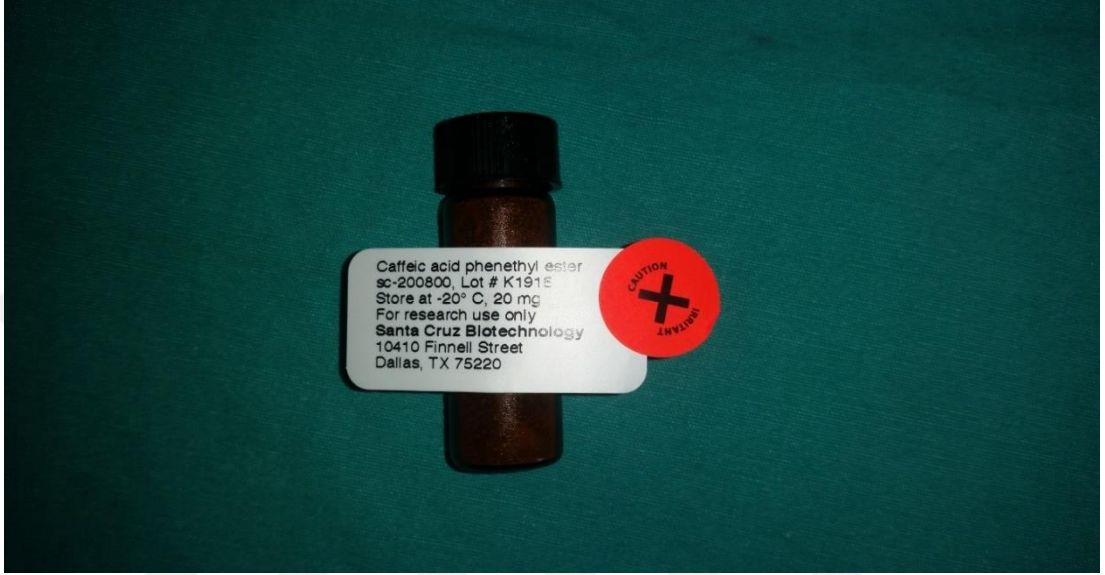
Palatal bölgede mukozal defektleri oluşturmak için kullanılan 4mm çapında biyopsi aleti 'punch'(Kai Medical Japan)kullanıldı.



Resim 2. Çalışmalarda kullanılan biyopsi aleti 'punch'

3.2.3. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

Çalışmamızda deney hayvanlarının palatinal mukozasında açılan yumuşak doku defektlerinde sekonder yara iyileşmesine olan etkilerini incelemek üzere Kafeik asit fenetil ester (CAPE) (Santa Cruz Biotechnology®, inc, ABD) uygulandı (Resim 3).



Resim 3. Deneyde kullanılan CAPE maddesi

3.2.4. Streptozosin

Çalışmamızda deney hayvanlarının diabetik hale getirmek için intraperitoneal olarak streptozocin (Sigma Aldrich, USA) kullanıldı (Resim 4).



Resim 4. Deneyde kullanılan streptozosin maddesi

3.3. Deney Grupları

Deneyimiz 21 günlük bir dönemi kapsamaktadır. Deneyimizde 126 adet hayvan kullanılmıştır. Bunların 63 tanesi rastgele seçilerek diabetik hale getirilmiştir. Deneyde iki ana grup bulunmaktadır: A)Diabetik grup B) Diabetik olmayan grup. Diabetik grupta bulunan hayvanlardan 21 tanesine topikal ABS, 21 tanesine topikal CAPE, 21 tanesine ise serum fizyolojik uygulanarak palatal defekt oluşturulmuştur. Daha sonra 7, 14 ve 21. günlerde sakrifikasyon gerçekleştirildi. Diabetik olmayan grupta bulunan hayvanlarda ise 21 tanesine topikal ABS, 21 tanesine topikal CAPE, 21 tanesine ise serum fizyolojik uygulanarak palatal defekt oluşturulmuştur. Daha sonra bunlar da 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edildi. Gruplar Tablo 8 ve Tablo 9 'da gösterilmektedir.

Diabetik Grup	ABS grubundaki hayvan sayısı	CAPE grubundaki hayvan sayısı	KONTROL grubundaki hayvan sayısı
7. GÜN	7	7	7
14. GÜN	7	7	7
21. GÜN	7	7	7

Tablo 8. Diabetik grup

Diabetik Olmayan Grup	ABS grubundaki hayvan sayısı	CAPE grubundaki hayvan sayısı	KONTROL grubundaki hayvan sayısı
7.GÜN	7	7	7
14.GÜN	7	7	7
21.GÜN	7	7	7

Tablo 9. Diabetik olmayan grup

3.4. Ratlarda Diabet Oluşturma Presödürü

Sağlıklı 63 rat streptozotosin (STZ) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 50 mg/kg in 0.2 ml 10 mM sitrat çözeltilisi ile intraperitonel enjeksiyon yapıldı ve bir hafta sonra ratlarda kan glikoz değeri ölçümü yapıldı (Optima kan şeker ölçüm cihazı, Hannover, Almanya). Kan glikoz değeri ≥ 250 mg/dl ise ratlar diabetik olarak kabul edildi (Resim 5).

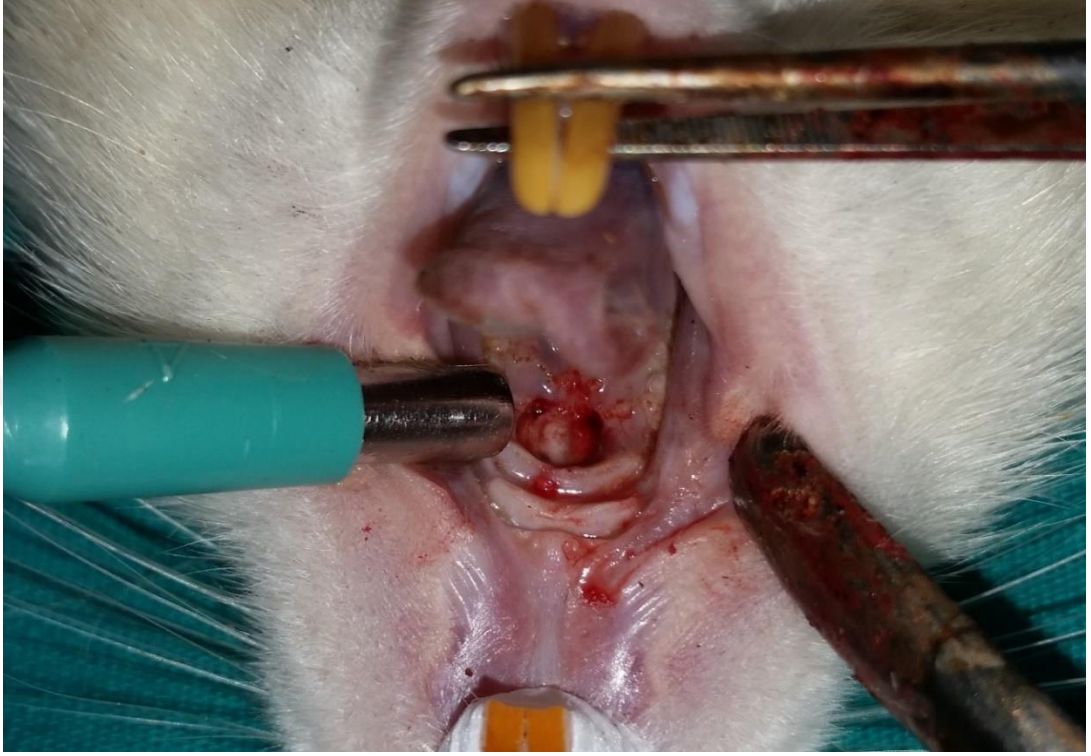


Resim 5. Diabet oluşturulan hayvanlarının kan glikoz değeri ölçümü.

3.5. Cerrahi Prosedür

Deney öncesi yaptığımız araştırmalar gözönüne alınarak oluşturulacak defekt için en uygun olan değer olarak 4mm belirlendi. Cerrahi işlem öncesi intramusküler Ketamin HCl (45 mg/kg; Alfamine %10, Alfasan, Woerden, Hollanda) ve Ksilazin HCl (2.5 mg/kg; Alfazyne %2, Alfasan, Woerden, Hollanda) uygulandı. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon kurallarına dikkate alınarak cerrahi işleme hazır hale getirilen ratların steril aletler kullanılarak palatal bölge ekarte edildi ve daha sonra molar dişleri arasında kalan damak mukozasından 4 mm'lik 'punch' biyopsi aleti kullanılarak tam kalınlıklı eksizyonel yara alanı meydana getirildi (Resim 6). Deney grubunu oluşturan ratlara insülin enjektörü yardımıyla topikal olarak 0.10 ml ABS solüsyonu, 100 mmol/kg CAPE maddesi ve kontrol grubunu oluşturan ratlara ise

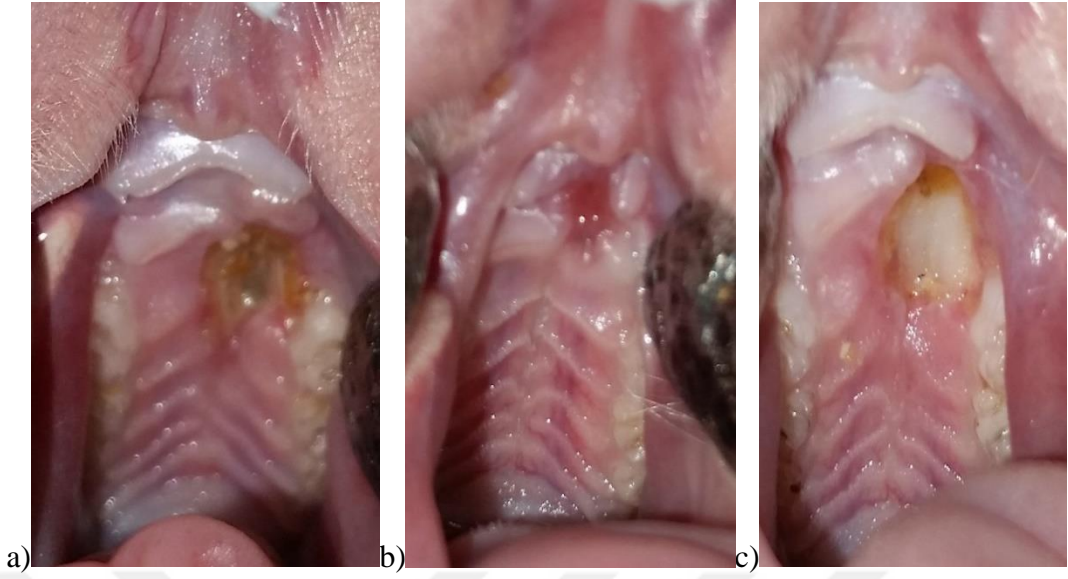
topikal olarak serum fizyolojik damlatıldı. Sadece gerekli durumda, kanama kontrolü sağlanana kadar steril tamponla baskı uygulandı.



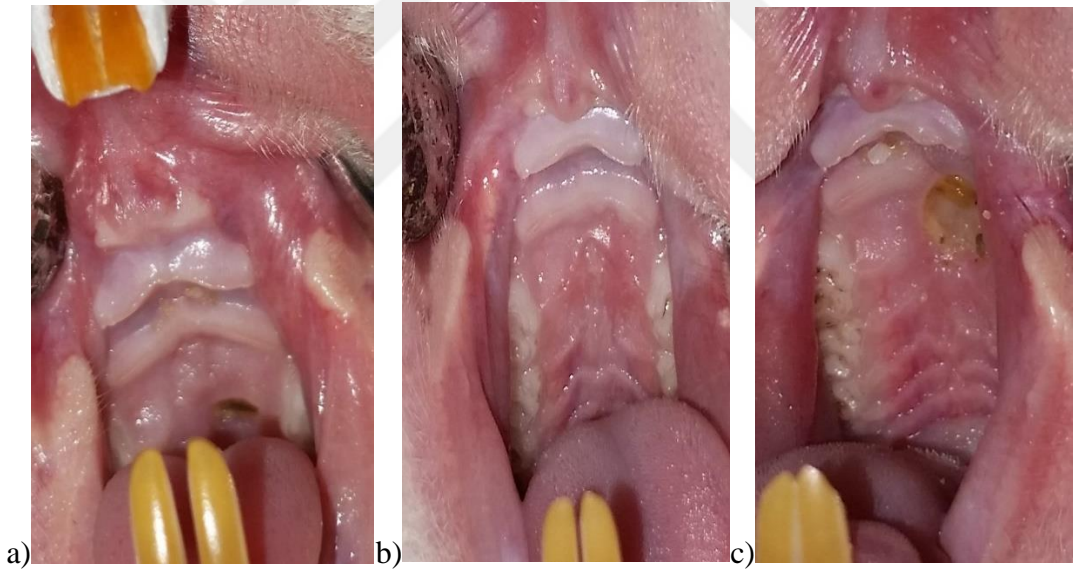
Resim 6. Palatinal mukozada oluşturulan tam kalınlıklı eksizyonel defekt

3.6. Deney ve Kontrol Gruplarından Biyopsi Alınması

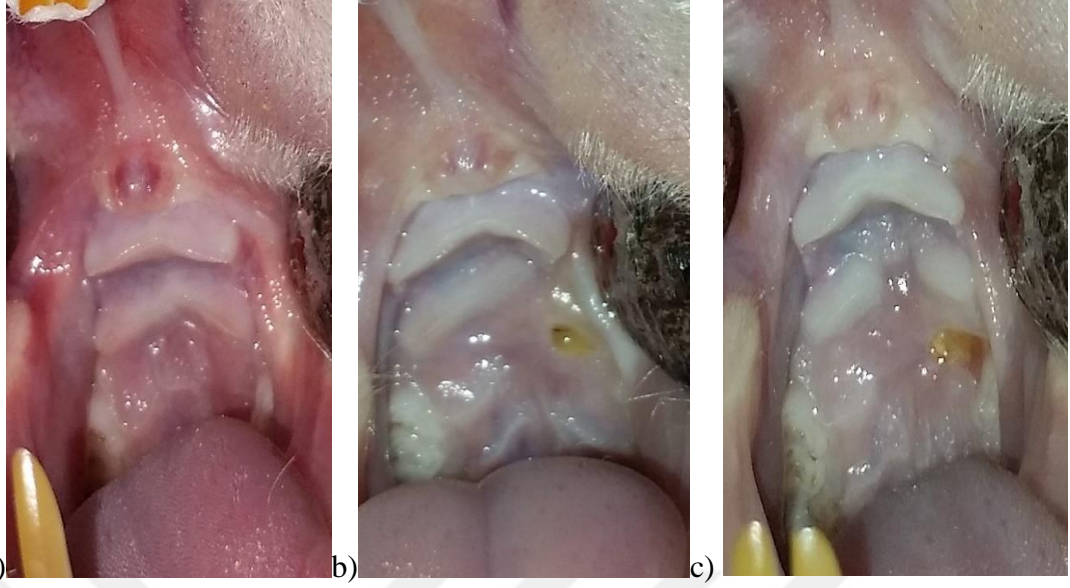
Cerrahi işlemlerden sonra yara bölgeleri sekonder iyileşmeye bırakıldı. 7,14 ve 21. günlerde her grupta bulunan 7'şer ratın hepsi sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işlemi Sodyum thiopentone Letaldoz 60mg/kg İntraperitoneal tek doz olarak verildi ve ratların ötenazi işlemi gerçekleştirildi. Ratların palatinal bölgesi yara bölgesinin çevresindeki sağlam dokuyla beraber eksizyonel olarak kesilerek çıkartıldı. Daha sonra elde edilen dokular histolojik değerlendirme için %10'luk formaldehit bulunan kaplarda muhafaza edildi. Biyokimyasal analiz için punc ile alınan dokular eppendorf tüplerinin içinde -80 derecede analiz yapılana kadar saklandı.



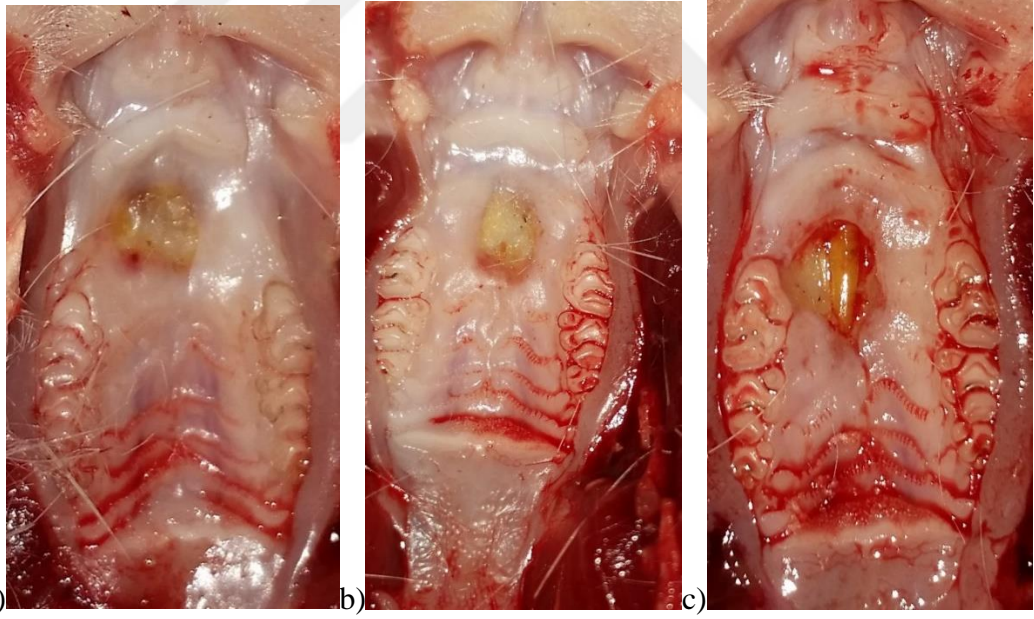
Resim 7. Diabetik olmayan grup sakrifikasyon öncesi 7. gün yara bölgesinin görünümü: a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu



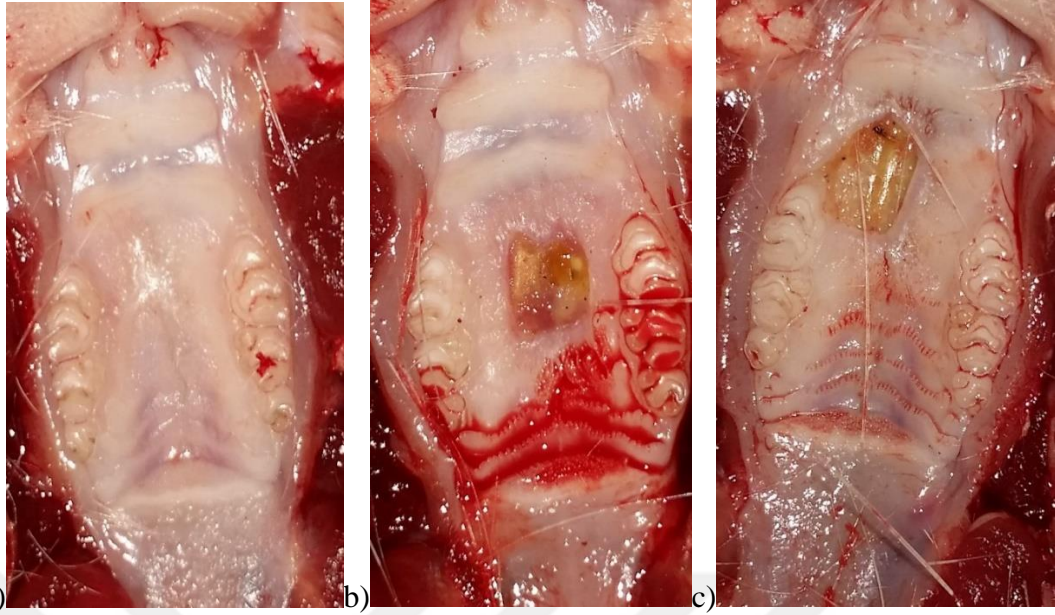
Resim 8. Diabetik olmayan grup sakrifikasyon öncesi 14. gün yara bölgesinin görünümü: a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu



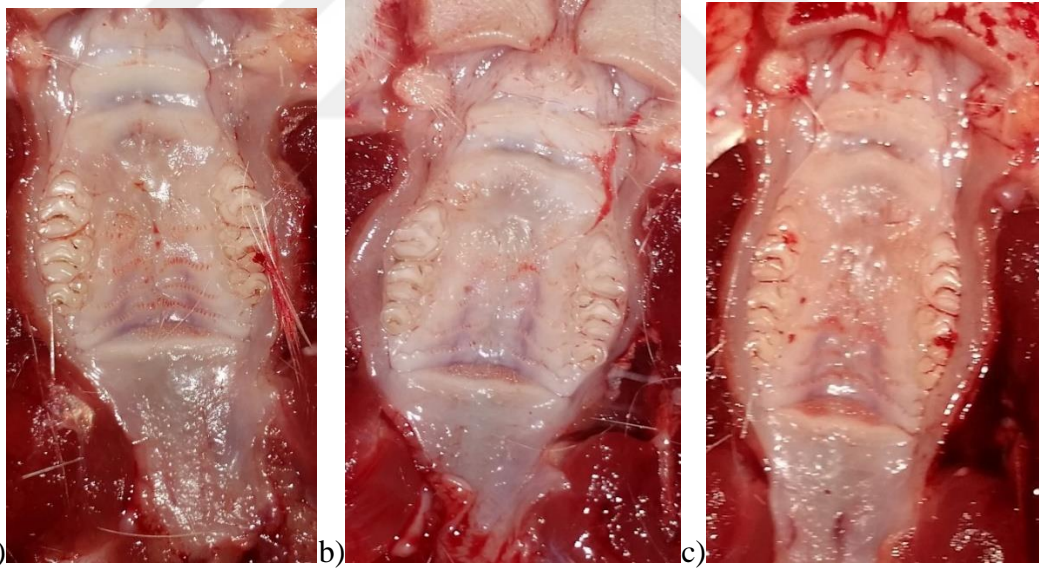
Resim 9. Diabetik olmayan grup sakrifikasyon öncesi 21. gün yara bölgesinin görünümü: a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu



Resim 10. Diabetik grup sakrifikasyon öncesi 7. gün yara bölgesinin görünümü: a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu



Resim 11. Diabetik grup sakrifikasyon öncesi 14. gün yara bölgesinin görünümü: a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu



Resim 12. Diabetik grup sakrifikasyon öncesi 21. gün yara bölgesinin görünümü: a) ABS uygulanan grup b) CAPE uygulanan grup c) Kontrol grubu

3.7. Histopatolojik Yöntem

Damak parçaları doğrudan nötral tamponlanmış formalin fiksatifinde tespit edildi. Alınan dokuların tam fiksasyonu sağlandıktan sonra 12 saat boyunca akarsu altında yıkanmaları bekletildi. Daha sonra dehidratasyon işlemi için dereceli

artan alkol serilerinde (%30, %50, %70, %80, %90, %96 ve %100) 12 şer saat bekletildi. Xylolde şeffaflaştırma işleminin ardından dokuların infiltrasyonu sağlanarak hemen ardından parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5µm'lik kesitler elde edilerek rutin boyama için Hematoksilen –Eozin boya ile boyandı.

3.8. İmmunohistokimyasal Yöntem

Parafin bloklardan 5µm'lik kesitler poli-lysin kaplı lamaların üzerine alındı. Oda ısısında bekletildi. Bir gece 60 Co lik etüvde bekletildi. Kesitler soğuduktan sonra 2 defa 5 dk. ksilende tutuldu. Ardından sırasıyla; %96, %80, %70 ve %60'lik etil alkolde 5'er dk. bekletildi. Alkol serilerinden geçtikten sonra 5 dakika Distile su içinde bekletildi. Lam üzerindeki dokunun etrafı dakopen ile sınırlandırıldı. Mikrodalga fırında 7+5 dakika sitrik asit içerisinde bekletilip antijen maskelenmesi kaldırıldı. Daha sonra 20 dakika oda ısısında bekletilerek soğuma işlemi gerçekleştirildi. PBS solüsyonu ile 3X5 dk. yıkandı. Endojen peroksit blokajı sağlamak için %3'lük hidrojen peroksit içinde 20 dakika tutuldu. Kesitler tekrar 3x5 dakika PBS içinde tutuldu ve inkubasyon kabı içine alındı ve bundan sonra yapılacak bütün işlemler bu inkubasyon kabı içinde gerçekleştirildi. Kesitler üzerine Blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılarak 1 saat beklendi ardından kesitlere TSG-6, VEGF antikorları uygulandı. Primer antikor damlatılarak 1 saat beklendi. PBS solüsyonu ile 3X5 dk. yıkandı. Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda ısısında bekletildi. PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkandı. Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatılıp, kapalı nemli kutuda 30 dk oda ısısında bekletildi. PBS solüsyonu ile 3X5 dk yıkandı. AEC solüsyonu damlatıldı. Distile su ile yıkanarak antijen-antikor reaksiyonunun durması sağlandı. Mayer hematoksileni ile zıt boyama yapıldı. Tekrar distile su ile yıkanıp, lamel ile kapatıldı. Son aşamada ise kör değerlendirme ile kesitler histopatolojik olarak değerlendirilip görüntülendi.

3.9. Biyokimyasal Analiz

3.9.1. Western Blotting

3.9.1.1. Hücre Lizisi ve Protein Kantitasyonu

Sıvı azotta dondurulmuş damak dokusu porselen havanda toz haline getirildi. 25 mg toz haline getirilmiş damak dokusu proteaz inhibitörü karışımı içeren 250 µl RIPA liziz solüsyonunda 1 saat buz içerisinde bekletildi. Liziz edilmiş damak örnekleri -86 °C’ de muhafaza edildi. Protein degradasyonunu önlemek için bütün basamaklar buz üzerinde gerçekleştirildi. Total hücresel protein konsantrasyonu BCA kiti (Pierce, Thermo scientific) kullanılarak firmanın talimatlarına uyularak yapıldı. BCA ölçümü 96-kuyucuklu plaka içerisinde mikrolaka okuyucu ile (MultiscanTM GO, Thermo Scientific) yapıldı.

3.9.1.2. SDS-PAGE

Protein örnekleri 1xSDS yükleme solüsyonunda % 2 SDS, % 5 glycerol, %, 0.01 bromophenol blue, % 8 DTT hazırlanarak 5 dakika 95°C sıcaklıkta kaynatıldı. 20 µg protein örneği % 10’ luk poliakrilamid jele yüklendi ve SDS koşturma solüsyonunda (2.4 mM Tris, 19.2 mM glycine, % 0.01’ lik SDS) 200 V da 1 saat elektroforez edildi.

3.9.1.3. Proteinlerin Membrana Transferi ve Antikorla Boyama

Ayrıştırılmış proteinler SDS-PAGE’den 100V’ da 1 saat süreyle transfer solüsyonu (25 mM Tris, 192 mM glycine, % 20 methanol, pH 8.3) içerisinde PVDF membrana transfer edildi. Transferden sonra membran PBS-T (PBS+% 1 Tween-20) solüsyonu içerisinde hazırlanmış % 5’ lik süt tozu içerisinde 1 saat oda sıcaklığında bloke edildi. Bloklama işleminden sonra membran primer antikorlar (anti-VEGF 1:200 dilüsyon, anti-TSG-6 1:200 dilüsyon Santa Cruz ve anti-β-actin 1:1000 Abcam) ile 2 saat oda sıcaklığında muamele edildi. Daha sonra membran 4 defa PBS-T ile 30 dakika süre boyunca yıkandı. Yıkama işleminden sonra membran horseradish peroksidaz konjuge sekonder antikorlarla 1: 10000 dilüsyon oranında 1 saat oda sıcaklığında muamele edildi. Membran tekrar 4 defa PBS-T ile 30 dakika süre boyunca yıkandı. Protein bantları ECL kimyasalı (Bio-Rad) kullanılarak görüntülendi. Resimler ChemiDocTM MP- Bio-Rad cihazı kullanılarak alındı.

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

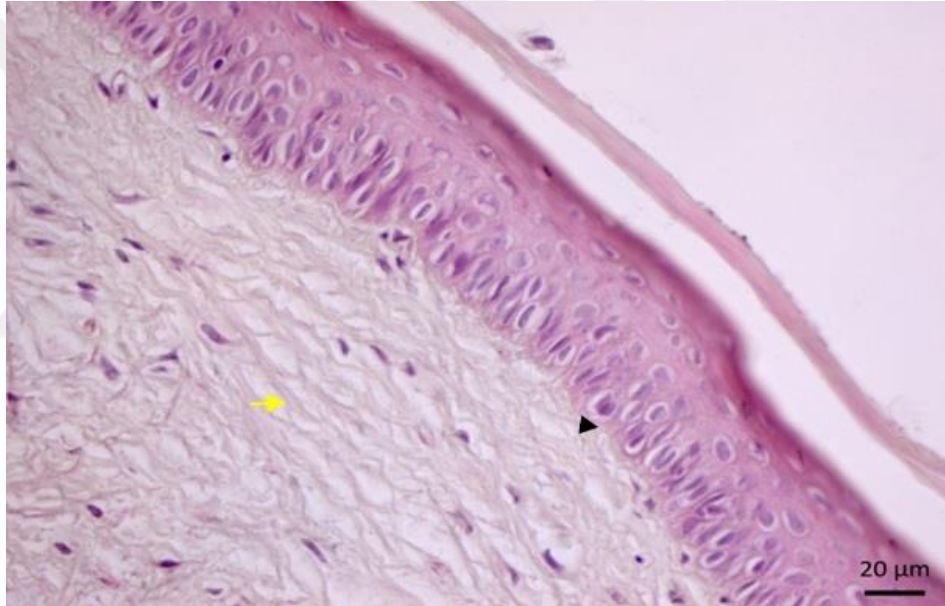
Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (IBM® Ver; 21.0 Windows, Şikago, Amerika) istatistik programı kullanarak yapıldı. Radyolojik ve histolojik veriler; rakamsal değerler, ortalama(Ort) ve standart sapma(SS) olarak gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup arasındaki karşılaştırmada Mann Whitney U testi ve ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkiden fazla grupların karşılaşmasında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Western blot yöntemiyle VEGF ve TSG-6 proteinlerinin değerlendirilmesinde istatistiksel band şekilleri kullanıldı. Bütün istatistiksel testlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda sekonder yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdığımız CAPE maddesi ve ABS® solüsyonunun histopatolojik, immuno-histokimyasal ve biyokimyasal bulguları:

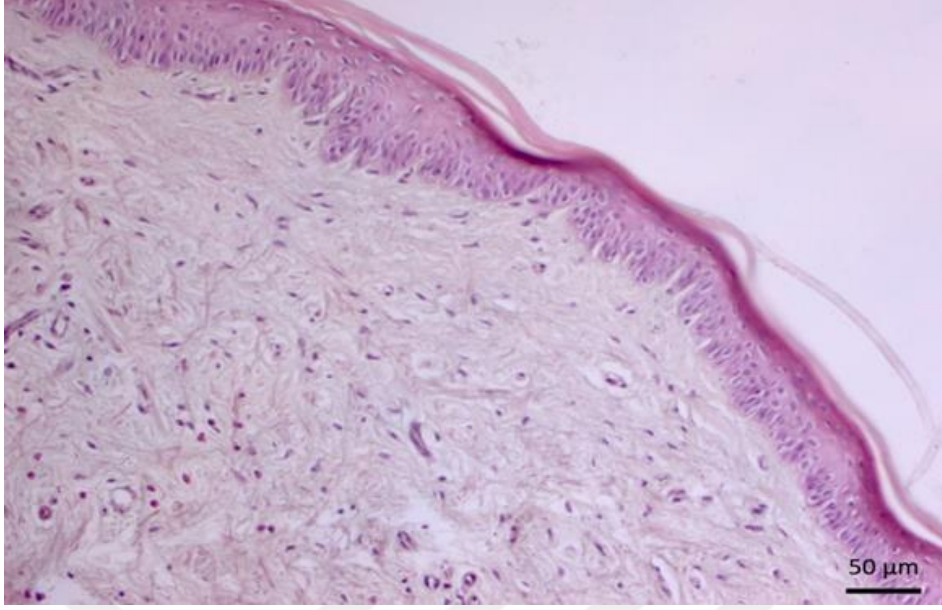
4.1. Histopatolojik Bulgular

Diabet olmayan 7. gün ABS grubunda bazal tabakadaki hücrelerde hafif hipertrofi ile birlikte küçük vakouler yapılar (ok) görüldü. Bağ doku ve kollojen lifler düzenli olarak (sarı ok) izlendi (Resim13).



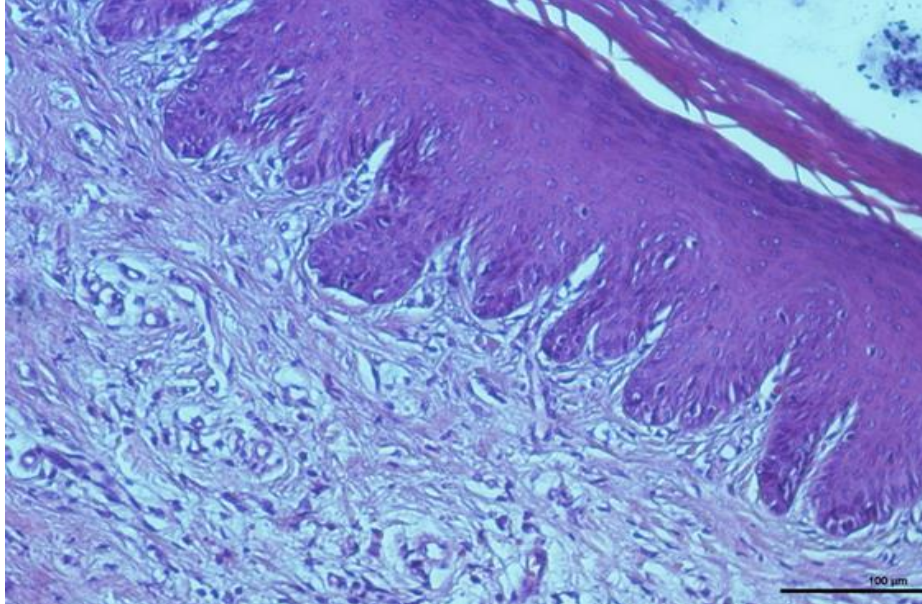
Resim 13. Diabet olmayan 7. gün ABS grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20µm

Diabet olmayan 7. gün CAPE grubunda germinal epitelde mitotik aktivitede artış (ok) gözlemlendi, bağ dokusunda dağınık ve tek tek dağılmış mononükleer hücreler görüldü (Resim14).



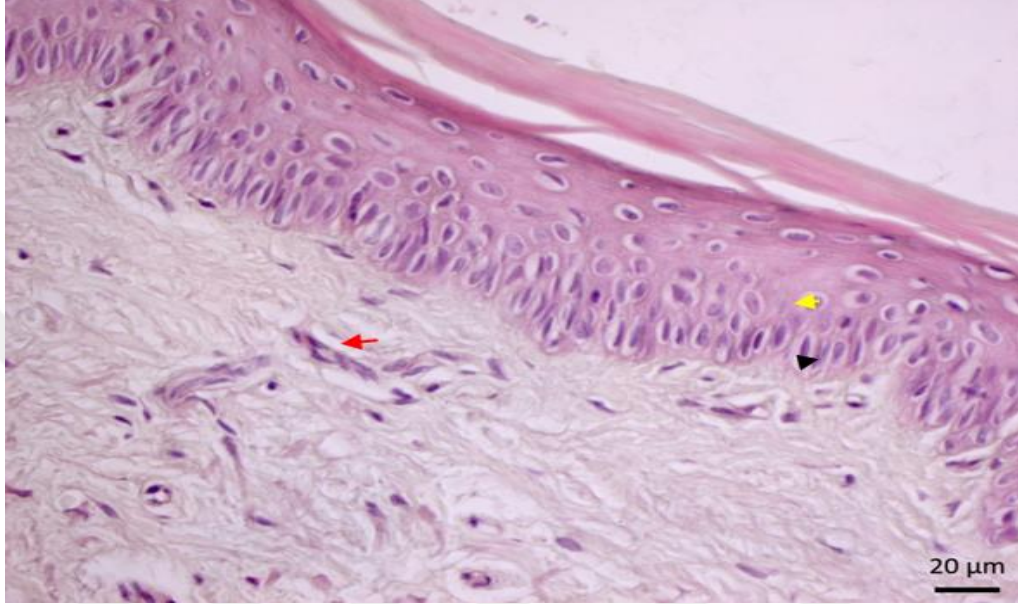
Resim 14. Diabet olmayan 7. gün CAPE grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 50µm

Diabet olmayan 7. Gün Kontrol grubunda bazal hücreler prizmatik görümlü, bağ doku alanında kollojen lifler paralel dizilimli, aralarında bağ doku hücreleri serbest halde dağılmış ve damar yapısı düzenlidir (Resim 15).



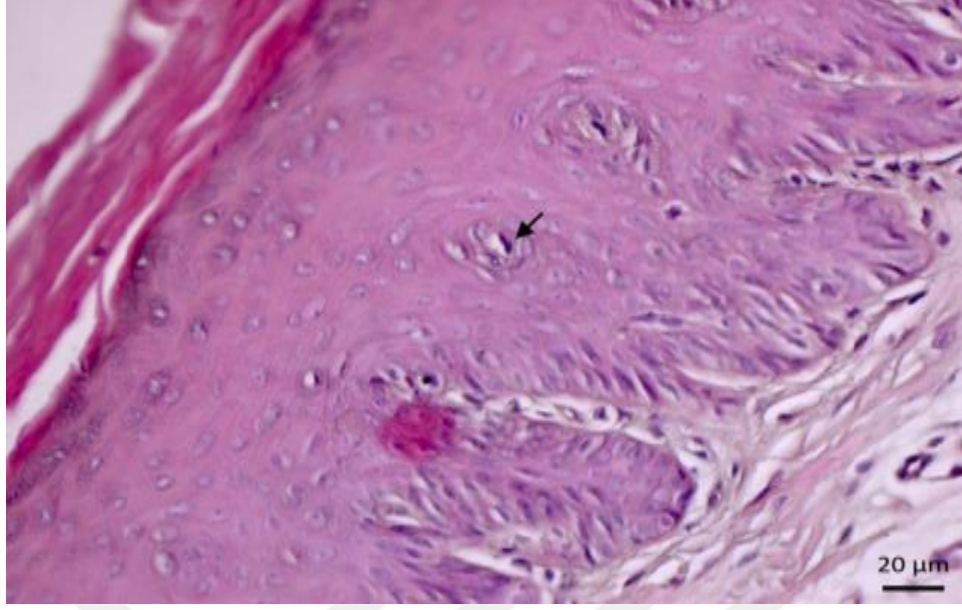
Resim 15. Diabet olmayan 7. Gün kontrol grubu; H-E boyama 100µm

Diabet olmayan 14. gün ABS grubunda bazal hücrelerde hiperplazi gözlenirken (ok), spinozum hücrelerinde hipertrofi (sarı ok), bağ dokusunda küçük kümeler şeklinde mononükleer hücre infiltrasyonları (kırmızı ok) gözlemlendi (Resim 16).



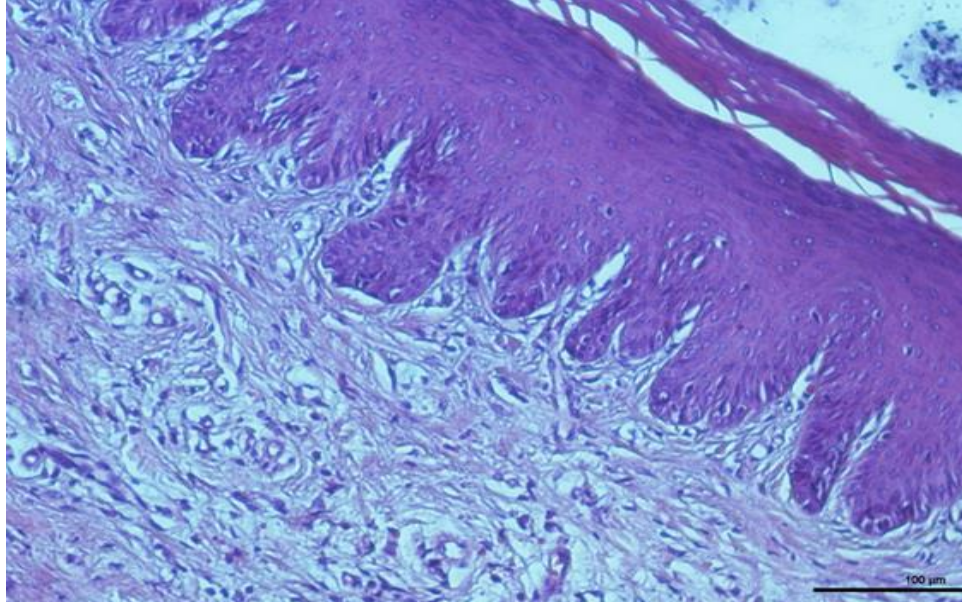
Resim 16. Diabet olmayan 14. gün ABS grubu Hematoksilin-Eozin boyama Bar 20µm

Diabet olmayan CAPE 14. gün grubunda bazal tabakada uzamış silindirik hücreler ve epitelyum içinde sekonder papiller yapılar (ok) gözlemlendi. Kollojen lifler ve damar yapısı düzenli olarak izlendi (Resim 17).



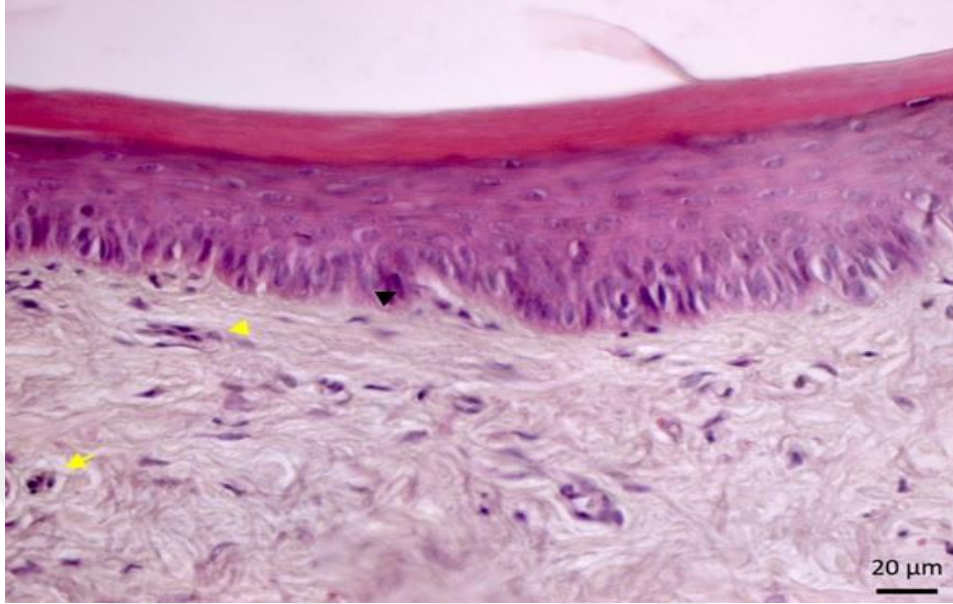
Resim 17. Diabet olmayan CAPE 14. gün grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20µm

Diabet olmayan 14. gün kontrol grubunda bazal hücreler prizmatik görümlü, bağ doku alanında kollojen lifler paralel dizilimli, aralarında bağ doku hücreleri serbest halde dağılmış ve damar yapısı düzenlidir (Resim 18).



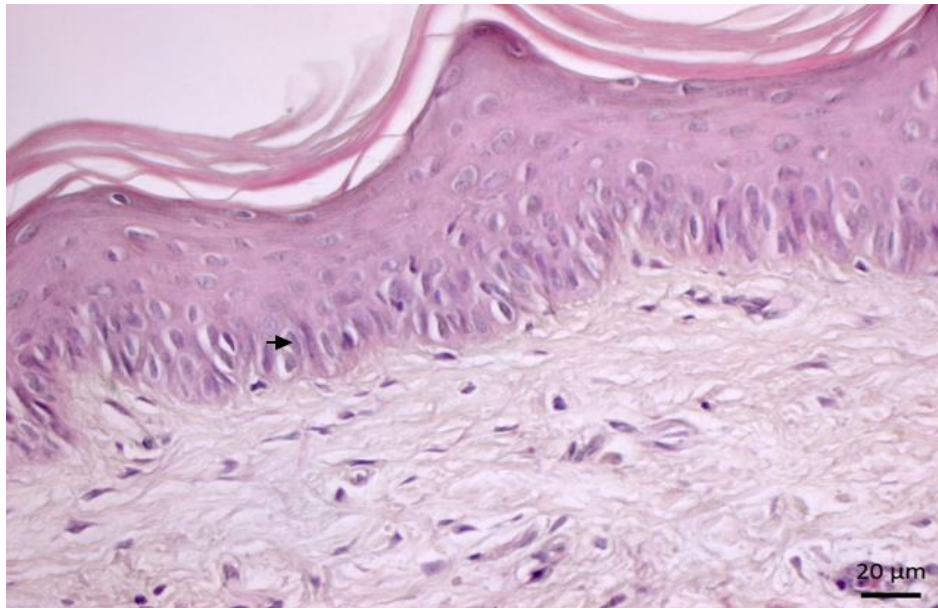
Resim 18. Diabet olmayan 14. gün kontrol grubu: H-E boyama 100µm

Diabet olmayan 21. gün ABS grubunda bazal hücrelerde hiperplazi (ok), bağ dokuda küçük gruplar halinde mononükleer hücreler görüldü (Resim 19).



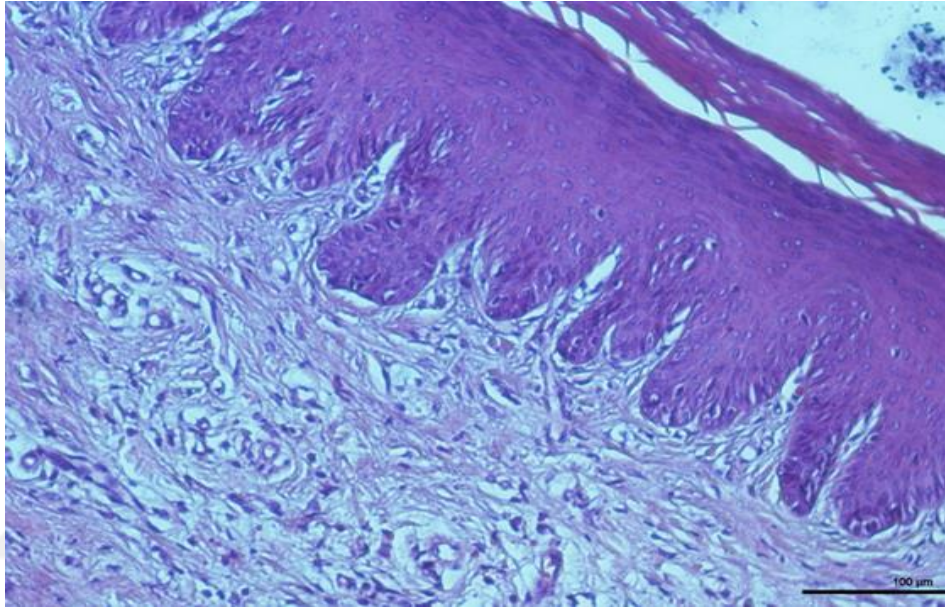
Resim 19. Diabet olmayan 21. gün ABS grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20µm

Diabet olmayan CAPE 21 günlük grubunda germinal epitelde mitotik aktivitede artış (ok), bazı bağ doku alanlarında hafif inflamatuvar hücreler gözlemlendi (Resim 20).



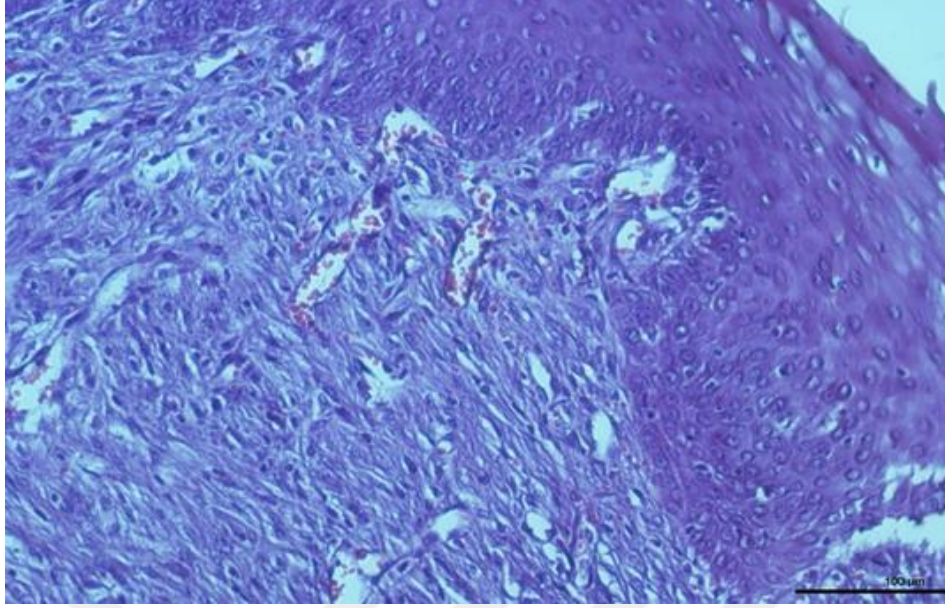
Resim 20. Diabet olmayan CAPE 21 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 20µm

Diabet olmayan 21.gün Kontrol grubunda bazal hücreler prizmatik görümlü, bağ doku alanında kollajen lifler paralel dizilimli, aralarında bağ doku hücreleri serbest halde dağılmış ve damar yapısı düzenlidir (Resim 21).



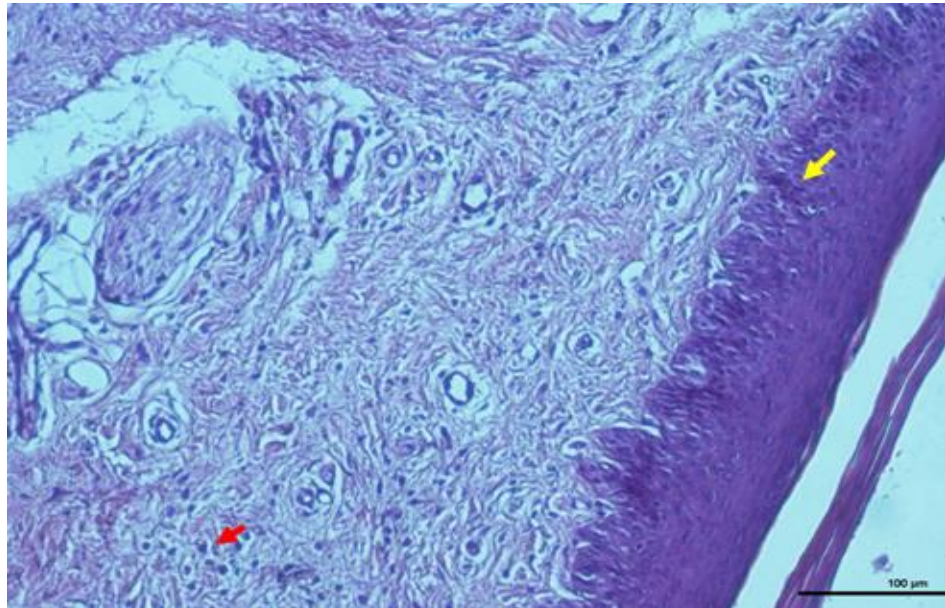
Resim 21. Diabet olmayan 21.gün Kontrol grubu; H-E boyama 100µm

Diabetik ABS 7 günlük grupta bazal ve spinozum tabakasındaki hücrelerde hipertrofi (sarı ok). Papiller bölgeye doğru hücrelerde rejenerasyon, damarlarda dilatasyon ve hemoraji (kırmızı ok) gözlemlendi (Resim 22).



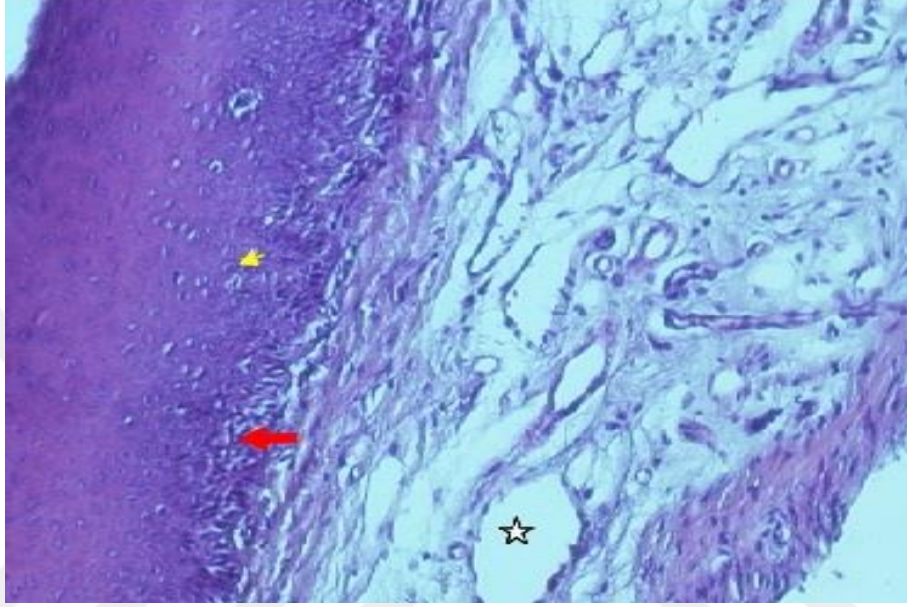
Resim 22. Diabetik ABS 7 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik CAPE 7 günlük grupta bazal tabaka ve spinosum tabakasındaki bazı hücrelerde dejeneratif değişiklikler (sarı ok) izlenirken, lamina propriada desquamatif hücreler gözlenmedi. Kollojen liflerde düzensiz ve sıkı tertiplenme gösterirken diffuz ancak sayıca az mononükleer hücreler gözlendi. Damar yapısında herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Resim 23).



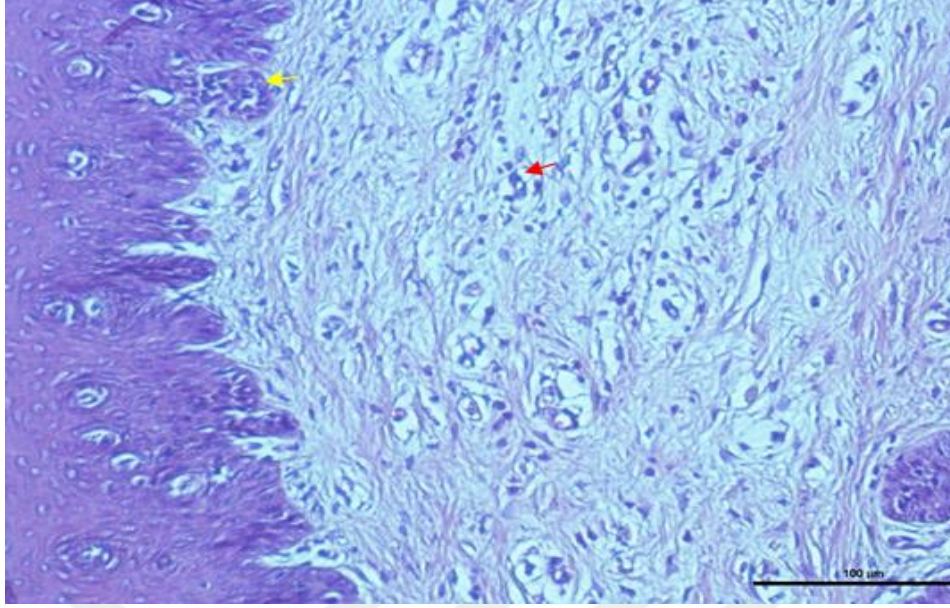
Resim 23. Diabetik CAPE 7 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik 7 günlük kontrol grubunda damak epitelindeki spinosum hücrelerinde hipertrofi(sarı ok), bazal tabakadaki hücrelerde yer yer rejenerasyon, bazal tabaka altında mononükleer hücre infiltrasyonu(kırmızı ok), fibröz doku artışı gözlenirken lamina propriadaki damarlarda dilatasyon(yıldız) ve damar duvarında incelme gözlendi (Resim 24).



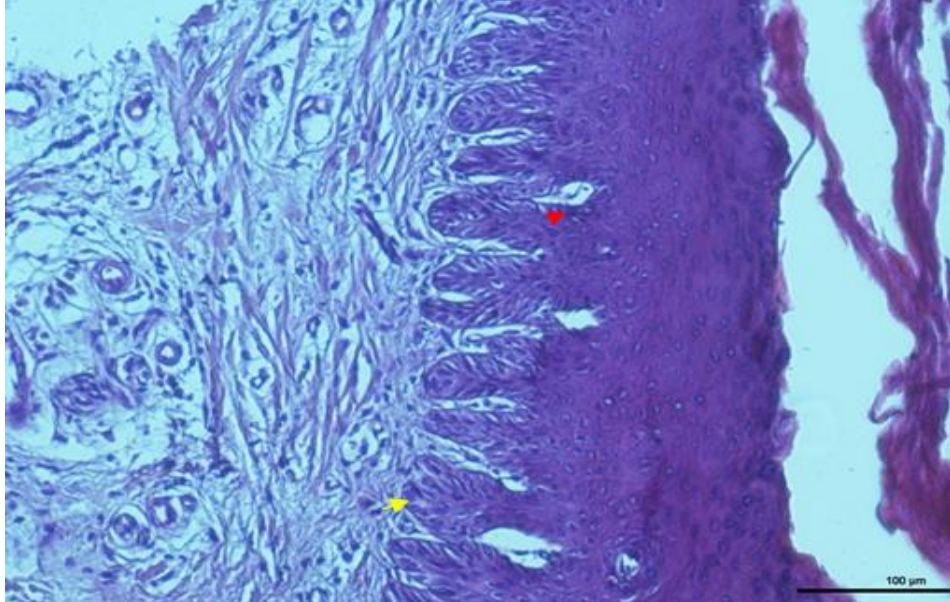
Resim 24. Diabetik 7 günlük kontrol grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100 μ m

Diabetik ABS 14 günlük grupta bazal tabakadaki hücrelerde rejenerasyon, papiller bölgede dekuamatik hücre kümeleri (sarı ok), lamina propriadaki kollojen liflerde incelme ile birlikte lifler arasında diffuz olarak dağılan hücre infiltrasyonları (kırmızı ok) gözlendi (Resim 25).



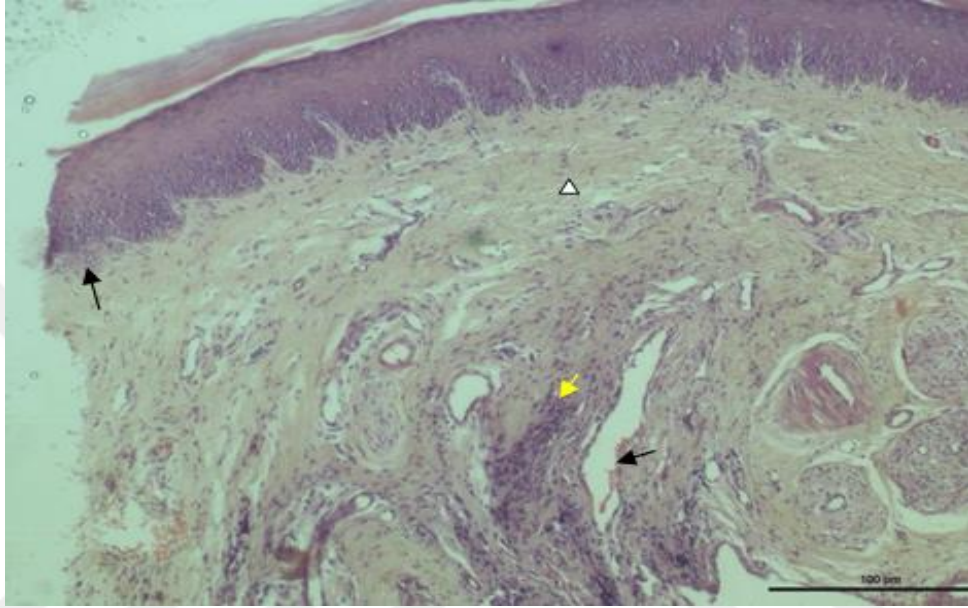
Resim 25. Diabetik ABS 14 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik CAPE 14 günlük grupta bazal tabakadaki hücrelerde hiperplazi (sarı ok), spinozum tabakasının yüzeye yakın bölümündeki hücrelerdeki nukleuslarda piknosis (kırmızı ok) görüldü. Lamina propria içinde kollojen liflerde incelme ve aralarında diffuz halde mononükleer hücreler izlendi (Resim 26).



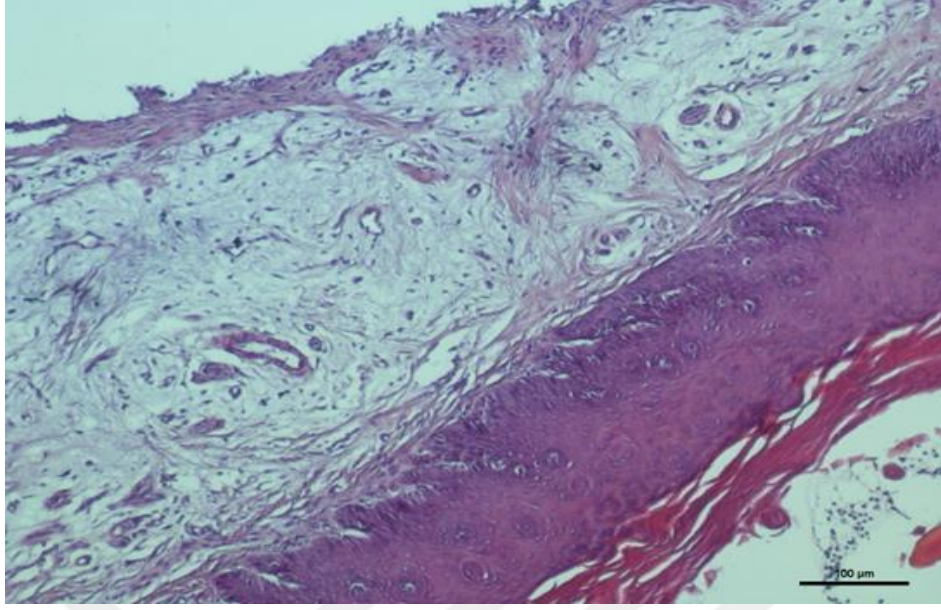
Resim 26. Diabetik CAPE 14 günlük grup Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik 14 günlük kontrol grubunda bazal tabaka altında küçük gruplar şeklinde rejenere olmuş epitel hücreleri (kırmızı ok), damarlarda belirgin dilatasyon ve küçük hemoraji alanları (ok) ile birlikte damar çevresinde mononükleer lökosit infiltrasyonunda artış (sarı ok) gözlemlendi. Lamina propriada kollojen lif artışı ile birlikte fibröz bağ doku belirgin (üçgen) olarak izlendi (Resim 27).



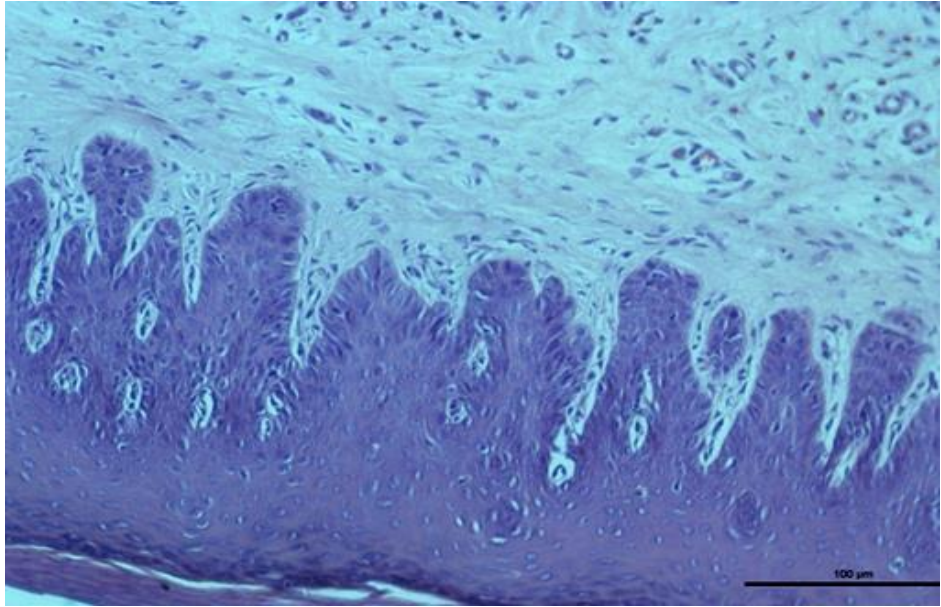
Resim 27. Diabetik 14 günlük kontrol grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik ABS 21 günlük grupta bazal hücrelerde yer yer rejenerasyon, kollajen liflerde incelme, hücre infiltrasyonunda azalma gözlemlendi (Resim 28).



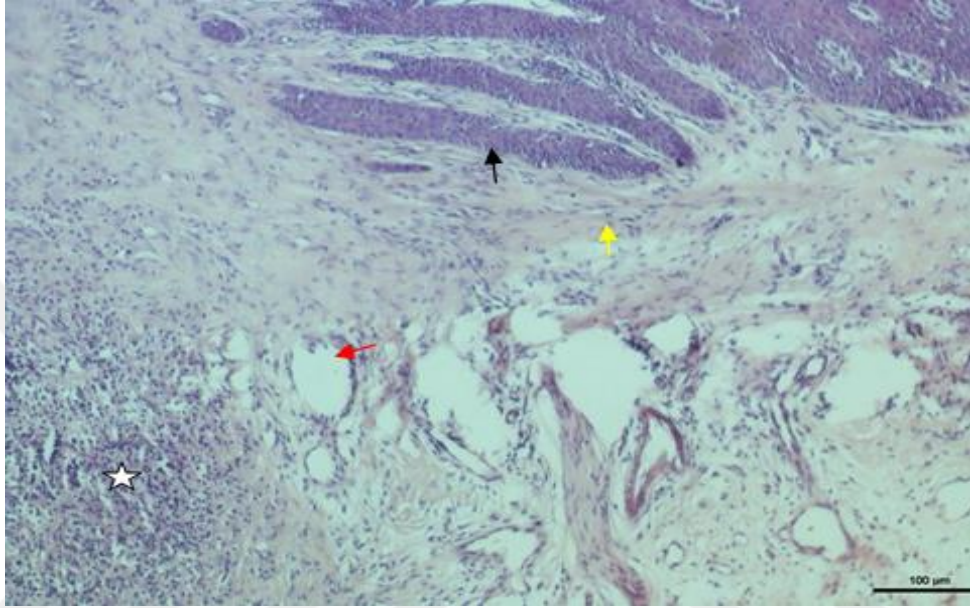
Resim 28. Diabetik ABS 21 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik CAPE 21 günlük grupta bazal tabakadaki hücrelerde hiperplazi artışı gösterirken papiller yapılar daha derin olarak görüldü. Spinozumdaki hücrelerin bazıları piknotik gözlenirken (ok), papiller bölgede mononükleer hücreler belirgindi. Damar yapıları normal görünümünü korurken, kollajen lif yapısı normal olarak görüldü (Resim 29).



Resim 29. Diabetik CAPE 21 günlük grup; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

Diabetik 21 günlük kontrol grubunda damak epitelinde papiller bölgeye doğru rejenerasyona uğrayan hücre kümelerinde artış gözlenirken (ok), kollajen liflerde kalınlaşma lifler arasında diffuz yayılan hücre infiltrasyonları (sarı ok) belirgindi. Damar yapısında dilatasyon artmaya başlamış (kırmızı ok) damar çevresinde yoğun lökosit infiltrasyonuna (yıldız) rastlanıldı (Resim 30).

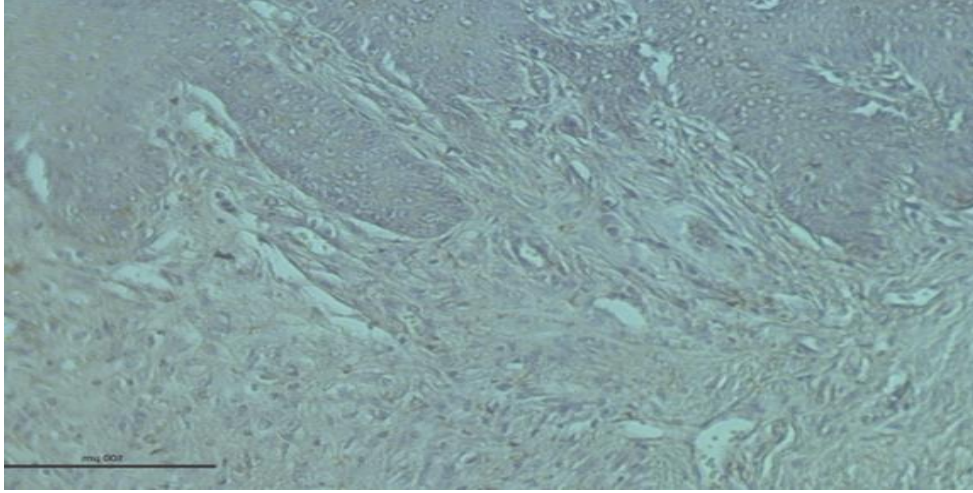


Resim 30. Diabetik 21 günlük kontrol grubu; Hematoksilen-Eozin boyama Bar 100µm

4.1.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

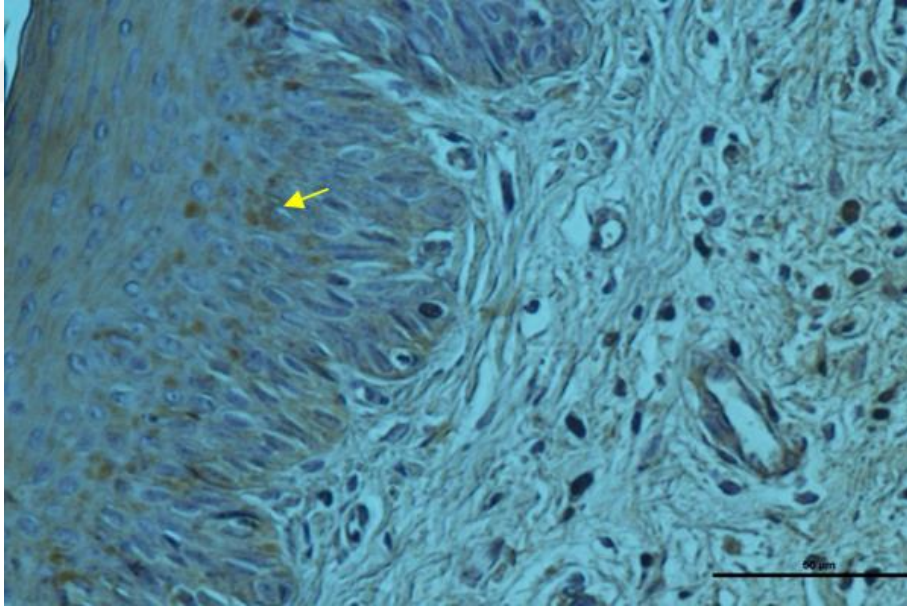
4.1.2.1.Tsg-6'nın İmmunohistokimyasal Bulguları

Diabet olmayan 7 günlük ABS grubunda bağ doku içindeki küçük damarlarda az sayıdaki inflamatuvar hücrelerde TSG-6 pozitif reaksiyon gözlendi (Resim 31).



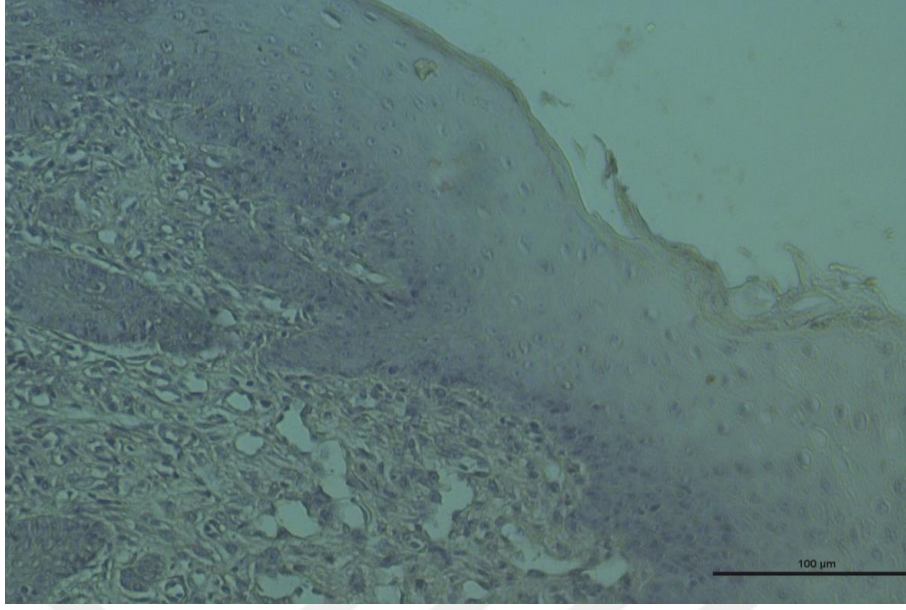
Resim 31. Diabet olmayan 7 günlük ABS grubu; TSG-6 immün boyama Bar 100µm

Diabet olmayan 7 günlük CAPE grubunda spinozum tabakasındaki poligonal hücrelerde TSG-6 ekspresyonu pozitif (ok), bağ dokudaki az sayıda hücrede TSG-6 reaksiyonu pozitif gözlendi (Resim 32).



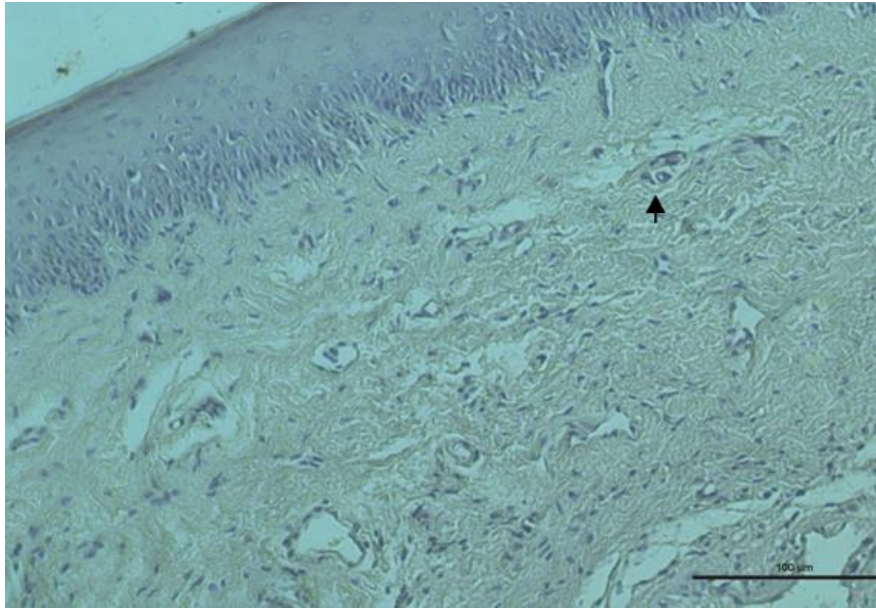
Resim 32. Diabet olmayan 7 günlük CAPE grubu; TSG-6 immün boyama Bar 50µm

Diabet olmayan 7 günlük Kontrol grubunda epitelyal hücrelerde TSG-6 negatif ekspresyonu, papiller bölge ve derin bağ doku alanlarındaki hücrelerde zayıf TSG-6 ekspresyonu gözlendi (Resim 33).



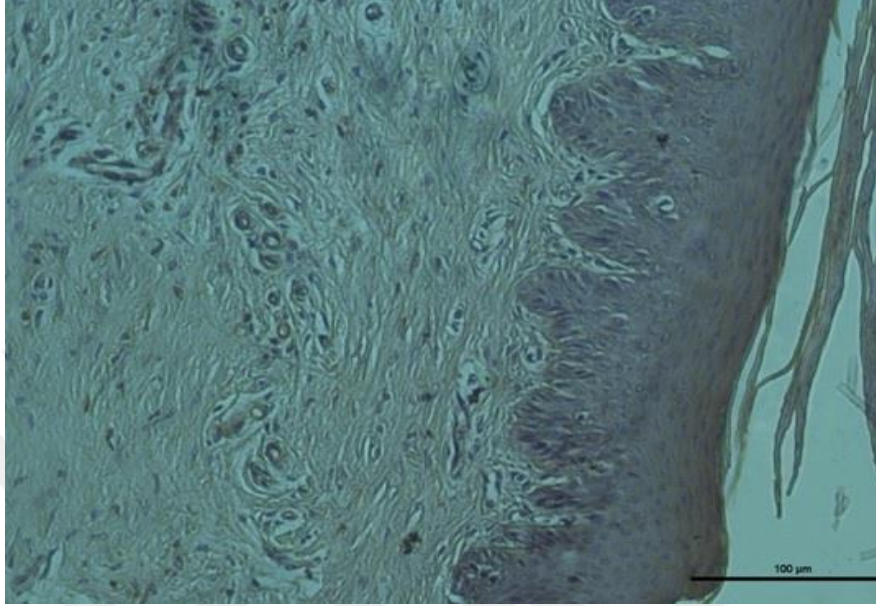
Resim 33. Diabet olmayan 7 günlük Kontrol grubu: TSG-6 immün boyama 100μm

Diabet olmayan 14 günlük ABS grubunda bağ doku içindeki küçük damarlarda dağınık ve az saydaki inflamatuvar hücrelerde (ok) TSG-6 pozitif reaksiyon gözlemlendi (Resim 34).



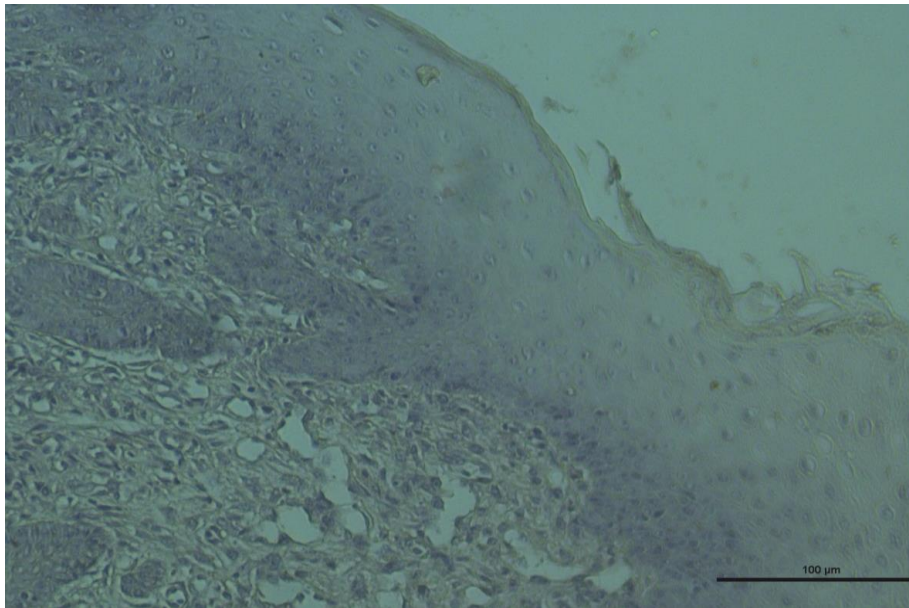
Resim 34. Diabet olmayan 14 günlük ABS grubu; TSG-6 immün boyama Bar 100μm

Diabet olmayan 14 günlük CAPE grubunda bazal hücrelerin bazılarında TSG-6 pozitif reaksiyon gösterirken, küçük damar çevresindeki hücrelerde TSG-6 ekspresyonu gözlemlendi (Resim 35).



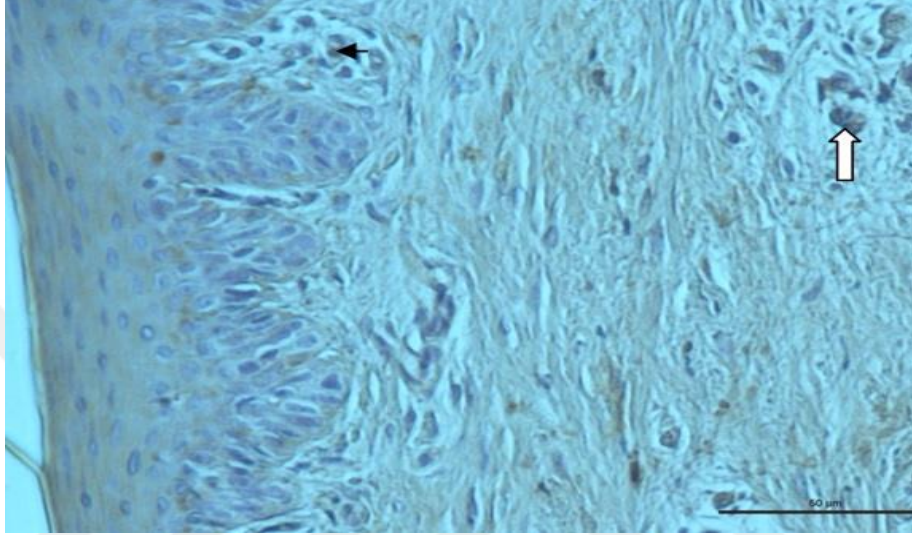
Resim 35. Diabet olmayan 14 günlük CAPE grubu; TSG-6 immün boyama Bar 100µm

Diabet olmayan 14 günlük Kontrol grubunda epitelial hücrelerde TSG-6 negatif ekspresyonu, papiller bölge ve derin bağ doku alanlarındaki hücrelerde zayıf TSG-6 ekspresyonu gözlemlendi (Resim 36).



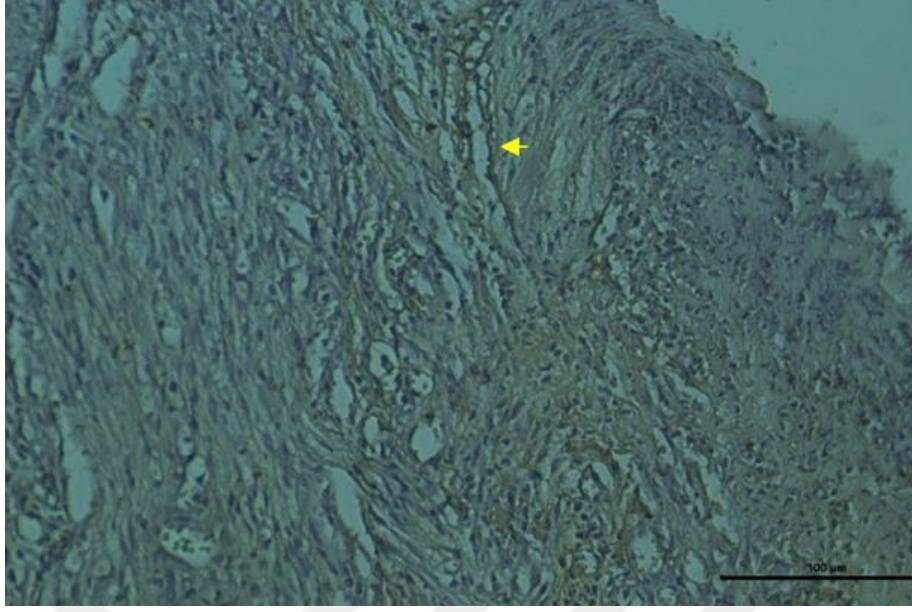
Resim 36. Diabet olmayan 14 günlük Kontrol grubu: TSG-6 immun boyama 100µm

Diabet olmayan 21 günlük ABS grubunda papiller alandaki az sayıdaki hücrelerde (ok) ve bağ dokusunda yer alan makrofajlarda (kalın ok) TSG-6 pozitif ekspresyonu gözlemlendi (Resim 37).



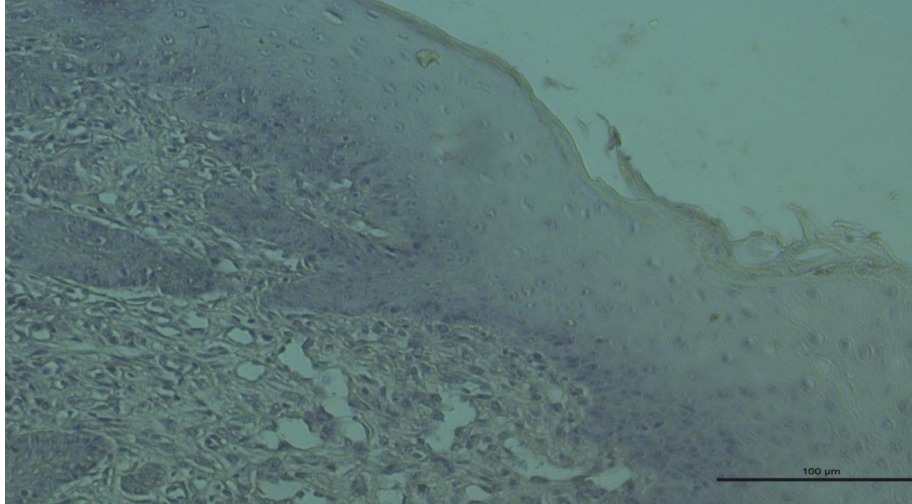
Resim 37. Diabet olmayan 21 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Diabet olmayan 21 günlük CAPE grubunda kan damarları bazal membran yapısında TSG-6 pozitif ekspresyon gözlenirken (sarı ok), damar çevresinde az sayıda hücrelerde TSG-6 ekspresyonu gözlemlendi (Resim 38).



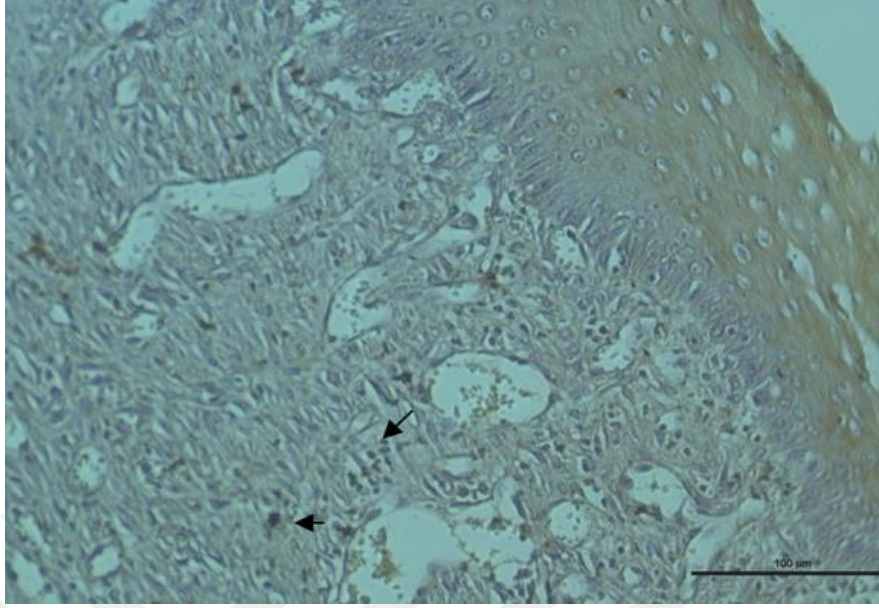
Resim 38. Diabet olmayan 21 günlük CAPE grubu; TSG-6 immün boyama Bar 100μm

Diabet olmayan 21 günlük kontrol grubunda epitelyal hücrelerde TSG-6 negatif ekspresyonu, papiller bölge ve derin bağ doku alanlarındaki hücrelerde zayıf TSG-6 ekspresyonu gözlemlendi (Resim 39).



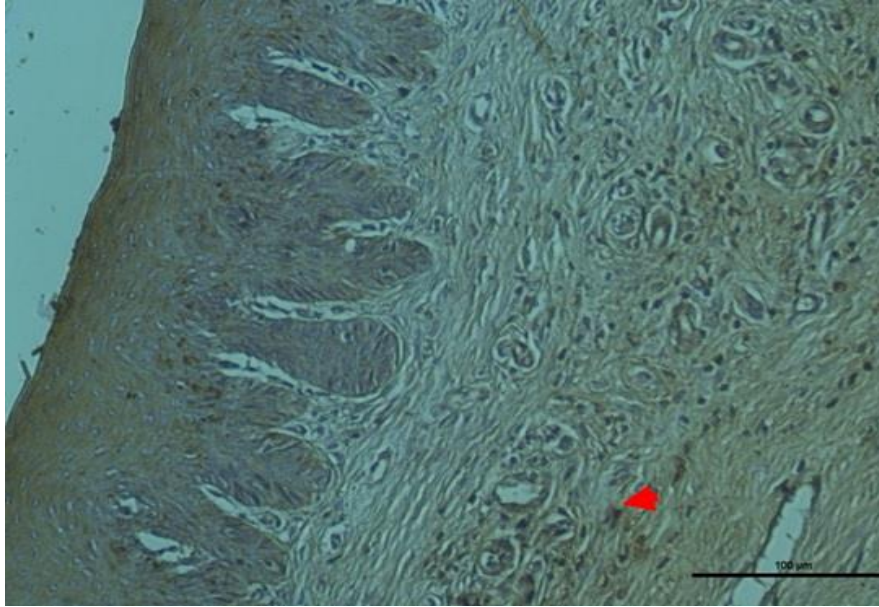
Resim 39. Diabet olmayan 21 günlük Kontrol grubu: TSG-6 immün boyama 100μm

Diabetik 7 günlük ABS grubunda Damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde TSG-6 pozitif ekspresyonu ve TSG-6 pozitif hücreler gözlemlendi (Resim 40).



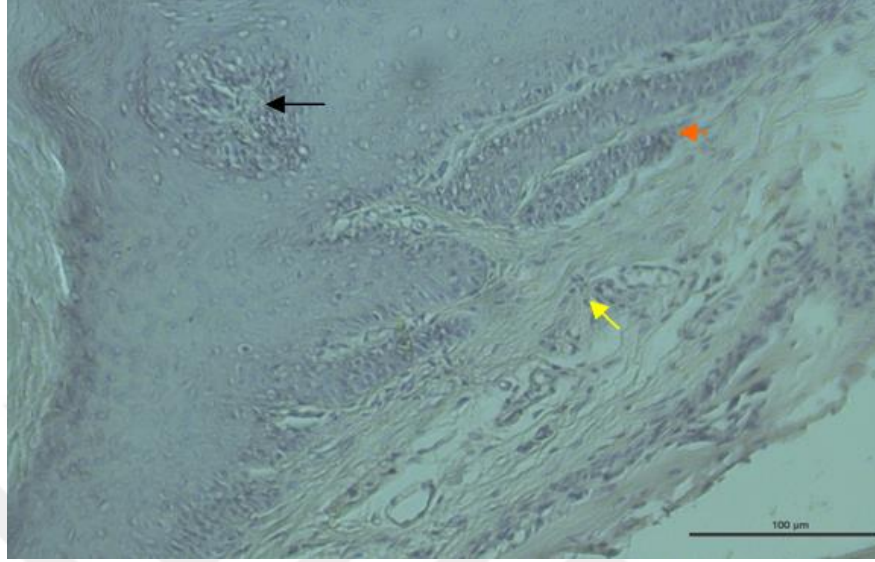
Resim 40. Diabetik 7 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100μm

Diabetik 7 günlük CAPE grubunda epitel tabakasında TSG-6 pozitif hücrelerde azalma, kan damarları çevresindeki inflamatuvar hücrelerde TSG-6 pozitif ekspresyonu (ok) gözlemlendi (Resim 41).



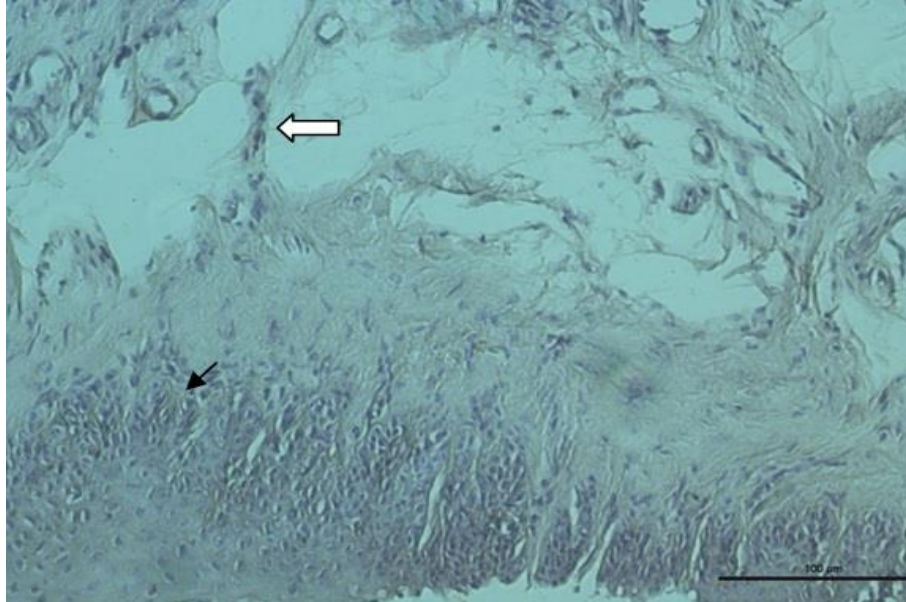
Resim 41. Diabetik 7 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100μm

Diabetik 7 günlük kontrol grubunda invagine olan papiller epitelin periferinde (kırmızı ok), sekonder papilla çevresinde (ok) ve damar çevresindeki (sarı ok) inflamatuvar hücrelerde az sayıda TSG-6 ekspresyonu gözlemlendi (Resim 42).



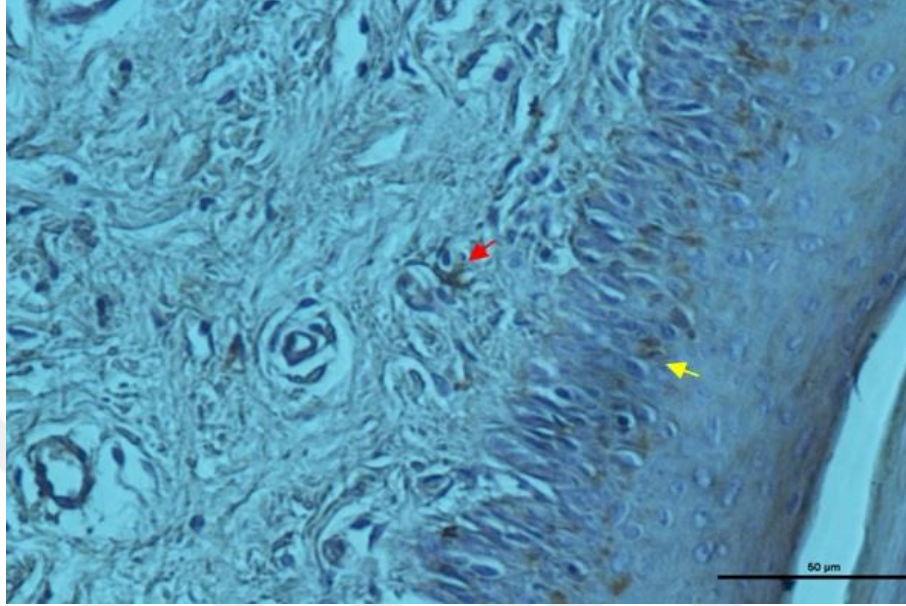
Resim 42. Diabetik 7 günlük kontrol grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Diabetik 14 günlük ABS grubunda bazal ve spinöz hücreleri, ayrıca papiller alanda TSG-6 pozitif boyanan hücreler (ok), damar çevresinde gruplar şeklinde TSG-6 pozitif hücre kümeleri (kalın ok) gözlemlendi (Resim 43).



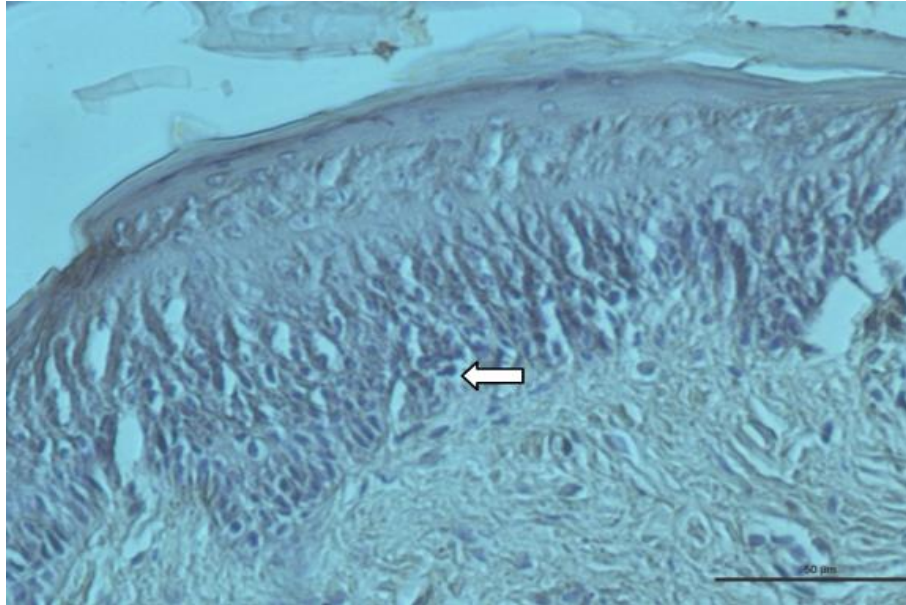
Resim 43. Diabetik 14 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Diabetik 14 günlük CAPE grubunda epitelde daha çok poligonol hücrelerde TSG-6 pozitif ekspresyon (ok) gözlendi. Papiller alandaki az sayıdaki inflamatuvar hücrede TSG-6 pozitif (ok) gözlendi (Resim 44).



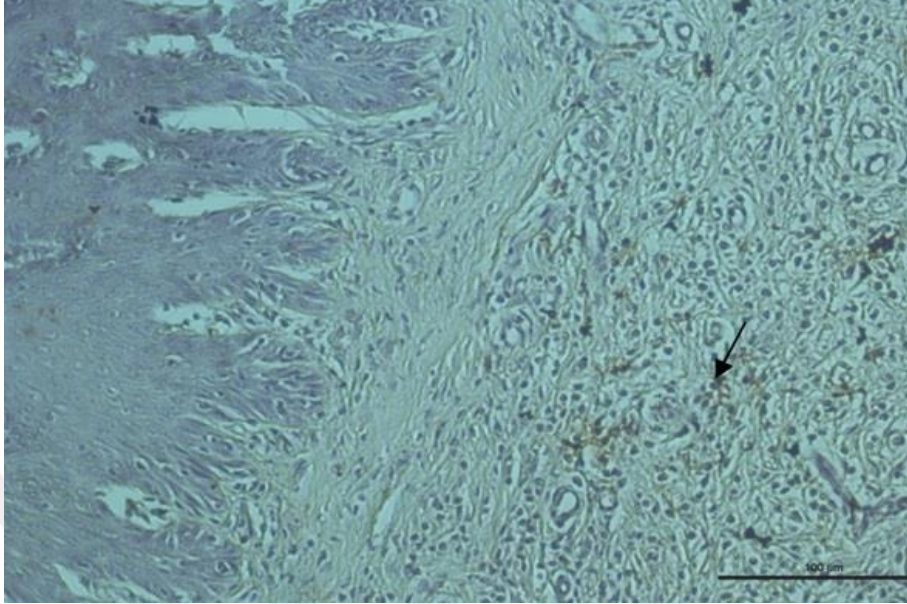
Resim 44. Diabetik 14 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Diabetik 14 günlük kontrol grubunda bazal hücreler ve spinozum hücrelerinde (ok) TSG-6 pozitif reaksiyon gözlendi (Resim 45).



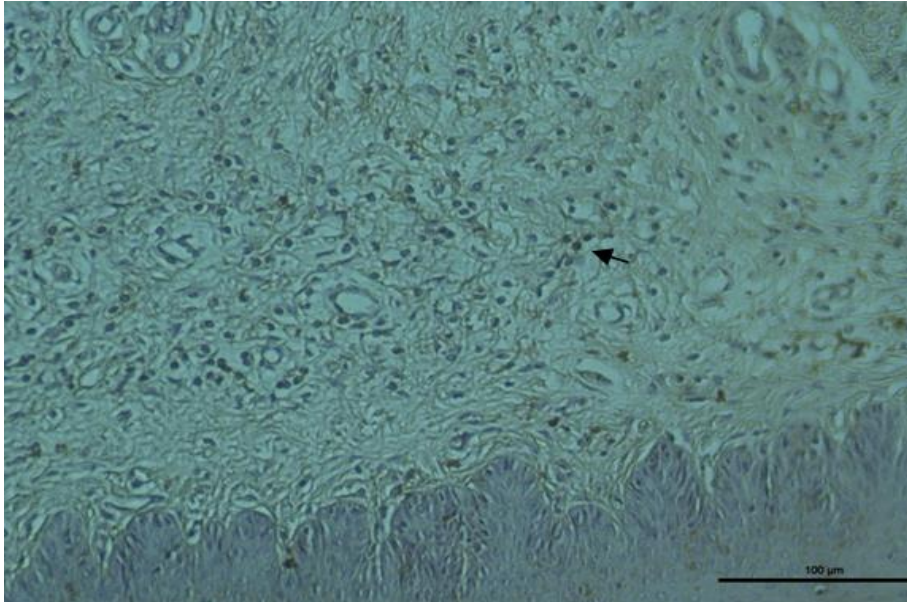
Resim 45. Diabetik 14 günlük kontrol grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

Diabetik 21 günlük ABS grubunda papiller alan ve derin bağ doku alanlarında diffuz inflamatuvar hücrelerde TSG-6 Pozitif ekspresyon (ok) gözlemlendi (Resim 46).



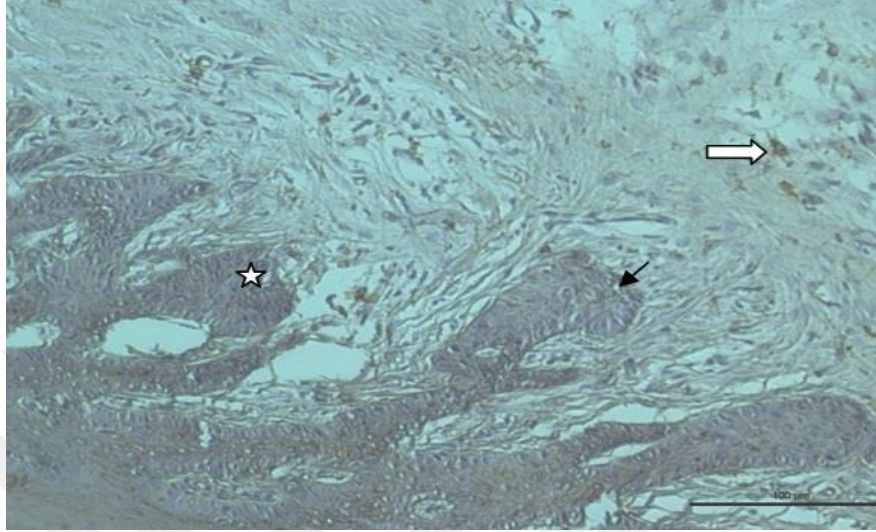
Resim 46. Diabetik 21 günlük ABS grubu; TSG-6 immun boyama Bar 50µm

Diabetik 21 günlük CAPE grubunda bağ dokusunun derin bölgelerinde diffuz inflamatuvar hücrelerde TSG-6 pozitif ekspresyonu (ok) gözlemlendi (Resim 47).



Resim 47. Diabetik 21 günlük CAPE grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

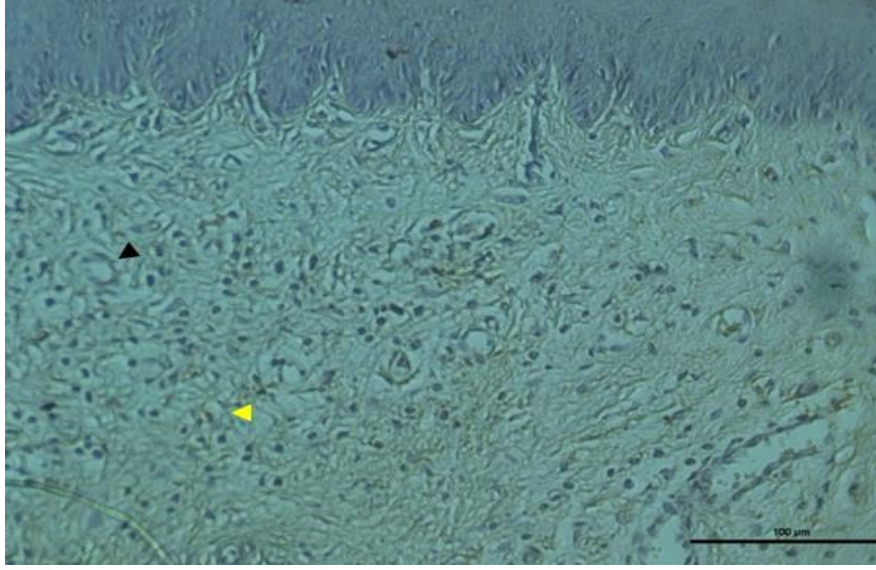
Diabetik 21 günlük kontrol grubunda germinal epitel (yıldız) ve derin papiller yapılardaki hücrelerde (ok) TSG-6 pozitif hücreler, bağ doku içinde diffuz dağılmış inflamatuvar hücrelerde TSG pozitif reaksiyon (kalın ok) gözlemlendi (Resim 48).



Resim 48. Diabetik 21 günlük kontrol grubu; TSG-6 immun boyama Bar 100µm

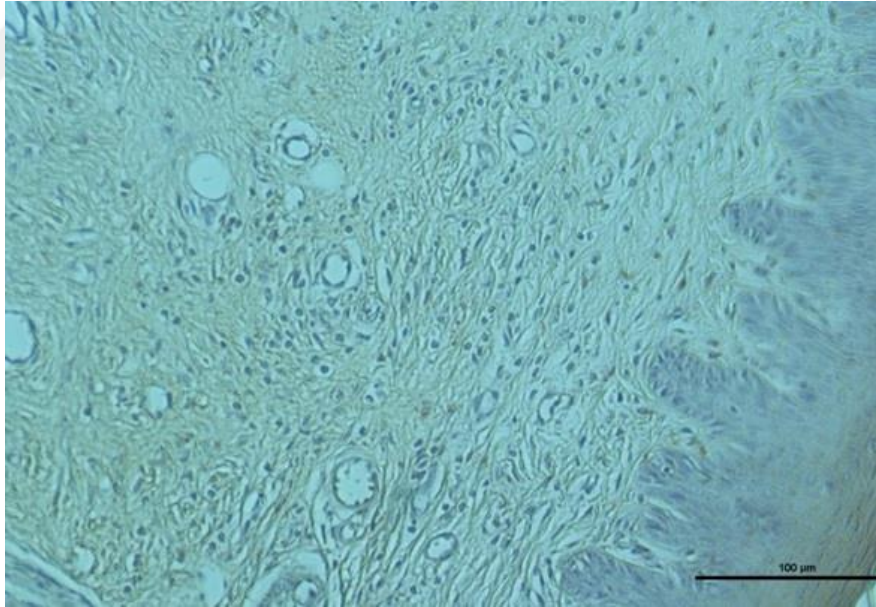
4.1.2.2. VEGF'nın İmmunohistokimyasal Bulguları

Diabet olmayan 7 günlük ABS grubunda damar çevresi bağ doku alanlarında diffuz bağ doku hücrelerinde VEGF pozitif reaksiyon (sarı ok), damar endotel hücrelerinde zayıf ekspresyon (ok) gözlemlendi (Resim 49).



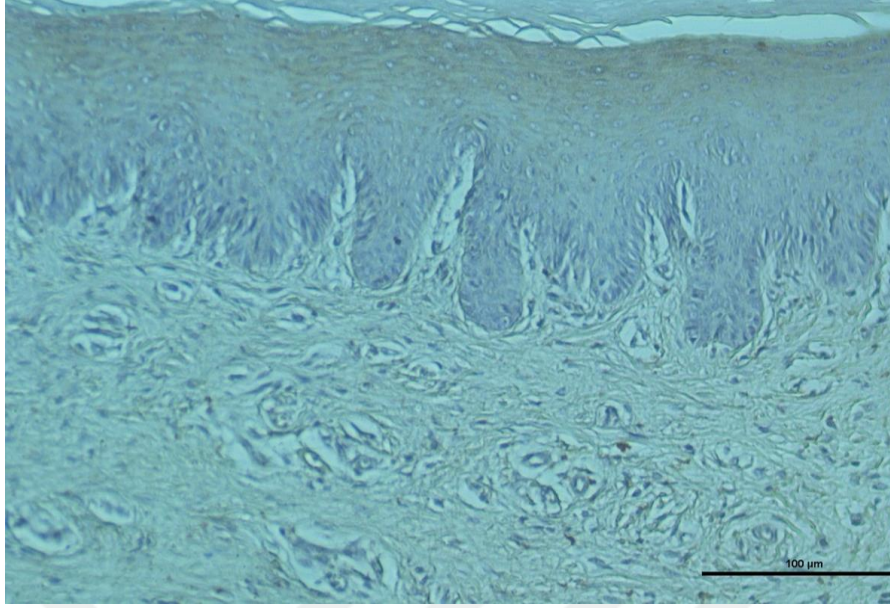
Resim 49. Diabet olmayan 7 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100μm

Diabet olmayan 7 günlük CAPE grubunda kan damarları ve bağ dokuda VEGF negatif ekspresyonu (ok) gözlemlendi (Resim 50).



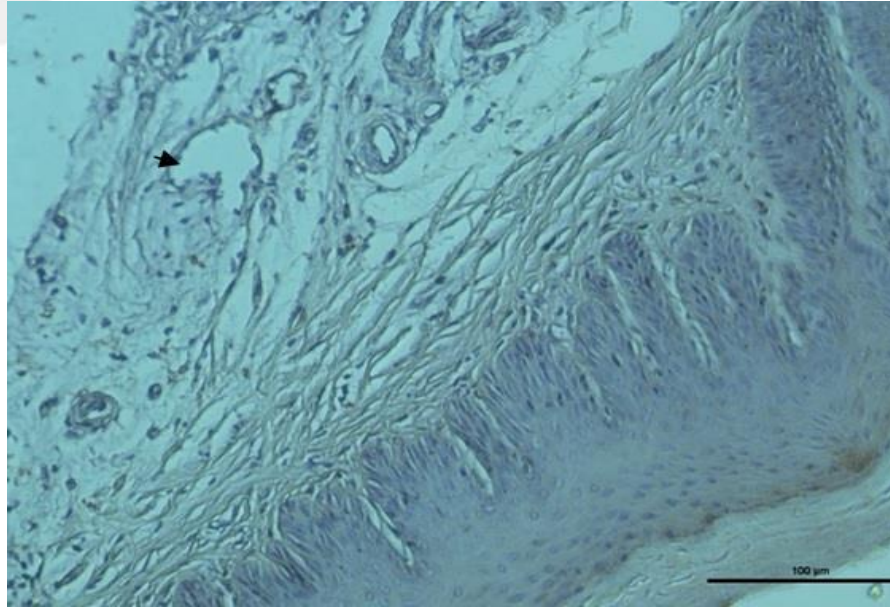
Resim 50. Diabet olmayan 7 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100μm

Diabet olmayan 7 günlük Kontrol grubunda damar endotel hücrelerinde ve bağdoku hücrelerinde zayıf VEGF ekspresyonu gözlemlendi (Resim 51).



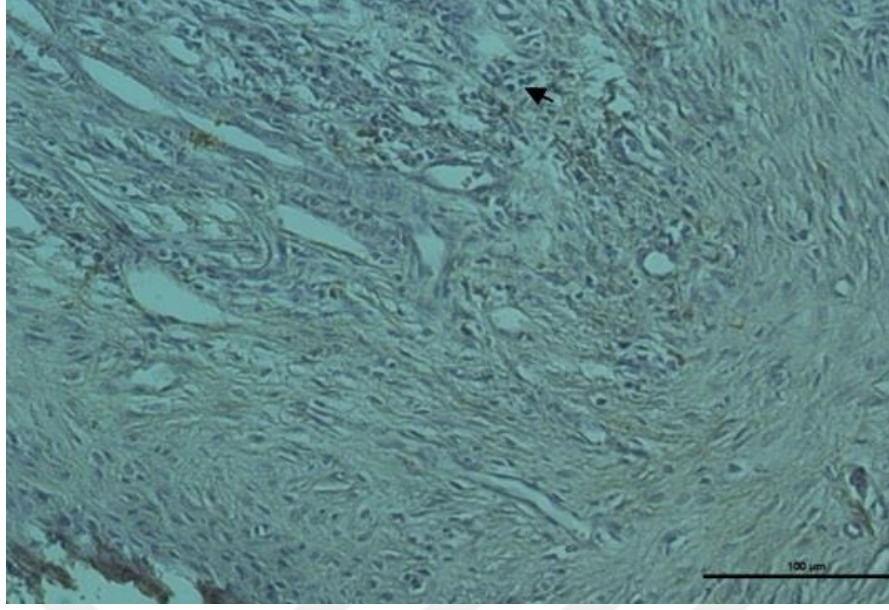
Resim 51. Diabet olmayan 7 günlük Kontrol grubu; VEGF immun boyama100µm

Diabet olmayan 14 günlük ABS grubunda damar duvarındaki endotel hücrelerinde negatif VEGF ekspresyonu (ok) gözlemlendi (Resim 52).



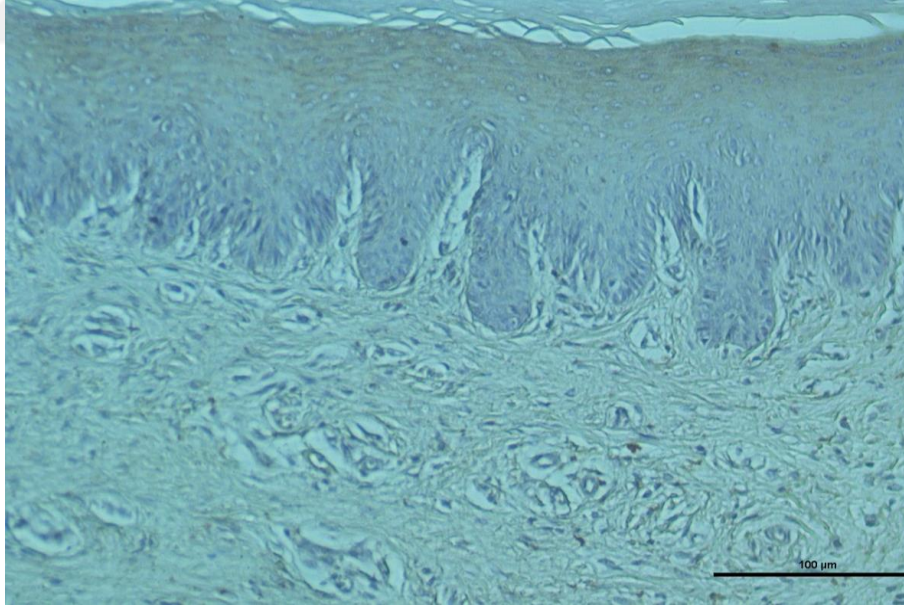
Resim 52. Diabet olmayan 14 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama100µm

Diabet olmayan 14 günlük CAPE grubunda damar çevresinde küçük az sayıdaki inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif reaksiyon (ok) gözlemlendi (Resim 53).



Resim 53. Diabet olmayan 14 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100μm

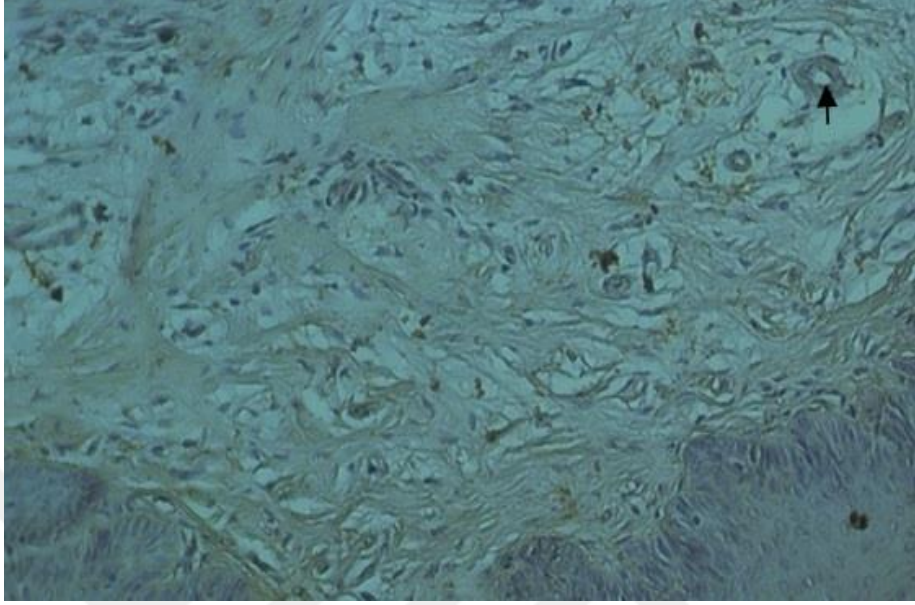
Diabet olmayan 14 günlük kontrol grubunda damar endotel hücrelerinde ve bağdoku hücrelerinde zayıf VEGF ekspresyonu gözlemlendi (Resim 54).



Resim 54. Diabet olmayan 14 günlük Kontrol grubu; VEGF immun boyama 100μm

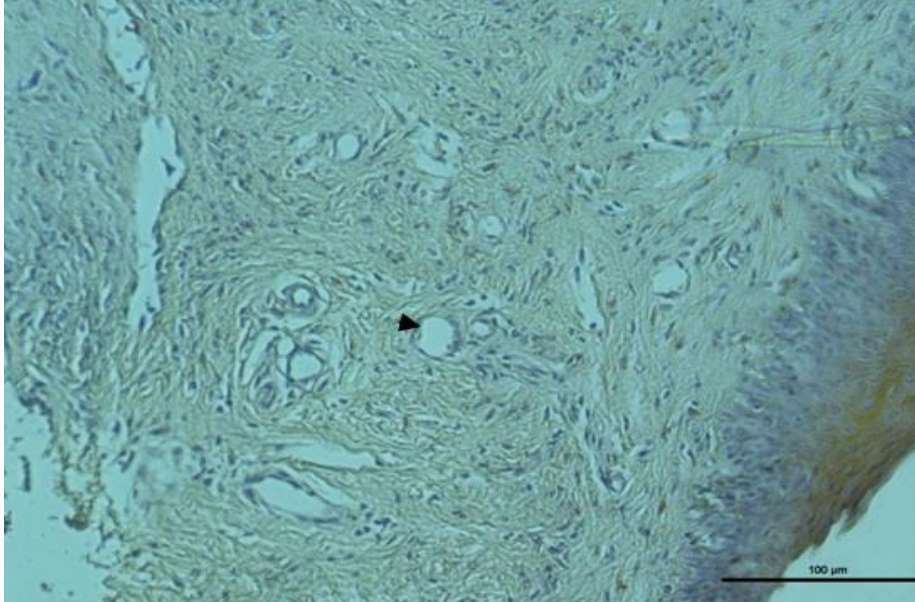
Diabet olmayan 21 günlük ABS grubunda kan damarlarındaki endotel hücrelerinde VEGF negatif ekspresyonu (ok), bağ doku alanında seyrek olarak

dağılmış mononükleer hücrelerde VEGF pozitif reaksiyonu (sarı ok) gözlemlendi (Resim 55).



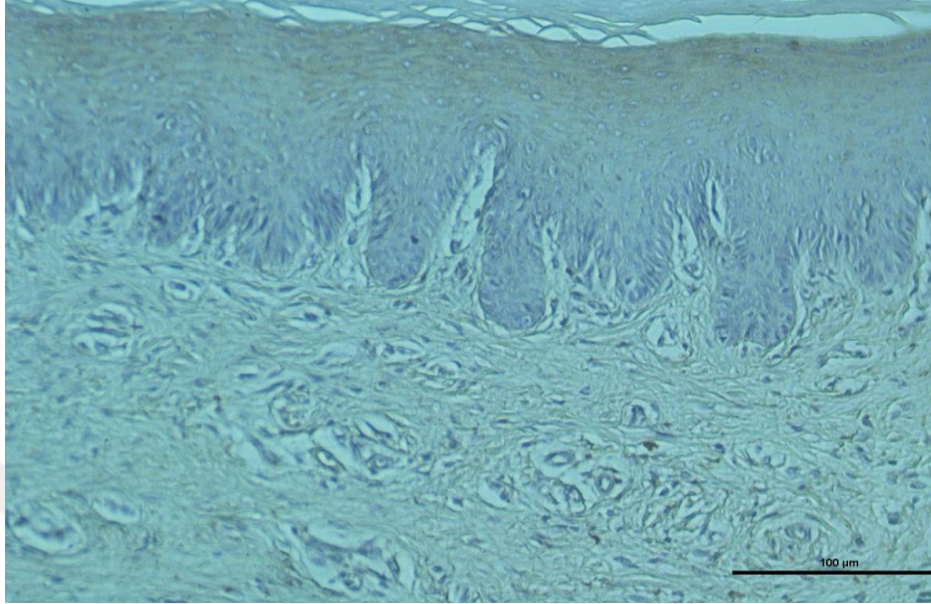
Resim 55. Diabet olmayan 21 günlük ABS grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabet olmayan 21 günlük CAPE grubunda kan damarları (ok) ve bağ dokuda VEGF negatif ekspresyonu (ok) gözlemlendi (Resim 56).



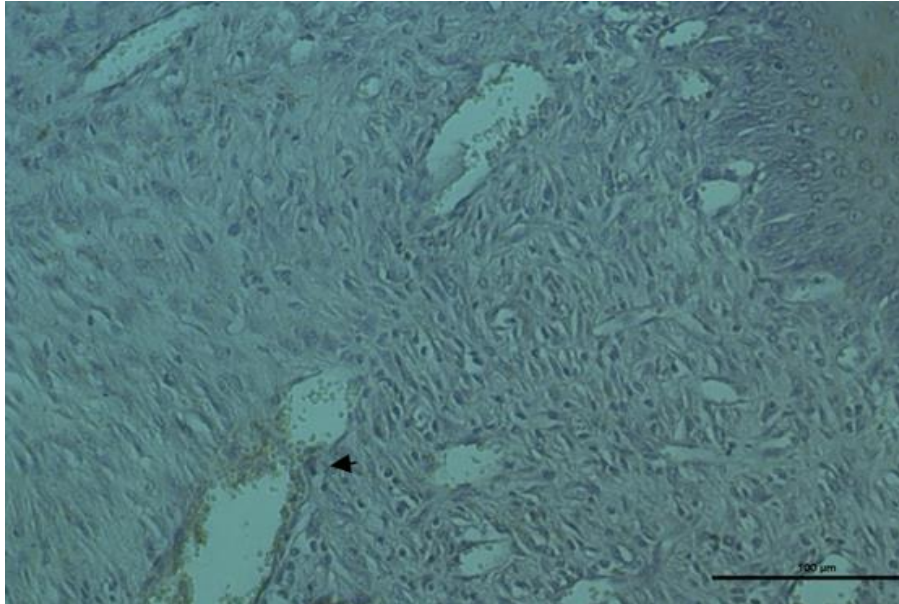
Resim 56. Diabet olmayan 21 günlük CAPE grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabet olmayan 21 günlük kontrol grubunda damar endotel hücrelerinde ve bağdoku hücrelerinde zayıf VEGF ekspresyonu gözlemlendi (Resim 57).



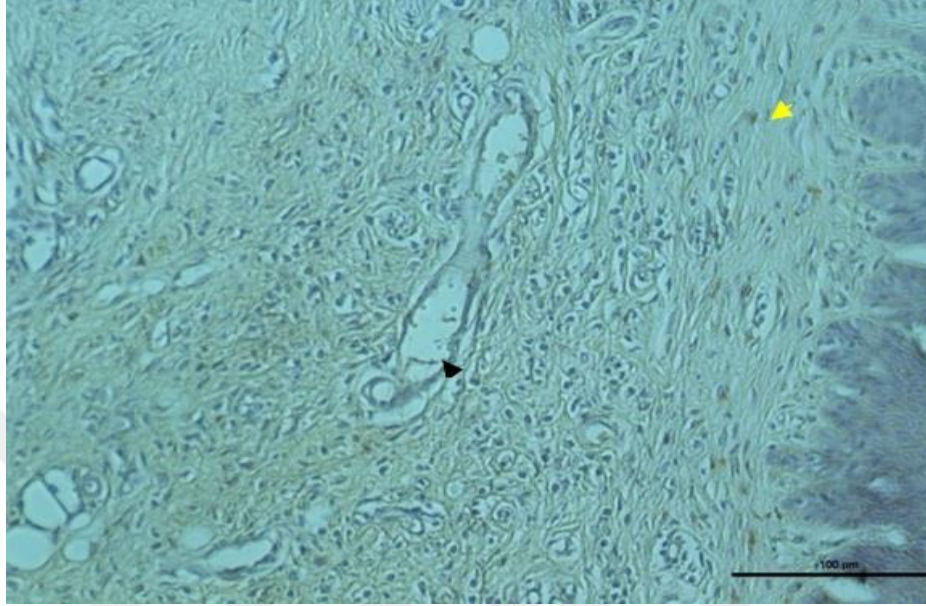
Resim 57. Diabet olmayan 21 günlük Kontrol grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabetik 7 günlük ABS grubunda damar endotel hücrelerinde VEGF pozitif (ok) ve bağ dokusundaki hücrelerde VEGF negatif ekspresyon gözlemlendi (Resim 58).



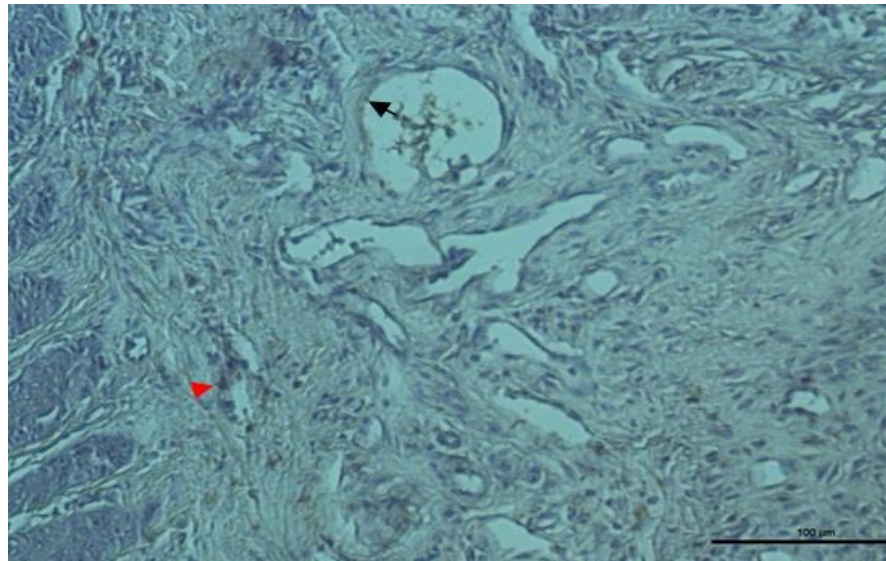
Resim 58. Diabetik 7 günlük ABS grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabetik 7 günlük CAPE grubunda dilate kan damarlarında VEGF ekspresyonu zayıf (ok), bağ dokuda az sayıda VEGF pozitif inflamatuvar hücreler (sarı ok) gözlemlendi (Resim 59).



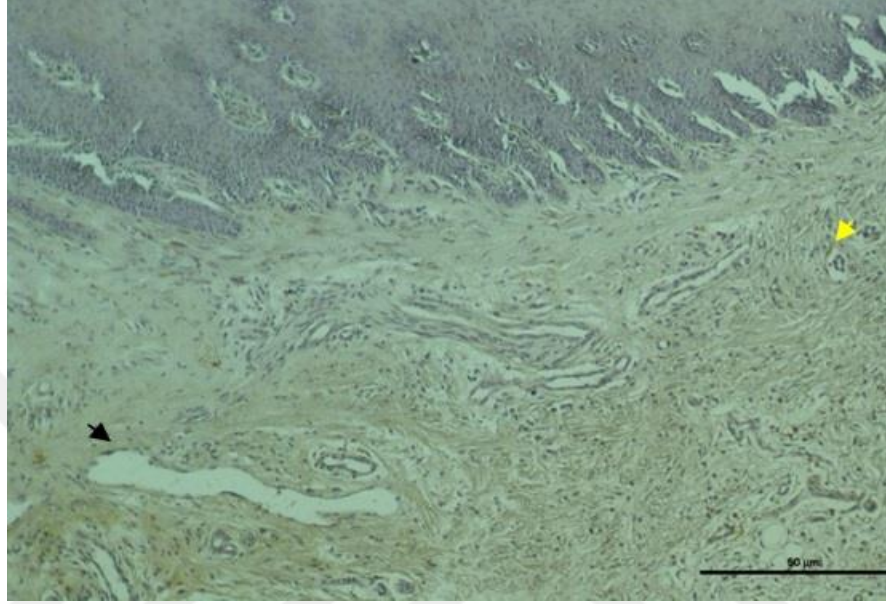
Resim 59. Diabetik 7 günlük CAPE grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabetik 7 günlük kontrol grubunda dilatasyon gösteren damar endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonu pozitif (ok), damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde VEGF ekspresyonu (kırmızı ok) gözlemlendi (Resim 60).



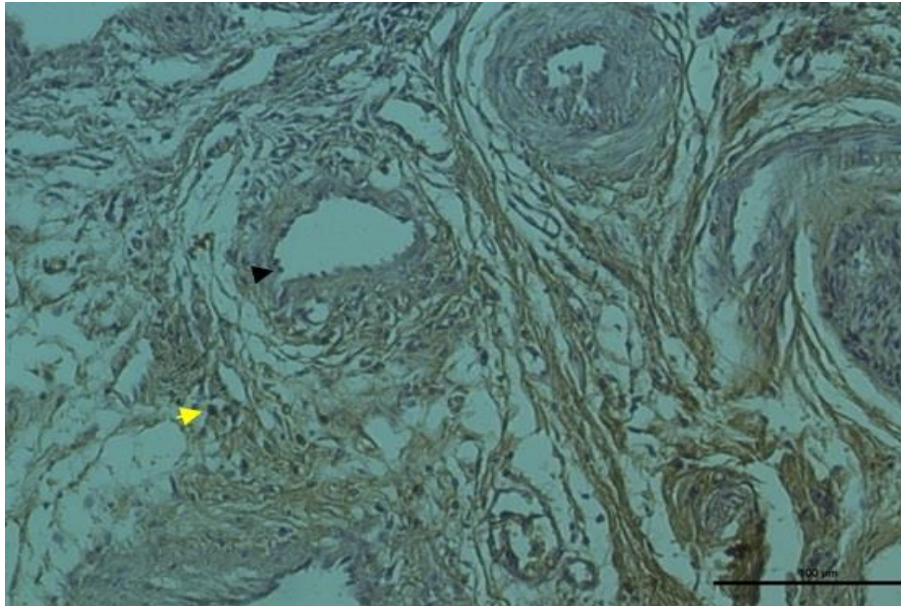
Resim 60. Diabetik 7 günlük kontrol grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabetik 14 günlük ABS grubunda damar endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonu (ok), damar çevresinde mononükleer hücrelerde VEGF pozitif reaksiyon (sarı ok) gözlemlendi (Resim 61).



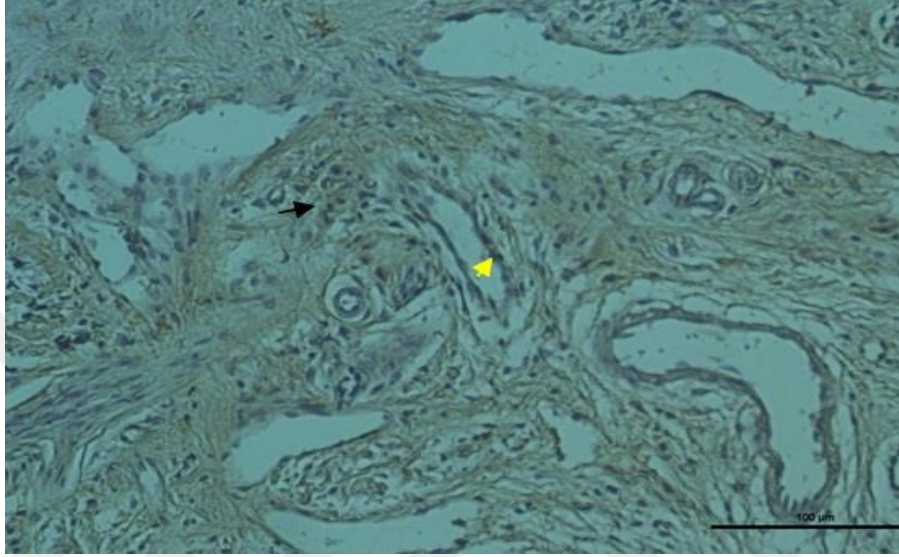
Resim 61. Diabetik 14 günlük ABS grubu; VEGF immün boyama 100µm

Diabetik 14 günlük CAPE grubunda damar lümenindeki endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonu (ok), kollajen liflerin bulunduğu alanlardaki mononükleer hücrelerde VEGF pozitif ekspresyon (ok) gözlemlendi (Resim 62).



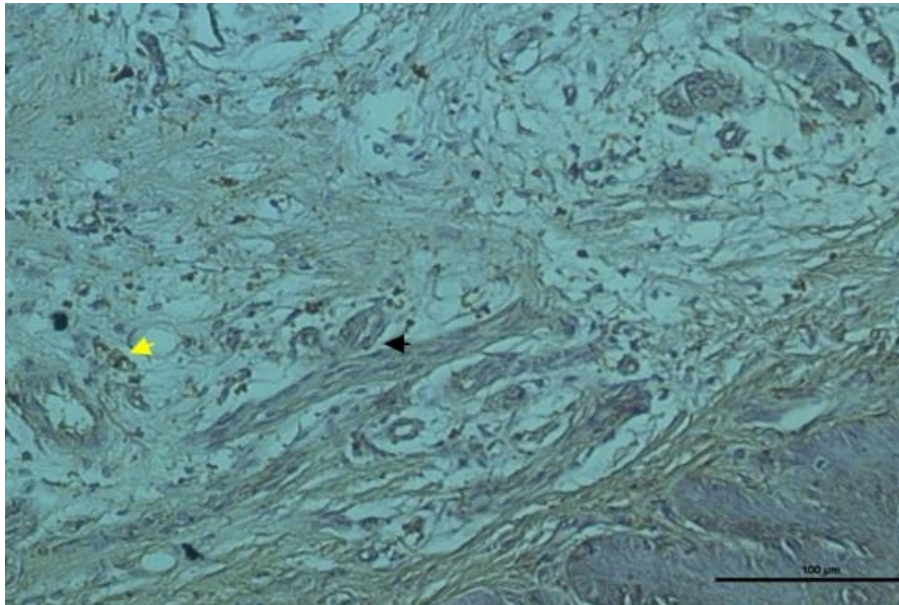
Resim 62. Diabetik 14 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Diabetik 14 günlük kontrol grubunda venüllerde ve kapillerde dilatasyon, uzamış endotel hücrelerinde VEGF pozitif ekspresyon (sarı ok), inflamatuvar hücrelerde VEGF ekspresyonu (ok) gözlemlendi (Resim 63).



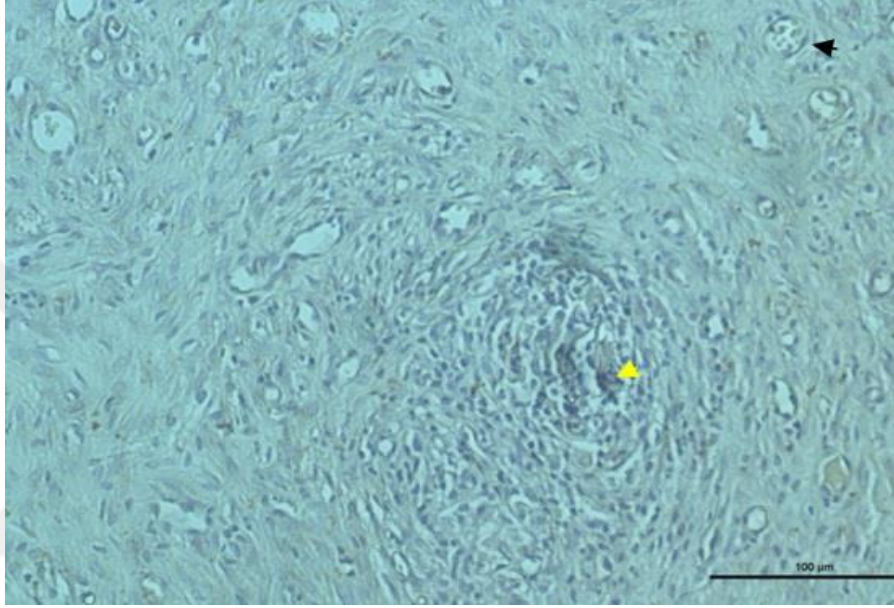
Resim 63. Diabetik 14 günlük kontrol grubu; VEGF immun boyama 100µm

Diabetik 21 günlük ABS grubunda damar duvarındaki endotel hücrelerinde zayıf VEGF ekspresyonu (ok), bağ dokusunda yaygın inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif ekspresyon (sarı ok) gözlemlendi (Resim 64).



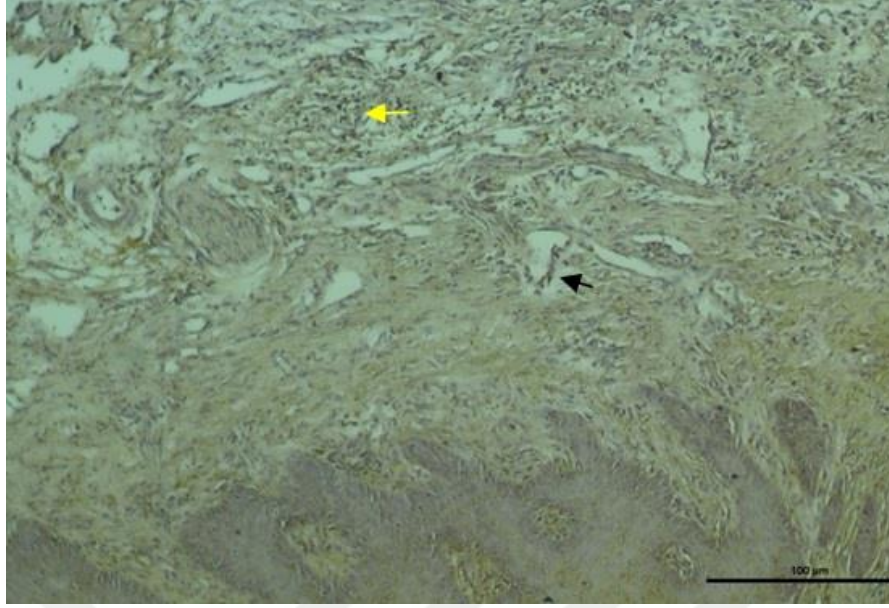
Resim 64. Diabetik 21 günlük ABS grubu; VEGF immun boyama 100µm

Diabetik 21 günlük CAPE grubunda bağ dokudaki bazı alanlarda küçük gruplar halinde inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif gözlenirken (sarı ok), damar boyunun normale yakın, endotel hücrelerinin bazılarında (ok) VEGF pozitif reaksiyon görüldü (Resim 65).



Resim 65. Diabetik 21 günlük CAPE grubu; VEGF immun boyama 100µm

Diabetik 21 günlük kontrol grubunda dilate kapiller damar endotel hücrelerinde VEGF pozitif ekspresyon, damar çevresinde belirgin inflamatuvar hücrelerde VEGF ekspresyonu (sarı ok) gözlemlendi (Resim 66).



Resim 66. Diabetik 21 günlük grubu; VEGF immün boyama 100μm

4.2. Çalışma Grupları Arasındaki İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda yara iyileşmesi üzerinde etkisi bulunan epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplar arasındaki farklılıklarında istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi. Her bir veriye 0 ile 4 arasında değerler verildi (0:Yok, 1:Zayıf, 2:Orta, 3:Fazla, 4:Çok fazla).

Diabetsiz ratların 7. Günde histopatolojik olarak değerlerinin ortalaması epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplarının histopatolojik olarak aldıkları değerlerin ortalaması ve kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması, kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması, ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması Tablo 10' da verilmiştir. Kontrol grubu ile CAPE grubu arasındaki karşılaştırmada ve ABS grubu ile CAPE grubu arasında karşılaştırmada inflamasyonda azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ($p < 0,05$). Ayrıca kontrol grubu ile ABS grubu arasındaki karşılaştırmada ve kontrol grubu ile CAPE grubu arasındaki karşılaştırmada damar dilatasyonu ve hemorajide azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

	Kontrol N=7	ABS N=7	CAPE N=7	Kruskal Wallis P değeri	Mann Whitney U P değeri
EPİTELYUM REJENERASYONU	0,57±0,53	0,86±0,69	0,71±0,49	0,689	NS* NS** NS***
FİBROZİS	1±0,58	0,71±0,76	1±0,58	0,585	NS* NS** NS***
İNFLAMASYON	1,29±0,76	1,29±0,76	0,29±0,49	0,027	NS* 0,020** 0,020***
DAMAR DİLATASYONU VE HEMORAJİ	1,43±0,54	0,71±0,49	0,71±0,49	0,035	0,030* 0,030** NS***

*Kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması ($p<0,05$), **Kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması ($p<0,05$), *** ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması ($p<0,05$).

NS: Anlamlı değildir.

Tablo 10. Diabetsiz ratların 7. Günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Diabetsiz ratların 14. günde histopatolojik olarak değerlerinin ortalaması epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplarının histopatolojik olarak aldıkları değerlerin ortalaması ve kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması, kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması, ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması Tablo 11' de verilmiştir. Kontrol grubu ile ABS grubu arasındaki karşılaştırmada fibroziste artış meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). ABS grubu ile CAPE grubu arasındaki karşılaştırmada fibroziste azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

	Kontrol N=7	ABS N=7	CAPE N=7	Kruskal Wallis P değeri	Mann Whitney U P değeri
EPİTELYUM	1,00±0,58	1,29±0,76	0,57±0,54	0,136	NS*

REJENERASYONU					NS**
					NS***
FİBROZİS	0,57±0,54	2,71±0,49	1,14±0,69	0,001	0,001*
					NS**
					0,003***
İNFLAMASYON	1,14±0,69	1,14±0,69	0,57±0,54	0,184	NS*
					NS**
					NS***
DAMAR DİLATASYONU VE HEMORAJİ	0,86±0,69	0,86±0,69	0,71±0,49	0,910	NS*
					NS**
					NS***

*Kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması (p<0,05), **Kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05), ***ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05).

NS: Anlamli değildir.

Tablo 11. Diabetsiz ratların 14. günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Diabetsiz ratların 21. günde histopatolojik olarak değerlerinin ortalaması epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplarının histopatolojik olarak aldıkları değerlerin ortalaması ve kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması, kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması, ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması Tablo 12’ de verilmiştir. ABS grubu ile CAPE grubu arasındaki karşılaştırılmada epitelyum rejenerasyonunda azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile CAPE grubu arasındaki karşılaştırmada damar dilatasyonu ve hemorajide artış meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

	Kontrol N=7	ABS N=7	CAPE N=7	Kruskal Wallis P değeri	Mann Whitney U P değeri
EPİTELYUM REJENERASYONU	0,86±0,69	1,43±0,54	0,57±0,54	0,052	NS*
					NS**
					0,018***
FİBROZİS	0,57±0,54	0,86±0,69	1,00±0,58	0,405	NS*
					NS**
					NS***
İNFLAMASYON	0,43±0,54	0,71±0,49	0,43±0,54	0,483	NS*
					NS**
					NS***

DAMAR DİLATASYONU VE HEMORAJİ	0,57±0,54	1,00±0,58	1,29±0,49	0,073	NS* 0,030** NS***
--------------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------	--------------------------------

*Kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması (p<0,05), **Kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05), ***ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05).

NS: Anlamli değildir.

Tablo 12. Diabetsiz ratların 21. günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Diabetli ratların 7. günde histopatolojik olarak değerlerinin ortalaması epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplarının histopatolojik olarak aldıkları değerlerin ortalaması ve kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması, kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması, ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması Tablo 13' de verilmiştir. Kontrol grubu ile ABS grubu arasında yapılan karşılaştırılmada epitelyum rejenerasyonunda azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırılmada epitelyum rejenerasyonunda azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile ABS grubu arasında yapılan karşılaştırılmada fibroziste azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırılmada fibroziste azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile ABS grubu arasında yapılan karşılaştırılmada damar dilatasyonu ve hemorajide azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırılmada damar dilatasyonu ve hemorajide azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

	Kontrol N=7	ABS N=7	CAPE N=7	Kruskal Wallis P değeri	Mann Whitney U P değeri
EPİTELYUM REJENERASYONU	3,29±0,77	2,43±0,54	2,00±0,58	0,12	0,040* 0,008** NS***
FİBROZİS	3,00±0,58	2,00±0,58	2,29±0,49	0,15	0,010* 0,032** NS***

İNFLAMASYON	3,14±0,69	1,57±0,54	1,71±0,49	0,002	0,003* 0,003** NS***
DAMAR DİLATASYONU VE HEMORAJİ	3,29±0,49	2,57±0,54	2,29±0,49	0,012	0,030* 0,006** NS***

*Kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması (p<0,05), **Kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05), *** ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05).

NS: Anlamli değildir.

Tablo 13. Diabetli ratların 7. günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Diabetli ratların 14. günde histopatolojik olarak değerlerinin ortalaması epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplarının histopatolojik olarak aldıkları değerlerin ortalaması ve kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması, kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması, ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması Tablo 14' de verilmiştir. Kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada ve ABS grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada epitelyum rejenerasyonunda azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada ve ABS grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada inflamasyonda azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile ABS grubu arasında yapılan karşılaştırmada ve kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada fibroziste azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Damar dilatasyonu ve hemorajide kontrol grubu ile diğer gruplar arasında azalma görülmüş, ABS grubu ile CAPE arasında artış gözlenirken bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,05).

	Kontrol N=7	ABS N=7	CAPE N=7	Kruskal Wallis P değeri	Mann Whitney U P değeri
EPİTELYUM REJENERASYONU	3,14±0,69	3,00±0,58	1,86±0,39	0,003	NS* 0,003** 0,003***

FİBROZİS	3,14±0,69	2,14±0,69	2,00±0,58	0,015	0,024* 0,010** NS***
İNFLAMASYON	2,57±0,54	2,71±0,49	1,57±0,54	0,006	NS* 0,010** 0,005***
DAMAR DİLATASYONU VE HEMORAJİ	3,14±0,69	1,57±0,54	2,29±0,49	0,002	0,003* 0,026** 0,030***

*Kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması (p<0,05), **Kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05), *** ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05).

NS: Anlamli değildir.

Tablo 14. Diabetli ratların 14. günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Diabetli ratların 21. günde histopatolojik olarak değerlerinin ortalaması epitelyum rejenerasyonu, fibrozis, inflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajinin gruplarının histopatolojik olarak aldıkları değerlerin ortalaması ve kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması, kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması, ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması Tablo 15' de verilmiştir. Kontrol grubu ile ABS grubu arasında yapılan karşılaştırmada ve kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada fibroziste, inflamasyonda, damar dilatasyonu ve hemorajide azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubu ile CAPE grubu arasında yapılan karşılaştırmada azalma meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05).

	Kontrol N=7	ABS N=7	CAPE N=7	Kruskal Wallis P değeri	Mann Whitney U P değeri
EPİTELYUM REJENERASYONU	2,86±0,38	2,71±0,76	2,29±0,49	0,141	NS* 0,037** NS***
FİBROZİS	2,57±0,54	1,71±0,49	1,71±0,49	0,014	0,015* 0,015** NS***
İNFLAMASYON	3,43±0,54	1,57±0,54	2,00±0,58	0,001	0,001*

						0,002**
						NS***
DAMAR DİLATASYONU VE HEMORAJİ	3,86±0,38	2,14±0,69	1,71±0,49	0,001		0,001*
						0,001**
						NS***

*Kontrol grubu ile ABS grubu karşılaştırılması (p<0,05), **Kontrol grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05), *** ABS grubu ile CAPE grubu karşılaştırılması (p<0,05).

NS: Anlamli değildir.

Tablo 15. Diabetli ratların 21. günde histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Diabet olmayan ve diabet olan gruplar arasında yapılan histopatolojik değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırıldığı zaman 7. gün ABS ile 7. gün diabetli ABS grubu arasında inflamasyonda, 14. gün ABS ile 14. gün diabetli ABS grubu arasında damar dilatasyonu ve hemoraji ile fibroziste ve 21. gün CAPE ve 21. gün diabetli CAPE grubu arasında damar dilatasyonu ve hemorajide anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05), diğer bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (Tablo 16) (p<0,05).

Gruplar	7. Gün Mann Whitney U P değeri			14. Gün Mann Whitney U P değeri			21. Gün Mann Whitney U P değeri		
	KONTROL DİYABET	ABS DİYABET +ABS	CAPE DİYABET +CAPE	KONTROL DİYABET	ABS DİYABET +ABS	CAPE DİYABET +CAPE	KONTROL DİYABET	ABS DİYABET +ABS	CAPE DİYABET +CAPE
Epitelyum rejenerasyonu	0,001	0,003	0,003	0,001	0,002	0,002	0,001	0,007	0,001
Fibrozis	0,001	0,008	0,003	0,001	NS	0,030	0,001	0,026	0,032
İnflamasyon	0,003	NS	0,002	0,004	0,003	0,010	0,001	0,015	0,001

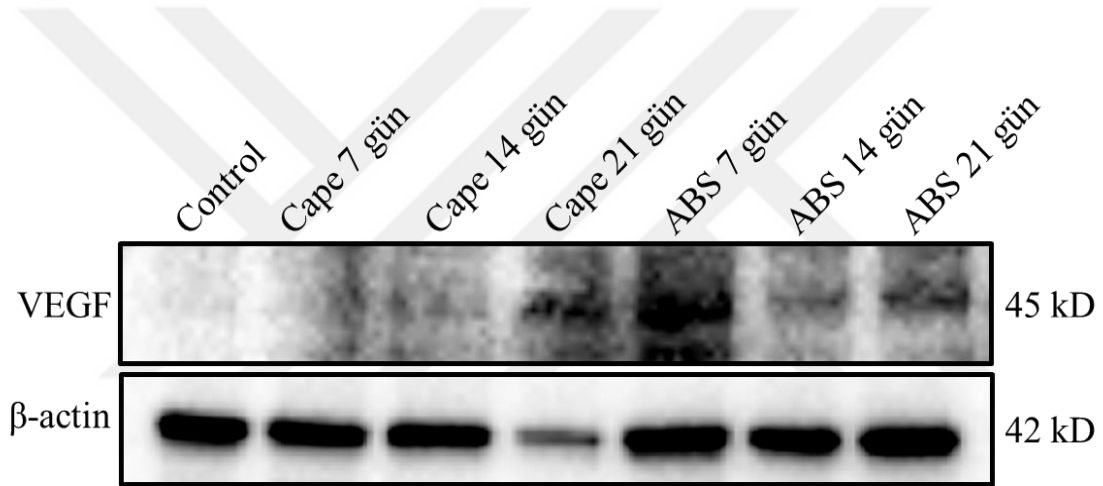
									2
Damar dilatasyonu ve Hemoraji	0,001	0,001	0,001	0,002	NS	0,001	0,001	0,010	NS

NS: Anlamli değildir.

Tablo 16. Diabet olmayan ve diabet olan gruplar arası histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması.

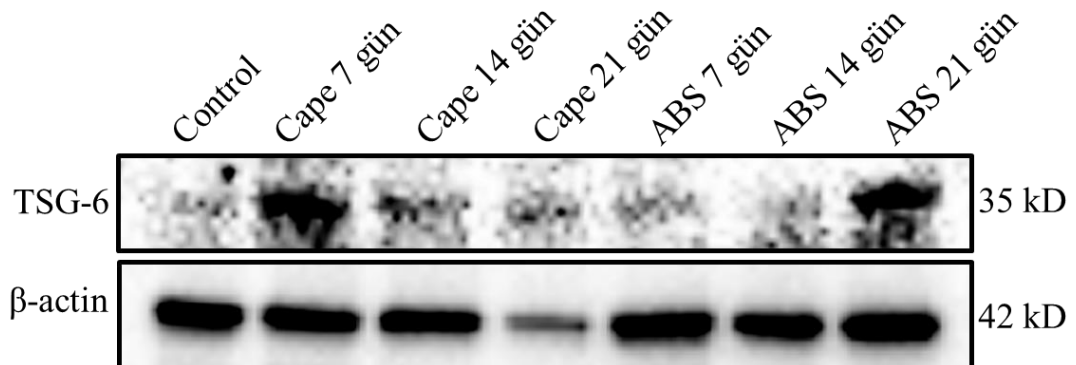
4.3. Biyokimyasal Analiz

Damak dokusundaki VEGF ekspresyonu Cape 21. gün ve ABS 7. gün grubunda dramatik bir şekilde artmıştır.



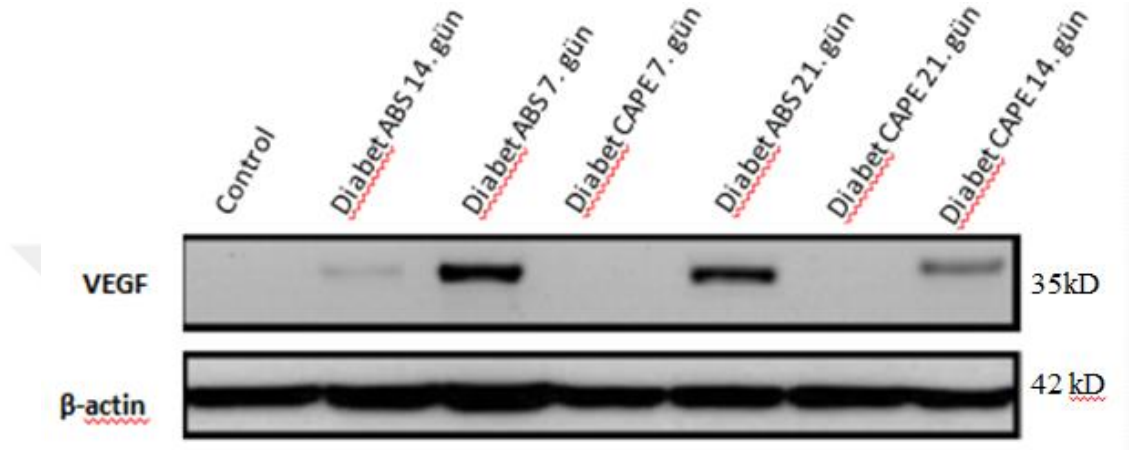
şekil 3. 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-VEGF ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

Damak dokusundaki TSG-6 ekspresyonu Cape 7. gün ve ABS 21. gün grubunda dramatik bir şekilde artmıştır.



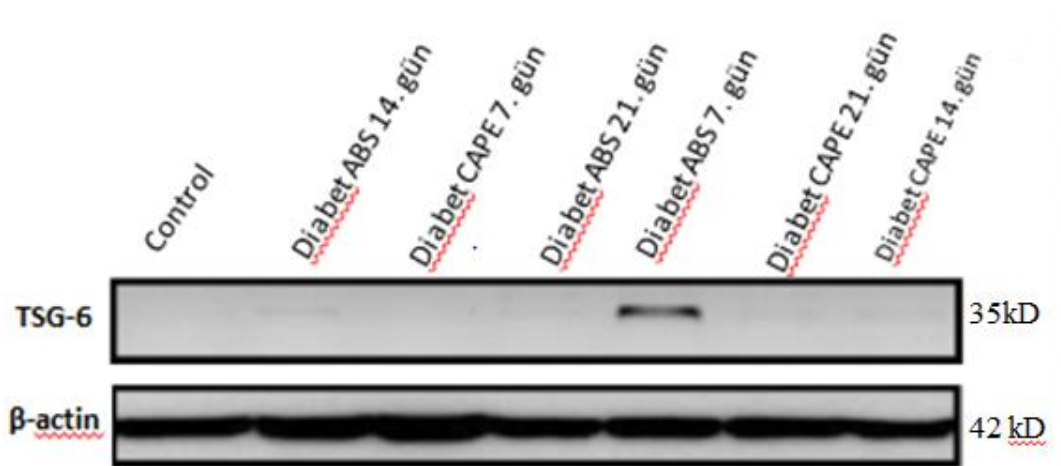
Şekil 4. 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-TSG-6 ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

Diabetli ratların damak dokusundaki VEGF ekspresyonu ABS 7. gün, CAPE 14. gün ve ABS 21. günde artış gözlemlenmiştir.



Şekil 5. 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-VEGF ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.

Diabetli ratların damak dokularında ABS 7. günde TSG-6 ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir.



Şekil 6. 20 µg total protein jelde koşturuldu. Anti-TSG-6 ve anti-β-actin antikorları kullanılarak Western Blotting yöntemi ile analiz edildi. β-actin yükleme kontrolü olarak kullanıldı.



5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi birbiriyle entegre ve sıkı ilişkisi bulunan 4 aşamadan oluşur. Bu aşamalar hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyondur. Bu aşamalar ve onların biyofizyolojik fonksiyonları belli zamanlarda sırasıyla, en uygun yoğunlukta ve spesifik sürelerde meydana gelmek zorundadır. Yara iyileşmesini etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler yara iyileşme sürecinin herhangi bir aşamasında doku yapımını bozar ve iyileşmeye zarar verir. Akut veya kronik iyileşmesi bozulmuş yaraların iyileşme sürecinde başarısızlık meydana gelebilir. Yaralarda genellikle yara sürecinde kordinasyonun sağlanamaması, tamamlanamaması ve ertelenmesinden dolayı patolojik bir inflamasyon oluşumu mevcuttur(107).

Yetişkin bir insanda optimal bir yara iyileşmesi gerçekleşmesi için; 1-Hızlı hemostaz; 2-Uygun enflamasyon; 3-Yara alanına mezenşimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşması; 4-Uygun angiogenezis; 5-Hızlı reepitelizasyon ve yara dokusunu güçlendirmek için kollajenlerin uygun olarak sentezlenmesini gibi durumları içermelidir(108).

Doku yaralandığı zaman mikroorganizmalar doku yüzeyinden dokunun altına geçerler. Enfeksiyon durumu ve mikroorganizmanın replikasyon durumu, yaranın kontamine, kolonize, lokal enfeksiyon kolonizasyonu ya da yaygın invaziv enfeksiyon olup olmadığını belirler. Kontaminasyon; organizmanın replikasyon yapmadan yara üzerinde bulunması, kolonizasyon; dokuya zarar vermeden organizmanın yara üzerinde replikasyonlu olarak bulunması, lokal enfeksiyon; mikroorganizmanın belli bir alanda replikasyona başlaması, invaziv enfeksiyon; uygun bir dokuda organizmanın replikasyonu olarak tanımlanır(109).

İnflamasyon yara iyileşme sürecinin normal bir parçasıdır ve mikroorganizmaların kontaminasyonunun uzaklaştırılması için önemlidir. Fakat inflamasyon süreci uzun olabilir veya mikrobiyal temizlik tamamlanmamış olabilir. Dekontaminasyonun etkinliğinde anormallik meydana gelir. Hem bakteri hem de endotoksinler interleukin-1 (IL-1) ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla inflamatuvar fazın uzamasına sebep olabilirler. Eğer bu durum devam ederse, yara kronik bir hal alabilir ve yara iyileşmesi başarısız olabilir. Epidermal bariyer

parçalandıktan sonra keratinositler tarafından interleukin-1 (IL-1) ve tumor nekrozis faktör- a (TNF- a) salgılanır. IL-1 ve TNF- a bariyer zararından dolayı çevrede bulunan hücelere uyarı gönderir. Pıhtı sebebiyle hemostaz uyarılır ve inflamatuvar hücelerin akın etmesi için bir matriks sağlanır. Trombositler büyüme faktörlerini salgılar. Bu maddeler yara bölgesine lökositlerin toplanmasını sağlarlar. Nötrofiller, infiltre olarak bakterilerin kontaminasyonunu uzaklaştırır. Monositler, makrofajlara dönüşürler ve makrofajlarda inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar(110).

Granülasyon dokusunda formasyon yaralanmadan yaklaşık olarak 4 gün sonra yara boşluğunda başlar. Birçok yeni kapiller granüller ortaya çıkmasıyla yeni stromalar meydana gelir. Aynı zamanda makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hüceleri yara alanına doğru hareket eder. Makrofajlar sadece inflamatuvar cevabı artırmazlar aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü(FGF) salgılanmasını sağlar, sonunda anjiogenezisi teşvik eder. Neovaskularizasyon makrofajların sebep olduğu fibroblast infiltrasyonu esasen yeni ECM. FGF, TGF- b ve PDGF'nin organizasyonu, depolanması ve sentezlenmesi için gereklidir(110).

VEGF ve bFGF güçlü anjiogenik büyüme faktörleridir. Takamiya ve ark. farede oluşturdukları bir modelde VEGF ve bFGF sitokinlerinin zamanla ilişkisini saptamışlar ve bu büyüme faktörleri yara yaşının belirlenmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Fakat insan dokusu üzerinde kullanmak pratikte basit olmadığını söylemektedirler(111).

Nötrofil, lökositleri ve plazma proteinlerini bölgesel inflamatuvar eksudayı meydana getirirler. Patojenlerden dolayı veya dokuda bulunan makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler sayesinde nötrofiller aktivasyonu gerçekleşir ve fagositoz başlar. Daha sonra granüllerinde bulunan toksik maddeler boşaltılır ve mikroorganizmalar yok edilir. Granüllerde bulunan çok kuvvetli bir etkisi bulunan reaktif oksijen ve nitrojen, proteinaz 3, katepsin G ve elastaz benzeri maddeler, konaktaki dokulara da zarar verebilir(112).

Akut inflamasyonlu bir fare modelinde inflamasyonda TSG-6'nın etkisi ve proteaz ilişkisinin düzenlenmesinde plazmin ve plazminojen aktivatör sisteminin önemi araştırılmıştır. TSG-6'nın enjeksiyonu ile nötrofil infiltrasyonunda önemli

oranda azalma meydana gelmiş. TSG-6'nın nötrofil migrasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur(113).

1-İnflamasyon (1-5 gün): Dokuda meydana gelen yaralanma birçok kimyasal mediatörler ve sitokin salınımını stimüle eder. Bunlar iyileşme ve hemostaz sürecinde aktivasyon ve inhibisyon mekanizmalarıyla önemli bir görev üstlenmektedir(114).

Bir haftalık süre içerisinde gerçekleşen inflamasyon fazında: İlk olarak trombositler koagülasyonda görev alırlar ve pıhtıyı oluştururlar. Pıhtı fibrine dönüşür ve stabil bir hal alır. Vasküler permeabilite artar ve hücreler arasında inflamatuvar eksuda toplanır. Nötrofil ve monositler sahada toplanır ve mediatörler sayesinde lökositler bakterilerle savaşırken monositler de makrofajlara dönüşür. Yaralanmadan 72 saat sonra bölgede makrofajlar hakimdir. Aynı zamanda anjiogenik büyüme faktörü yeni damar oluşumunu başlatır ve bu sayede granülasyon dokusunun oluşması için gerekli olan yeni damar oluşumu gerçekleşir. Fibroblastlar yeni damarların etrafında kollajen sentezi gerçekleştirir ve 5. günde granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Granülasyon dokusunun oluşumunda oksijenizasyon ve beslenme çok önemli bir yer tutmaktadır(114).

Yaranın ikinci haftasında gerçekleşen proliferasyon ve skar gelişimi safhasında; fibroblastlar tarafından kollajen lifleri meydana getirilir. Bu dönemde epitelizasyon ve kontraksiyon gerçekleştirilir. Rejenerasyon yara kenarlarından başlar ve granülasyon dokusunun üzerinden ilerlemeye devam eder. Epiteller karşılıklı olarak birleştiği zaman kontraksiyon başlar. Kontraksiyon sayesinde yara genişliği azalır. Bu olay miyofibroblastlar tarafından meydana getirilir. Granülasyon dokusu olduğu zaman ve epitelizasyon tamamlanınca bu dönem biter(114).

Yaralanmadan ikinci hafta sonunda başlayan Remodelling döneminde; yumuşak ve jelatin yapıda bulunan tip III kolajenin daha sağlam ve sıkı yapıda olan tip I kollajene dönüştüğü dönemdir(114).

Birçok çalışmada bu süreçler gözönüne alınarak 7, 14 ve 21. günlerin önemli olduğu düşünülmüş ve bu günler doğrultusunda çalışmalar yapılmıştır.

Kosger ve ark. ratların palatinal mukozalarında 10mm'lik tam kalınlık mukozal bir yara yüzeyi oluşturmuşlar ve yara yüzeyine topikal olarak Arnebia

Densiflora eksratı uygulamışlar. Daha sonra 4, 7, 14 ve 21. Günlerde sakrifiye edilen ratların histolojik olarak değerlendirmişler(115).

Tramontina ve ark.'nın ratlarda yaptığı bir çalışmada yara iyileşmesine bizmut subgalatın etkisi araştırılmış. Ratların sırtında oluşturdukları 3.5x2 mm lik yaraya bizmut subgalat yerleştirmişler ve daha sonra 1, 4, 7, 11, 18. günlerde histolojik ve morfolojik değerlerdirme yapılarak bizmut subgallatın etkisini araştırmışlardır(116).

Oda ve ark. ratların palatal bölgesinde periostun altından 4mm 'lik bir defekt oluşturmuşlar ve daha sonra bu defekte temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) enjekte etmişlerdir. Kontrol grubuna ise sadece fosfat tamponlu tuzlu su enjekte etmişler. Ligand proteinlerinin indüklenmesi sonucunda granüler doku oluşumunda ve reepitelizasyonda artış meydana gelmiş. BFGF uygulamasının oral mukoza yaralanmalarında iyileşmesinde bozukluk bulunan bireylerde uygulanabileceğini belirtmektedirler(117).

Cornelissen ve ark. maxillanın büyümesini bozan palatinal yarı ameliyatı sonrasında yara kapanmasını ve skar formasyonunu araştırmışlar. Ratların palatinal mukozasına interferon- β enjekte etmişler. Genç ratların palatal mukozasında yara oluşturup IFN- β 'nin reepitelizasyonu stimüle ettiğini, fakat skar dokusu üzerinde bir azaltma meydana getirmediğini vurgulamışlardır(118).

Kozlovsky ve ark.'nın çalışmasında, ratların palatinal mukozasında 5 mm çapında yumuşak doku defekti oluşturarak çeşitli antimikrobiyal ajanların yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirilmiştir(119).

Yamashita ve ark.'nın çalışmasında zoledronate'ın kemik ve mukozada yara iyileşmesini değerlendirmek için deneysel yara modeli olarak rat palatinal alanı kullanmıştır(120).

Bu bilgiler eşliğinde biz de mevcut çalışmamızda da sekonder iyileşmeye bırakılan eksizyonel yara modeli oluşturmak için rat palatinal mukozası kullanılmıştır. Araştırmamız esnasında, CAPE'nin ve ABS'nin ağız içi mukozal dokuda yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla ratların ağız içi mukozal iyileşme süreci ve literatürdeki benzer çalışmalar göz önüne alınarak doku örnekleri 7, 14 ve 21. günlerde alınmıştır. Çalışmadan önce, histolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerin yapılabileceği optimal defekt genişliğini saptamak

amacıyla bir ön değerlendirilme yapılmış ve sonuç olarak da, çalışmada eksizyonel cerrahiye standardize edilmesi için 4 mm çapında punçlar ile tam kalınlıklık defektler oluşturulmuştur.

Hemostatik başarısızlıklar dental uzmanlar için çok ciddi bir problemdir, çünkü postoperatif sonrası meydana gelen aşırı kanamalar yara iyileşmesini geciktirir ve enfeksiyon riskini artırır. Fakat genelde kullanılan lokal hemostatik ajanlar, kan faktörlerinden elde edilen plazma, PRP (trombositten zengin plazma) gibi metotlar kullanılır. Fakat bunlarda viral enfeksiyonların taşınma riski ve faktörlerin inhibe olma riski mevcuttur(7).

Ercetin ve ark. bir çalışmasında; ABS 'nin trombosit fonksiyonlarını ve koagülasyon faktörlerini etkilemediği desteklenmiş ve kullanıldıktan bir veya üç saniye içinde cevap olduğu gözlemlenmiş ve durum dental cerrahi için çok önemli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, hastalarda yarada enfeksiyon oluşmamış ve normal bir yara iyileşmesi gözlemlenmiştir(7).

ABS'nin hemostatik aktivitesinin yanında, bakterilerin büyümesini de inhibe etmek olduğu belirtilmiştir. ABS'nin antiinfektif etkisini, travmatik yaralar gibi hemostatik aktivitede kullandığımız alanlarda bakterilerin büyümesini inhibe ettiği için günümüzde klinik olarak kullanılması avantaj sağlayabileceği vurgulanmış ve ABS'nin birçok patojene karşı aktivitesi test edilmiştir(121).

ABS'nin *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococcus*, vancomycin-susceptible *Enterococcus*, and vancomycin-resistant enterococci (VRE)'karşı etkili olduğu saptanmıştır(122).

ABS klasik kademeli koagülasyonda bağımsız bir rol oynamakta olduğu ve yara iyileşme sürecine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda ABS'nin antiinfektif etkisinin olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir(6).

Turhan ve ark.'nın çalışmasında; ABS'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin, ABS kullanılan dokularda mikrodamarların yoğunluğu üzerinde etkisinin azaldığı gözlemlenmesiyle sınırlı olduğu görülmüştür. Bu durum başlangıç protein ağı dışındaki hemostaz mekanizmasının sekonder olarak devamı olduğunu öne sürmektedir(123).

Demiralp ve ark. çalışmalarında; ABS'nin hemostatik aktivitesinin yanında, bakterilerin büyümesini de inhibe ettiğini belirtmişlerdir. ABS'nin antiinfektif etkisini, travmatik yaralar gibi hemostatik aktivitede kullandığımız alanlarda bakterilerin büyümesini inhibe ettiği için günümüzde klinik olarak kullanılması avantaj sağlayabileceğini ve birçok patojene karşı etkisini saptamışlardır(121).

Çalışmamızda ise; damar dilatasyonu ve hemoraji inflamasyonla doğru orantı olduğunu göstermektedir. Damarlarda meydana gelen dilatasyon sonucunda artar ve inflamasyonda artış meydana gelir. Bu bilgiler eşliğinde, diabet olmayan 7. günde damar dilatasyonu ve hemorajide ABS grubunda azalma meydana gelmiştir ve yapılan istatistiksel analizde kontrol grubuna göre istatistiksel analiz anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum erken dönem de ABS'nin protein ağı oluşturarak kanamayı azalttığı ve bunun sonucunda yarada bakteriyel enfeksiyonun yan etkilerini azalttığı, ayrıca inflamasyonun da azalmasına sebep olarak yara iyileşmesi üzerinde erken dönemde olumlu etkisinin bulunduğunu düşünmekteyiz. 14. günde damar dilatasyonu ve hemorajide ABS grubunda herhangi bir azalma görülmemiştir. 21. günde damar dilatasyonu ve hemorajide ABS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır.

ABS içerisinde birçok bitkisel ekstraktı barındırmaktadır. Bu bitkilerin herbirinin kendine has özellikleri bulunmaktadır. Glycrhiza Glabra (Meyan)'nın antiinflamatuvar, antitrombin, antitrombosit, antioksidan, antiaterosklerotik ve antitümör etkilerde de sahiptir(124).

T. Vulgaris çeşitli seviyelerde antioksidan aktivite sergilediği ve aterosklerozda lipit peroksidasyonunda olduğu gibi oksidatif zararı önlemeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir. V.Vinifera patojenlerin dirençlerini düşürmekte olduğu söylenmektedir. A.Officinarum ise; farelerde peritoneal makrofajların lipopolisakkarit aktivasyonlarında nitrik oksit üretimini inhibe etmektedir. U. Dioica potasyum kanallarını açarak negatif inotropik etki yapmaktadır(125).

Yapılan bir çalışmada; ABS ile tedavi edilen defektlerde, yara genişliğinde azalma ve yara kontraksiyonunda artma gözlemlenmiştir. Bu durumun iyileşme hızının artmasıyla ve ABS de bulunan komponentlerin antioksidan aktivitesi ile bağlantılı olarak inflamasyonun azalmasıyla ilişkisi olabileceği düşünülmüştür(126).

İşler ve ark. yaptığı bir çalışmada; ABS nekrozis sürecini ve inflamasyonu azaltırken, erken iyileşme periyodunda yeni doku formasyonunu artırmaktadır. Bu durum ABS'nin inflamasyonu hafiflettiğini göstermektedir. Bunun ABS içerisinde bulunan bazı komponentlerin muhtemelen antiinflamatuvar özellikleriyle ilişkisi olduğu düşünülmektedir(127).

Bizim çalışmamızda; diabet olmayan 7, 14 ve 21. günlerde ABS'nin yara inflamasyonunda herhangi bir olumlu etkisine rastlanmamıştır. Fakat diabetli ABS grubunda 7. günde inflamasyona bakıldığında ABS grubunda inflamasyonda azalma görülmüştür. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat dramatik bir şekilde 14. günde inflamasyona ABS 'nin herhangi bir etkisi bulunamamıştır. Diabetli 21. günde inflamasyonda ABS grubunda azalma meydana gelmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kontrol grubuna göre ABS grubunda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diabetli bireylerde inflamasyon daha fazla görülmektedir ve hastalık derecesini ve sistemik durumu olumsuz yönde etkilediği için istenmeyen bir durumdur. 7. gündeki ABS olumlu etkisi içerisinde bulunan komponentlerin antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Fakat dramatik bir şekilde 14. günde inflamasyona ABS'nin herhangi bir etkisi bulunamamıştır. 21. günde ise meydana gelen azalma sonucunda geç dönem inflamasyonda azalma ve yara iyileşmesinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Bu durum ABS antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliklerini bize göstermektedir.

ABS içeriğinde bulunan Glyrhiza Glabra (Meyan) neovaskülarizasyonda sitokinleri indükler ve vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltarak, angiogenezi inhibe eder(124).

ABS'nin vasküler endotelial, kan hücreleri, angiogenesis, hücrel proliferasyon, vasküler dinamikler ve hücrel mediatörleri neoplastik hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar ve inflamasyon gibi birçok patolojik durumda rol oynadığı belirlenmiştir(121).

Fibrozis oluşumunun diabet olmayan ABS kullanılan grupta 14. günde istatistiksel olarak arttığı saptanmıştır. ABS ile tedavi edilen grupta ABS ile tedavi edilmeyen gruba oranla daha fazla fibrozis oranı gözlemlenmiştir. Bu durumun sebebi ABS kullanılan grupta iyileşme hızının artırılmasında kaynaklandığı düşünülmektedir(126).

Bizim çalışmamızda; diabet olmayan ratlarda 7. günde kontrol grubuna göre ABS grubunda fibroziste azalma meydana gelmiştir. İstatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum 7. günde yara iyileşme hızında herhangi hızlanmanın görülmediğini ve skar dokusu oluşumunda bir azalma meydana geldiğini göstermektedir. Yara iyileşmesinde skar dokusu istenmeyen bir durumdur. ABS'nin olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz. 14. günde ise ABS grubunda fibroziste kontrol grubuna göre artış meydana gelmiştir. ABS grubundaki fark kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). 14. günde yara iyileşmesinin hızlandığını söyleyebiliriz. 21. günde ABS fibroziste artış meydana gelmiştir. Bu artışın meydana gelmesine karşı istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen ABS'nin yara iyileşmesini hızlandırdığını söyleyebiliriz. Bu sonuçlar eşliğinde ABS materyalinde antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı yara iyileşme hızını artırarak olumlu etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz.

Proliferatif evrede meydana gelen durumlardan biri de reepitelizasyondur. Reepitelizasyon, trombositlerin ve makrofajların sentezlediği ve sekresyonunu yaptığı büyüme faktörlerinin (EGF, TGF- β ve FGF) stimülasyonu neticesinde meydana gelen bir dönemdir(128).

Yara kenarlarından köken alan epitelyal hücreler yara kenarından yaranın merkezine doğru bazal membran üzerinde migrasyonu sonucunda başlayan reepitelizasyon dönemi yara iyileşmesinin temel öğelerindendir(129).

Shim ve ark. aucubin adlı bir bitki ekstresinin ağız içerisindeki yaralarda iyileşme üzerindeki olumlu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, %0.1'lik aucubin solüsyonunu oral mukozal yara iyileşmesinde antiinflamatuvar etkili olduğunu, reepitelizasyon ve kollajen matriks yapımını öncülük ettiğini bildirmişlerdir. Aloe vera jel ekstresi olan acemannan'ın ağız içi yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada, acemannan uygulanan ratlarda serum uygulaması yapılanlara göre epitelizasyonun artmış olduğu belirtilmiştir(130).

Epitelyum rejenerasyonu yara iyileşmesini olumlu etkilemektedir. Bizim çalışmamızda; diabet olmayan 7. ve 14. Ve 21. günde kullanılan ABS'nin epitelyum rejenerasyonunu artırdığı ve yara iyileşmesine olumlu etkilerinin görüldüğü

gözlemlenmiştir. ABS grubunun epitelyum rejenerasyonunu artırdığı gözlemlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). ABS'nin de epitelyum mekanizması üzerinde fazla bir etkiye sahip olmadığını gözlemlemekteyiz.

Ögetürk ve ark.'nın bir çalışmasında; sıçanlarda karbon tetraklorür (CCl_4) ile yumuşak doku hasarı oluşturmuşlar ve CAPE uygulamışlar. Kontrol grubunda herhangi bir patolojik durum gözlenmemiş. CCl_4 uygulanan grupta epitellerinin dükülmemekte olduğunu ve pulmoner intertisyumda hemoraji saptanmış. Ayrıca polimorf çekirdekli lökosit ve makrofaj infiltrasyonunun meydana geldiği belirlenmiş. CCl_4 ile birlikte CAPE verilen grupta hafif hemorajik alanlar dışında normal bir görünüm saptanmış ve kontrol grubuna benzediği görülmüştür(131).

Damar dilatasyonu ve hemoraji inflamasyonla doğru orantı göstermektedir. Damarlarda meydana gelen dilatasyon sonucunda hücre ve sıvı geçişleri artar ve inflamasyonda artış meydana gelir. Bu bilgiler eşliğinde, diabet olmayan 7. günde damar dilatasyonu ve hemorajide CAPE grubunda azalma meydana gelmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kontrol grubuna göre istatistiksel analizde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum erken dönemde CAPE'nin damar dilatasyonunu azaltarak kanamayı azalttığı ve inflamasyonun da azalmasına sebep olarak yara iyileşmesi üzerinde erken dönemde olumlu etkisinin bulunduğunu düşünmekteyiz. 14. günde damar dilatasyonu ve hemorajide CAPE grubunda azalma meydana gelmiştir. Fakat istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. 21. günde damar dilatasyonu ve hemorajide CAPE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir ($p=0.03$). Bu durum geç dönemde CAPE'nin antiinflamatuvar ve hemostatik etkinliğini kaybettiği şeklinde yorumlanabilir.

CAPE güçlü bir antioksidan, antiinflamatuvar ve yara iyileştirme özelliğine sahiptir. Yara iyileşmesi üzerindeki etkisi NF- κ B'nin inhibisyonu üzerine etkisine bağlanmaktadır(132).

İn vitro ve in vivo çalışmalarda CAPE'nin mikromolar konsantrasyonlarda; inflamasyon süresince araşidonik asitin lipoksigenaz yolunun baskılanması ve NF- κ B'nin inhibisyonu gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri olduğu saptanmıştır(133).

Santos ve ark.'nın çalışmalarında, CAPE ile tedavi sonrasında özellikle yanık yaralarında yara iyileşmesinin arttığı, oksidatif zarar ve inflamatuvar parametrelerin

azaldığını, ayrıca lipoksigenaz ve siklooksigenaz aktivitelerinin inhibe ettiklerini rapor etmişlerdir(134).

Magro-Filho ve de Carvalho, oral kavitede gerçekleştirilen cerrahi işlemlerden sonra yara yüzeylerine CAPE'nin topikal olarak uygulanması sonrası inflamasyonda azalma ve analjezik bir etki yaptığı gösterilmiştir(135).

Bizim çalışmamızda, diabet olmayan 7. günde CAPE grubunda inflamasyonda azalma meydana gelmiştir. CAPE grubundaki azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,02$). 14. gün diabet olmayan grupta inflamasyonda CAPE grubunda bir azalma meydana gelmiş. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,114$). 21. Gün diabet olmayan grupta inflamasyonda azalma meydana gelmemiştir. CAPE'nin diabet olmayan gruplar üzerinde yara iyileşmesinde olumlu etkileri görülmüştür. CAPE materyalini içerisinde bulunan komponentlerin antiinflamatuvar etkileri ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı yara iyileşmesinde olumlu etki yaptığını düşünmekteyiz.

Özyurt bir çalışmasında; CAPE, fibrozisli dokudaki NO, MDA ve OH-prolin miktarlarını E-vit'ten daha fazla düşürdüğünü ve bleomisin (BLM) kaynaklı akciğer fibrozisinde CAPE' nin antioksidan ve serbest radikaller üzerindeki süpürücü etkisinin E-vit' den daha fazla olduğunu söylemektedir. CAPE, lipid peroksidasyonunu E-vit' den daha fazla yavaşlatmıştır. Fibrozisli dokuya nötrofil göçünün fazla olduğunun göstergesi olan BLM verilen gruptaki yüksek MPO aktivitesi, CAPE tarafından kontrol grubu seviyesine düşürülmüştür. BLM muhtemelen iNOS veya eNOS enzim sistemi üzerine aktive edici etki göstererek arginin aminoasitinden daha fazla NO sentezletmiştir. CAPE ise bu etkiyi bloklayarak kontrol seviyesine indirmiştir. Sonuç olarak; her ne kadar E-vit ile tedavinin de başarılı olmasına rağmen hem OH- prolin hem de MDA ve MPO düzeylerini kontrol grubu seviyelerine indirdiği için CAPE'nin BLM kaynaklı akciğer fibrozisini önlemede E-vit'ne göre daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir(136).

Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda; Diabet olmayan ratlarda 7. Günde CAPE grubunda fibroziste azalma meydana gelmiştir. İstatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum 7. Günde yara iyileşmesinde fibröz doku oluşumunda bir azalma meydana geldiğini göstermektedir. Yara iyileşmesinde fibröz

doku istenmeyen bir durumdur. CAPE'nin NO, OH- prolin ,MDA ve MPO üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. 14. ve 21. günde CAPE grubunda fibroziste kontrol grubuna göre artış meydana gelmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 14. Ve 21. günde yara iyileşmesinin hızlandığını ve istenmeyen bir durum olan fibröz doku oluşumu gerçekleştiğini söyleyebiliriz. Bu sonuçlar eşliğinde erken dönem yara iyileşmesinde CAPE antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı yara iyileşme hızını artırarak olumlu etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz.

Lopes-Rocha ve ark. tarafından oral kavitede bulunan cerrahi işlem yaralarının iyileşmesi üzerinde propolisin yararlı bir etkisi olduğu not edilmiştir. CAPE inflamasyonu azaltmakta ve granülasyon doku formasyonunu ve epitelizasyonun oluşumunu hızlandırmakta olduğunu belirtmişlerdir(137).

Bizim çalışmamızda; diabetiz 7. günde CAPE'nin epitelyum rejenerasyonunu artırdığı ve yara iyileşmesine olumlu etkilerinin görüldüğü gözlemlenmiştir. Diabetiz 14. ve 21. günde CAPE'nin epitelyum rejenerasyonunu azalttığı gözlemlenmiş. Bu durumun CAPE'nin yara iyileşmesinin geç döneminde etkisinin azaldığını düşünmekteyiz. Ayrıca bu özelliklerinin yanında yara iyileşme mekanizmasında da etkili olduğunu gözlemlenmektedir.

Western blot yöntemi özellikle düşük miktarda bulunan proteinlerin, post elektroforez proteinlerin immün olarak belirlenmesi için kullanılan önemli ve güçlü bir prosedürdür. 1979 da bir memrana elektroforez edilmiş gelden protein transferi edilerek başlayan protokol daha sonra protein blotlanarak ileri derecede geliştirilmiş. Şimdi bilim adamlarının bu transferi gerçekleştireceği çeşitli yollar ve durumlar mevcuttur. Kısacası; kanda bulunan antijenleri belirlemede kullanılan bir metottur. (138).

Bizim çalışmamızda ilk olarak defekt bölgesinden alınan dokuların histolojik olarak incelemesi yapılmış ve ayrıca biyokimyasal olarak VEGF ve TSG-6 protein düzeyleri belirlenmiştir. Bu protein düzeyleri güçlü ve etkili bir teknik olan western blot tekniği ile yapılmıştır

Getting ve ark. yaptığı bir çalışmada TSG-6'nın Link bağlantı modülü antiinflamatuvar etkisine aracılık ettiği bulunmuştur. Link_TSG6'nın ve rhTSG-6'nın benzer özellikler göstererek akut inflamasyonda nötrofilleri inhibe etmektedirler.

Link_TSG6'nın ayrıca inflamatuvar mediatörler olan TNF ve PGE2'nin seviyesini azalttığını bulmuşlardır(139).

Yine yapılan bir fare çalışmasında Link_TSG6'nın farklı modeller üzerinde nötrofilleri inhibe ettikleri farklı yollar kullanılarak(inflamasyon alanına intravenöz uygulama gibi) gözlemlenmiştir. TSG-6 nötrofillerin ekstrasvazyonunda temel sürece etki ederek sirkülasyon yoluyla rol oynar. TSG-6 endotelyuma nötrofillerin yapışmasına etki ettikleri öne sürülmüştür. Esas olarak lökositlerin ekstrasvazyonunda çözülme zamanında sağlıklı dokuda meydana gelen zararı önlemekte oldukları belirtilmiştir(90).

Beltran ve ark. yaptığı bir çalışmada, Sprague-Dawley ratlarda akut gingival yara içerisine TSG-6 enjekte edilmiş ve antiinflamatuvar etkisi değerlendirilmiştir. 2-µg TSG-6 enjekte edildikten sonra yarada inflamatuvar hücre marker (MPO)'nın azaldığı ve IL- 1 βve IL-6 sitokinlerin azaldığı gözlemlenmiştir. TSG-6 ile tedavi edilen gruplarda inflamatuvar markerlar 24 saat sonra pik noktasına ulaşırken kontrol grubunda 6 ile 8 saatte pik noktasına ulaşmıştır. İnflamatuvar markerlarda önemli derecede azalma gözlemlenmiş ve 48 saat sonra bütün alanlarda bulunan enflamatuvar faktörlerde azalma meydana gelmiştir. Histolojik ve biyokimyasal analizler yapılmış ve TSG-6 ile tedavi edilen grupta bütün zamanlarda inflamasyonda düşük skorlar gözlemlediklerini bildirmişlerdir(140).

Mekanik bir yaralanmadan sonra ratların gözlerinin ön boşluklarına TSG-6 enjeksiyonunda belli bir doza bağlı kalındığı zaman korneal enfeksiyonu ve inflamasyonu azaltmakta olduğu bildirilmiştir(141).

TSG-6 düşük makrofaj ve lökosit yoğunluğuyla ilişkisi bulunmaktadır, ratlarda post travmatik bir beyin yaralanması modelinde merkezi sinir sistemi içerisinde MSCs'nin infizyonundan sonra proinflamatuvar sitokinleri düşürdüğü ve antiinflamatuvar sitokinleri artırdığı gözlemlenmiştir(87).

Beltran ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; rhTSG-6'nın intragingival olarak enjeksiyonundan sonra; nötrofil ve proinflamatuvar sitokinlerin infiltrasyonu düşmüş ve cerrahiden iki gün sonra inflamasyon belirtilerinin azaldığını belirtmişlerdir(140).

Vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin yara alanında artması sıcaklık, kızarıklık ve şişmeye sebep olabilir ve bundan dolayı meydana gelen eksuda sıvısı sinirler üzerinde baskı yapabilir. Bundan dolayı TSG-6 uygulanan hayvanların

inflamasyonlarının daha az olmasından dolayı daha az ağrı duydukları belirtilmiştir(140).

Bizim çalışmamızda; Tsg-6 inflamasyon markerları olan IL-1 β ve IL-6 sitokinlerinin ve inflamatuvar markerlarını düşüren bir proteindir. Bölgede bulunması inflamasyonu azalmaktadır ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Diabet olmayan 7. günde ABS grubunda ve kontrol grubunda ekspresyonu az sayıda gözlemlenirken, CAPE grubunda dramatik bir şekilde artış gözlemlenmiştir. Bu da bize 7. günde CAPE'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. 14. ve 21. günde hem de ABS hem de CAPE grubunda TSG-6 ekspresyonu görülürken kontrol grubunda görülmemiştir. Bu da hem CAPE'nin hem de ABS'nin 14. ve 21. günde yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu durumun CAPE ve ABS'nin antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özelliklerinden dolayı inflamasyonu azaltmalarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

VEGF yara iyileşmesine katılan endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, trombositler, nötrofiller ve makrofajlar gibi birçok hücre tipleri tarafından üretilir. VEGF baskın izoformları küçük çeşitler halinde ekstrasellüler alanda çözülmüş halde bulunur(142).

VEGF'nin yara iyileşmesinde çok fazla eşi olmayan faydaları bulunduğu ve özellikle angiogeneziste, epitelizasyon ve kollajen birikiminde etkili olduğu söylenmektedir. Topikal olarak büyüme faktörünün ve hücre terapisinin uygulanması yara iyileşmesinde olumlu etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca yara iyileşmesindeki olumlu etkisinden dolayı gelecekte iyileşmeyen yaralarda VEGF uygulanabileceği öne sürülmüştür(142).

VEGF'nin eşsiz bir özelliğinin de vasküler permeabilityi artırması olduğu vurgulanmıştır. VEGF'in yara iyileşmesinde kemotaksis ve vazodilastasyonla endotel hücre migrasyonunu stimüle ettiği, angiogenezin endotel hücre migrasyonundan sonra başladığı ve NO, protasilin sayesinde vasküler permeabilityi artırdığı savunulmaktadır(142).

Araştırmacılar, bir yaranın hücrel olarak cevabında VEGF'nin salınması önemli bir yer tutmakta olduğu, yara iyileşmesinde angiogeneziste sürecinde monositler direk ve indirek olarak rol aldığı ve makrofajların ilk olarak TNF- α

stimülasyonunu gerçekleştirdiğini belirtmişler. Keratinositler ve fibroblastların ise VEGF ekspresyonu yaptığını vurgulamışlardır(142).

Bao ve ark. yara çevresinde metabolik olarak VEGF seviyesinde artış meydana geldiğini, doku zararı ile iskemi ve hipoksi görüldüğünü vurgulamışlar. Yaralanmadan sonra 5. Günde normal dokuda 45-50 Hg olan oksijen basıncı yaralı dokuda 6-7 Hg'ye kadar düştüğünü ve hipoksi sonucunda VEGF'in artarak angiogenesis stimüle ettiğini belirtmişlerdir(142).

Bizim çalışmamızda; VEGF ekspresyonu diabet olmayan 7. günlük grupta; ABS uygulanan ratlarda yüksek oranda gözlemlenirken, 7. gün CAPE grubunda negatif, kontrol grubunda ise zayıf ekspresyon gözlemlenmiştir. Bu durum ABS' nin vaskülarizasyonu artırarak yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Erken dönemde ABS'nin kanamayı azaltarak antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etki göstermesi sonucunda yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Diabet olmayan 14. günde ABS, CAPE ve kontrol grubunda pozitif ekspresyon gözlemlenmiştir. Diabet olmayan 21. günde ise kontrol grubunda negatif ekspresyon gözlemlenirken ABS grubunda normal seviyede ekspresyon gözlemlenirken, CAPE 21. günde artmış bir ekspresyon gözlemlenmiştir. CAPE 21. günde yara iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Geç dönemde hem ABS hem de CAPE'nin vaskülarizasyonu artırarak yara iyileşmesinde olumlu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Diabetli bireylerde genellikle iyileşmeyen yaralar meydana gelmektedir. Fibroblastlar ve polimorfonükleer (PMN) hücreler faaliyetlerinde enerji kaynağı olarak glukozu kullanmaktadırlar. Diabetli bireylerde glukoz dengesinde meydana gelen değişiklikler metabolizmayı olumsuz yönde etkilemektedirler. Yara iyileşmesinde görev alan fibroblastlar ve polimorfonükleer (PMN) hücrelerin yetersiz kalmalarından dolayı yara iyileşmesinde gecikme meydana gelmektedir. Bunun sebebinin yara iyileşmesinde fonksiyonları bulunan büyüme faktörlerinin yeterince salınamamasının da neden olduğu düşünülmektedir. Diabetli bireylerde insülinde meydana gelen aksaklıklarda dolayı insülin yetersizliği olur ve bunun sonucunda kanda glikoz seviyesinde artış meydana gelir. Diabetin neden olduğu hiperglisemi glukoz otooksidasyonu ve protein glikasyonunda görevli reseptörlerin sayısını arttırdığından dolayı proteinlerin oksidatif bozulmasına ve dolayısıyla reaktif

oksijen türlerinin (ROS) aşırı artışına yol açmaktadır. Hücrelerdeki lipid peroksidasyon enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemler ile süpürücü sistemler tarafından kontrol edilmektedir. Ancak diabet durumlarında bu sistemler hasar görmektedir. Artan ROS düzeyi ile birlikte azalan endojen antioksidan kapasite oksidatif strese artışlara neden olmaktadır. Hücre kültürü ve hastalıklı hayvan modelleri çalışmalarının sonuçlarına göre ROS, hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu, DNA'nın oksidasyonu ve kırılması, transport proteinlerinin inaktivasyonu ve mitokondriyumlarda enerji üretiminin inhibisyonu gibi memelilerdeki hücresel komponentlerin oksidatif hasarlarına yol açan en önemli etkidir(143).

Bizim çalışmamızda; Diabetli ratlarda 7. Günde hem ABS hem de CAPE grubunda damar dilatasyonu ve hemorajide azalma meydana gelmiştir. Her iki grupta da bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu durum erken dönem yara iyileşmesinde ve inflamasyonda her iki materyalinde olumlu etki gösterdiği şeklinde yorumlayabiliriz. Diabetli bireylerde inflamasyon sürecinde olumsuz etkiler mevcuttur. Kullanılan materyallerin bu süreçte meydana gelen aksaklıkları nötralize ederek iyileşmeye katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Her iki materyal içerisinde bulunan antiinflamatuvar ve antimikrobiyal komponentlerden dolayı yara iyileşmesi üzerinde olumlu etki yaptığını düşünmekteyiz. Diabetli ratlarda 14. Günde hem ABS hem de CAPE damar dilatasyonu ve hemorajiyi azaltmayı sürdürmüştür. Bu durum yara iyileşmesinin üzerlerindeki olumlu etkinin 14. günde de devam ettiğini bize göstermiştir. İstatistiksel olarak değerlendirdiğimizde bu azalmada anlamlı bir fark bulunmuştur. 21. günde de bu durum devam etmektedir. Diabetli gruplar üstünde yaptığımız çalışmada damar dilatasyonu ve hemorajide meydana gelen azalmalar bize inflamasyonun azaldığını ve inflamasyonun azalması sonucunda da yara iyileşmesinin olumlu yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu durum ABS ve CAPE'nin antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanırken, ayrıca hemorajide ki azalma ABS'nin kanama durdurucu etkisinden kaynaklanmış olabilir.

Hem diabetin vasküler olarak inflamasyonu stimüle ettiği hem de inflamasyonun diabete sebep olabileceği araştırmacılar tarafında öne sürülmüştür. Tip 2 diabetli hastalarda genellikle fazla olmayan inflamasyon gözlemlenmektedir. Tip 2

diabetin meydana gelme olasılığında, artmış c-reaktif protein kitle indeksi, trigliserit ve glikoz seviyeleri gözününe almak gerekmektedir. Bunların artması diabet olma riskini artırdığı belirtilmiştir(144).

Bizim çalışmamızda; Diabetli ratlarda 7. günde inflamasyona bakıldığında hem ABS ve hem de CAPE grubunda inflamasyonda azalma görülmüştür. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diabet olmayan 14. günde CAPE grubunda inflamasyonda azalma görülmüştür. İstatistiksel olarak yapılan analizde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Diabetli 21. günde inflamasyonda hem ABS hem de CAPE grubunda azalma meydana gelmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kontrol grubuna göre hem ABS hem de CAPE grubunda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diabetli bireylerde inflamasyon daha fazla görülmektedir ve hastalık derecesini ve sistemik durumu olumsuz yönde etkilediği için istenmeyen bir durumdur. 7. gündeki hem ABS hem de CAPE'nin olumlu etkisi içerisinde bulunan komponentlerin antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. 21. günde ise meydana gelen azalma sonucunda geç dönem inflamasyonda azalma ve yara iyileşmesinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Bu durum ABS ve CAPE'nin antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliklerini bize göstermektedir.

Tanaka ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; diabetli bireylerde yara iyileşmesinin gecikmesinin sebebi olarak endotelial progenitor hücrelerin (EPC) yara bölgesinde yeterince bulunmadığı için yara iyileşme sürecinin sağlıklı olarak gerçekleşmediği öne sürülmüş. Tedavi olarak özel bir yöntemle elde ettikleri EPC hücrelerini bölgeye lokal olarak zerk etmişler ve control grubu ile EPC tedavisi uyguladıkları grubu karşılaştırdıklarında EPC uygulanan diabetli grubun yara iyileşme sürecinde olumsuzluğa rastlamamışlar. Öne sürdükleri hipotezle doğru orantılı bir sonuç bulduklarını belirtmişlerdir(145).

Bizim çalışmamızda; Diabet 7, 14 ve 21. günlerde hem ABS hem de CAPE grubunda fibroziste azalma gözlemlenmiştir. Bu azalma istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre anlamlı farklar bulunmuştur. Diabetli bireylerde hem ABS hem de CAPE grubunda fibröz doku oluşma oranında azalma meydana gelmiştir. Bu da diabetlilerde yaranın iyileşme hızına etkisi olmamasına rağmen yaranın iyileşme kalitesinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu

etkilerinin diabetli bireylerde diabetli bireylere göre daha fazla meydana gelmesinin sebebi diabetli bireylerde inflamasyonun daha fazla görünmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca Hem ABS'nin hem de CAPE'nin angiogenetik etkilerinden dolayı yara iyileşme sürecinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Goren ve ark.'nın yaptığı çalışmalar gösterdi ki; kronik yaralarda meydana gelen iyileşmeme olayının büyüyen bir önemli sorun haline geldiğini belirtmişler ve yara iyileşmesinin kapanmasını etkileyen çok sayıda patolojik durum olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, inflamasyon ve proliferasyon fazında meydana gelen bozukluklar iyileşmenin geç döneminde akut yara onarımının gecikmesine sebep olmaktadır. Farede yapılan bir çalışmada diabet-obezite sendromunda dolayı akut onarımda yara iyileşmesinde gecikmeler meydana geldiği bulunmuştur. Leptinin iştahı baskılamasında dolayı diabeti azaltmış ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir (146).

Bizim çalışmamızda; Diabetli bireylerde epitelyum rejenerasyonunda 7, 14 ve 21. günde hem ABS hem de CAPE grubunda epitelyum rejenerasyonu kontrol grubuna göre azalma gözlemlenmiştir. ABS ve CAPE'nin yara iyileşme sürecinde reepitelizasyonda herhangi bir etkileri bulunmamıştır.

Demir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, adipoz dokusunda artışın leptin miktarını artırdığı, bunun sonucunda IL-6 ve TNF- α miktarının artış gösterdiği, bunun yanında yağ asidi inhibitörü olan inhibitör kappa-B (I κ B) tarafında stimüle edilen nükleer faktör kappa-B'nin (NF κ B)'nin faaliyetinde ve inflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α 'da artış meydana geldiği öne sürülmüştür. Streptozosinle diabet oluşturulmuş hayvanlarda kuersetin uygulanmış ve sonuçta IL-6 ve TNF- α seviyelerinde azalmalar görülmüştür. Diabette çok önemli olan inflamasyonun engellenmesinde kuersetinin faydalı olabileceği belirtilmiştir(147).

Hem tip 1 hem de tip 2 diabet proinflamatuvar sitokinlerin kronik olarak düzenlenmesiyle karakterizedir. Tip2 diabette IL-1, TNF-a, IL-6 ve CCL5 (RANTES) gibi birkaç mediatör immün hücreler ve adipositler gibi çeşitli hücrelerden salınır ve insülin direncinin gelişmesine sebep olurlar. Ayrıca, inflamasyon markerları insilün direncinde önemli rol oynayan hemogabin A1c, yağsal profil, hipertansiyon, tip 2 diabetin ailesel olarak mevcut olması, düşük fiziksel

aktivite, yüksek yağlı karışımlar ve yüksek karbonhidratlı beslenme önemli bir bağ bulunmaktadır. Tip 1 diabetli çocuklarda IL-1a, IL-4 ve IL-6 seviyelerinde hiperglisemi sırasında artış gözlemlenmektedir. Bu durum hiperglisemiden sonra saatlerce devam etmektedir. Buna benzer olarak, tip 1 diabetlilerde monosit fonksiyonunda IL-6, IL- a ve superoksit anyon seviyesinde artış saptanmıştır(148).

Bizim çalışmamızda; Tsg-6 inflamasyon markerları olan IL-1 β ve IL-6 sitokinlerinin ve inflamatuvar markerlarını düşüren bir proteindir. Bölgede bulunması inflamasyonu azalmaktadır ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Diabetik 7. günde CAPE grubunda ve kontrol grubunda ekspresyonu az sayıda gözlemlenirken, ABS grubunda dramatik bir şekilde artış gözlemlenmiştir. Bu da bize 7. günde ABS'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. 14. ve 21. günde hem de ABS hem de CAPE grubunda Tsg-6 ekspresyonu görülürken kontrol grubunda görülmemiştir. Bu da hem CAPE' nin hem de ABS'nin 14. ve 21. günde yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir.

Hipoksi yara iyileşmesini tehlikeye sokmaktadır ve diabetik yaralarda yetersiz angiogenesis ortaya çıkmaktadır. Birkaç çalışmada, diabetik yaralarda vaskülarizasyonu azaltan mekanizmalar araştırılmış ve endotelial progenitor hücre (EPC) mobilizasyonunda ana kaynağında bozukluklar görülmüştür. Ayrıca, diabetik bölgelerde yaralarda öncelikle proangiogenetik faktör olan VEGF seviyesinde azalmalar görülmüştür(149).

Bizim çalışmamızda; Diabetli ratlarda 7. günde ABS grubunda damar endotel hücrelerinde VEGF yaygın olarak gözlemlenirken bağ dokusunda VEGF gözlemlenememiştir. CAPE grubunda ise hem endotel hücrelerinde hem de bağ dokusu hücrelerinde daha az miktarda gözlemlenirken kontrol grubunda daha belirgin olarak saptanmıştır. Bu da bize 7 günlük erken dönem vaskülarizasyonda ABS 'nin olumlu etkisi bulunurken CAPE'nin olumlu bir etkisi saptanamamıştır. 14. günde ise ABS, CAPE ve kontrol grubunda hem endotel hücrelerinde hem de bağ dokusu hücrelerinde pozitif sekresyon gözlemlenmiştir vaskülarizasyonda aralarında herhangi bir fark bulunamamıştır. 21 günlük ratlarda ise ABS endotel hücrelerde VEGF sekresyonu azalırken bağ dokusunda yaygın olarak VEGF sekresyonu gözlemlenirken, CAPE de hem endotel hücrelerinde hem de bağ dokusu hücrelerinde

küçük gruplar halinde VEGF sekresyonu gözlemlenmiştir ayrıca kontrol grubunda hem endotel hücrelerinde hem de bağ dokusu hücrelerinde VEGF gözlemlenmiştir. Bu da bize diabetli bireylerde ABS li grubun vaskülarizasyonu daha hızlı gerçekleştirdiğini göstermektedir. ABS'nin yarada meydana gelen inflamasyonu azaltması neticesinde ve antibakteriyel özelliklerinden dolayı erken dönem yara iyileşmesinde olumlu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, Ankaferd Blood Stopper ve CAPE'nin ratların palatinal mukozasında deneysel olarak oluşturulan eksizyonel yaraların sekonder iyileşme sürecindeki etkileri histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

Defektlerin histolojik analizinde;

- Diabet olmayan grupta 7. gün CAPE grubunda germinal epitelde mitotik aktivitede artış gözlemlendi. İnflamasyonda ve damar dilatasyonu ve hemorajide kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

- Diabet olmayan grupta 14. günde ABS grubunda bazal hücrelerde hiperplazi gözlenirken, spinozum hücrelerinde hipertrofi, bağ dokusunda küçük kümeler şeklinde mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi. 14. günde Kontrol grubu ile ABS grubu arasındaki karşılaştırmada fibroziste artış meydana gelmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

- Diabet olmayan CAPE 21 günlük grubunda germinal epitelde mitotik aktivitede artış, bazı bağ doku alanlarında hafif inflamatuvar hücreler gözlemlendi. Kontrol grubu ile CAPE grubu arasındaki karşılaştırmada damar dilatasyonu ve hemorajide istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

- Diabetik 7. Günde özellikle ABS grubunda yara iyileşmesinde gözle görülür bir iyileşme meydana gelmiştir. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

- Diabetik 14 günlük kontrol grubunda bazal tabaka altında küçük gruplar şeklinde rejenerasyon olmuş epitel hücreleri, damarlarda belirgin dilatasyon ve küçük hemoraji alanları ile birlikte damar çevresinde mononükleer lökosit infiltrasyonunda artış gözlemlendi. Diabetik 14. Günde hem ABS hem de CAPE grubunda inflamasyon, fibrozis ve damar dilatasyonu ve hemorajide kontrol grubuna göre yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$).

- Diabetik ABS 21 günlük grupta bazal hücrelerde yer yer rejenerasyon, kollajen liflerde incelme, hücre infiltrasyonunda azalma gözlemlendi.

Yapılan biyokimyasal analizin sonuçlarına göre;

- Diabetsiz ratlarda damak dokusundaki VEGF ekspresyonu Cape 21. gün ve ABS 7. gün grubunda anlamlı bir şekilde artmıştır.
- Diabetsiz ratlarda damak dokusundaki TSG-6 ekspresyonu Cape 7. gün ve ABS 21. gün grubunda dramatik bir şekilde artmıştır
- Diabetli ratların damak dokusundaki VEGF ekspresyonu ABS 7. Gün, CAPE 14. Gün ve ABS 21. Günde anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir.
- Diabetli ratların damak dokularında ABS 7. Günde TSG-6 ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.

Bu çalışma ABS ve CAPE'nin ağız içi mukozal dokularda sekonder iyileşme üzerine etkilerini konu alan literatürdeki ilk çalışmadır. Lokal hemostatik ajan olarak başarıyla kullanılan ABS ve CAPE'nin oral mukozal dokulara biyouyumlu bir ajan olduğu görülmüştür. ABS ve CAPE'nin kısa dönemde reepitelizasyon sürecine olumlu etkisinin bulunması ve yara bölgesindeki VEGF ve TSG-6 miktarındaki artışı sağlaması sebebiyle periodontal cerrahi uygulamalarında yara iyileşmesine fayda sağlayacağı düşünülmüştür. ABS ve CAPE'nin mukozal dokuda yara iyileşmesi üzerindeki klinik etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, postoperatif ve uzun dönem sonuçların ortaya konduğu çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Velnar T, Bailey T, Smrkoj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009; 37:1528-1542.
2. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.
3. Glat PM, Longaker MT. Wound Healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHW, editors. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p.3-12.
4. Zambon JJ, Ciancio SG, Mather ML, Charles CH. The effect of an antimicrobial mouthrinse on early healing of gingival flap surgery wounds. *J Periodontol* 1989; 60:31-34.
5. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazlı S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008; 36:163-170.
6. Tasdelen Fisgin N, Tanriverdi Cayci Y, Coban AY, Ozatlı D, Tanyel E, Durupınar B, et al. Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper. *Fitoterapia* 2009; 80:48-50.
7. Ercetin S, Haznedaroglu IC, Kurt M, Onal IK, Aktas A, Kurt OK, et al. Safety and Efficacy of Ankaferd Blood Stopper in Dental Surgery. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2010; 20:1-5.
8. Parlakpınar, Hakan, Mehmet Hamdi Örum, and Ahmet Acet. "Kafeik asit fenetil ester (KAFE) ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon (MİR) hasarı." (2012).
9. Çağlayan G, periodontal dokuların morfolojisi. In: Çağlayan G, editör. *Periodontoloji*, 1. baskı, Ankara: Hacettepe üniversitesi hastaneleri basımevi .2010.p.17-26
10. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol* 2000 2000; 24:28-55.

- 11.Orban BJ. Orban's histology and embryology. London: The C. V Mosby Company; 1980.
12. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. In: Aytekin Y, Solakoğlu S, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2006:69-70.
13. Itoiz ME, Carranza FA. The Gingiva. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2002.p.16-35.
14. Lindhe J, Karring T, Araitjo M. Anatomy of the Periodontium. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th ed. Blackwell Publishing Company; 2003.p.6-8.
15. Wojtaszewski JF, Nielsen JN, Richter EA. Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans.J Appl Physiol 2002; 93(1):384-92
- 16.Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D,Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications.Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(8):855-72
- 17.Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review.J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41(5):595-602
- 18.American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.doi: 10.2337/dc10-S062 (dia care)
- 19.American Diabetes Assocation.Diagnosis and classification of diabetes mellitus.Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1:S62-67
- 20.Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.Diabetes Care 2003; 26 Suppl 1:S5-20
- 21.Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P ve ark. Disease-associated autoantibodies and HLA-DQB1 genotypes in children with

- newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Clin Exp Immunol* 1999; 116(1):78-83
22. Lee PT, Putnam A, Benlagha K, Teyton L, Gottlieb PA, Bendelac A. Testing the NKT cell hypothesis of human IDDM pathogenesis. *J Clin Invest* 2002; 110(6):793-800
23. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1:S55-60
24. Zawalich WS, Kelley GG. The pathogenesis of NIDDM: the role of the pancreatic beta cell. *Diabetologia* 1995; 38(8):986-91
25. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C ve ark. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(8):1371-2
26. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S ve ark. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105(2):c54-7
27. Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA ve ark. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(2):86-94
28. Cardoso CR, Salles GF. Macro and microvascular complications are determinants of increased infection-related mortality in Brazilian type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75(1):51-8
29. Adegate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084:1-29
30. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2004; 552:219-46
31. Perkins I. Diabetes mellitus epidemiology-classification, determinants, and public health impacts. *J Miss State Med Assoc* 2004; 45(12):355-62

- 32.Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(2):143-59
- 33.Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 44:127-53
- 34.Carney RM, Schechter K, Homa M, Levandoski L, White N, Santiago J. The effects of blood glucose testing versus urine sugar testing on the metabolic control of insulin-dependent diabetic children. *Diabetes Care* 1983; 6(4):378-80
- 35.Ginde AA, Cagliero E, Nathan DM, Camargo CA, Jr. Value of risk stratification to increase the predictive validity of HbA1c in screening for undiagnosed diabetes in the US population. *J Gen Intern Med* 2008; 23(9):1346-53
- 36.Babbar A, Kaul N, Gupta S. Clinical significance of glycosylated haemoglobin (HbA1C) over fasting blood sugar for monitoring metabolic control in diabetic patients with or without complications. *J Indian Med Assoc* 1996; 94(11):414-6
- 37.Mealey, Brian L. "Periodontal disease and diabetes: a two-way street." *The Journal of the American Dental Association* 137 (2006): S26-S31.
- 38.Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004;75(9):1203-8.
- 39.Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RTPCR. *J Clin Periodontol* 2005;32(1):40-4.
- 40.Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76(supplement 11):2075-84.
- 41.Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001;72(6):774-8

- 42.Özkorkmaz, Ebru GÖKALP, and Y. Özyay. "Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler." *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2.2 (2009): 63-67.
- 43.Kumar B., et al. 2007. Ethnopharmacological approaches to wound healing:Exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114: 103–113.
- 44.Muzaffer Alt ındaş. 2001. Yara - Aç ık Yara. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu s. 81-88.
- 45.Keast D. Ve Orsted H. 2000. The basic principles of wound healing. *Ostomy Wound Management*, 46(11):16.
- 46.Kılıçoğlu, Bülent, Sibel Serin Kılıçoğlu, and Veli Çağatay Göçen. "Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi." *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 12.1 (2005).
- 47.Khalil EA., et al. 2007. Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). *Journal of Ethnopharmacology* 109:104– 112.
- 48.Abu-Al-Basal M.2001. The influence of some local medicinal plants extracts on skin wound healing activity: Evaluated by histological and ultrastructural studies. PhD. Thesis, University of Jordan, Amman, Jordan.
- 49.Maenthaisong R., et al. 2007. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: A systematic review. *Burns* 33:713 – 718.
- 50.Yu ZH., et al. 2009. Effect of Aloe vera polysaccharides on immunity and antioxidant activities in oral ulcer animal models. *Carbohydrate Polymers* 75: 307–311.
- 51.Crockett SL., et al. 2008. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. *Phytochemistry Letters*, 1: 37–43.
- 52.Devi RS, Narayan S, Vani G, Devi CSS. 2007. Gastroprotective effect of

- Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *ChemicoBiological Interactions* 167:71–83.
53. Sumitra M., et al. 2005. Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37:566–573.
54. Ozgen, U. et al. 2006. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots *Journal of Ethnopharmacology*, 104 (6): 100–103.
55. Brem, Harold, and Marjana Tomic-Canic. "Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes." *The Journal of clinical investigation* 117.5 (2007): 1219-1222.
56. Galkowska, H., Wojewodzka, U., and Olszewski, W.L. 2006. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 14:558–565
57. Falanga, V. 2005. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet.* 366:1736–1743.
58. Lobmann, R., et al. 2002. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia.* 45:1011–1016
59. Gallagher, K.A., et al. 2007. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 α . *J. Clin. Invest.* 117:1249–1259. doi:10.1172/JCI29710.
60. Potter, C.F., et al. 1999. Effects of hyperoxia on nitric oxide synthase expression, nitric oxide activity, and lung injury in rat pups. *Pediatr. Res.* 45:8–13.
61. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, et al.: Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.* 1996;93:1493-1495.
62. Senger DR, Gali SJ, Dvorak AM, et al.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219:983-985.

63. Ferrara N, Henzel WJ.: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:851-858
64. Kaiser PK.: Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:660-668.
65. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH.: Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9:777-794.
66. Ferrara, N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev* 2004 Aug;25:581-6111
67. Robinson CS, Stringer SE.: The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci.* 2001;114:853-865.
68. Rahimi N.: Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res.* 2006;83:1005-1016.
69. Soker S, Takashima S, Miao HQ, et al.: Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isiform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell.* 1998;92:735-745.
70. Bhisitkul RB.: Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1542-1547
71. Shams N, Ianchulev T.: Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am.* 2006;19:335-344.
72. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:1-29.
73. Arjamaa O, Nikinmaa M.: Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res.* 2006;83: 473-483.

- 74.Ozaki H, Yu AY, Della N, et al.: Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:182-189.
- 75.Lin RC, Rosenfeld PJ.: Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Int Ophthalmol Clin. 2007;47:117-137.
- 76.Marnesos AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, et al.: Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. Am J Pathol. 2005;167:1451-1459.
- 77.Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al.: Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol. 1999;155:421-428.
- 78.Tong JP, Yao YF.: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. Clin Biochem. 2006;39:267-276.
- 79.Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Am J Pathol. 2000;156:1733-1739
- 80.Ng YS, Krilleke D, Shima DT.: VEGF function in vascular pathogenesis. Exp Cell Res. 2006;312:527-537.
- 81.Erol N. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar. J Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:35-40
- 82.Trowbridge HO.Inflammation: A Review of the Process. Hanover Park, IL: Quintessence Publishing; 1997:236.
- 83.Weissmann G.Cell Biology of Inflammation. New York: Elsevier Science; 1980:736.

- 84.Scott A, Khan KM, Cook JL, Duronio V. What is “inflammation”? Are we ready to move beyond Celsus Br J Sports Med2004;38:248-249.
- 85.Gallin JI Sr.Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999:1-40.
- 86.Harper RP, Kerins CA, Talwar R, et al. Meal pattern analysis in response to temporomandibular joint inflammation in the rat.J Dent Res2000;79:1704-1711.
- 87.Zhang R, Liu Y, Yan K, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury.J Neuroinflammation2013;10:106.
- 88.Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): Role as guardians of inflammation.Mol Ther 2012;20:14-20.
- 89.Lee TH, Wisniewski HG, Vilcek J. A novel secretory tumor necrosis factor-inducible protein (TSG-6) is a member of the family of hyaluronate binding proteins, closely related to the adhesion receptor CD44.J Cell Biol1992;116:545-557.
- 90.Milner CM, Day AJ. TSG-6: A multifunctional protein associated with inflammation.J Cell Sci 2003;116: 1863-1873.
- 91.Wisniewski HG, Maier R, Lotz M, et al. TSG-6: a TNF-, IL-1-, and LPS-inducible secreted glycoprotein associated with arthritis.J Immunol1993;151:6593-6601.
- 92.Hepşen İF, Tilgen F, Er H. Propolis: Tıbbi özellikleri ve oftalmolojik kullanımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996; 3: 386-391.
- 93.Bankova VS, de Castro SL, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. Apidologie 2000; 31: 3-15.
- 94.Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie 1995; 26: 83-99.

- 95.Natarajan K, Singh S, Burke TR Jr, Grunberger D, Aggarval BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NFkappaB. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:9090-9095.
- 96.Mirzeova OK, Calder PC. The effects of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 55:441-449.
- 97.Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. FEBS Lett 1993; 329(1-2):21-4.
- 98.Hepsen IF, Bayramlar H, Gultek A, Ozen S, Tilgen F, Evereklioglu C. Caffeic acid phenethyl ester to inhibit posterior capsule opacification in rabbits. J Cataract Refract Surg. 1997; 23(10):1572-6.
- 99.Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, Oltz EM, Efros L, Caldwell M, Estevez V, Nakanishi K. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. Experientia 1988; 44(3):230-2.
- 100.Günay A, Arpağ OF, Atilgan S, Yaman F, Atalay Y, Acikan I. Effects of caffeic acid phenethyl ester on palatal mucosal defects and tooth extraction sockets. Drug Des Devel Ther. 2014 Oct 23;8:2069-74.
- 101.Volpert R, Elster EF. Interaction of different extracts of propolis with leukocytes and leukocytic enzymes. Arzneimittelforschung 1996;46:47-51
- 102.Mirzoeva OK, Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;55:441-9
- 103.Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliyah M, Mizrachi Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. Drugs Exp Clin Res 1997;23:89-96

- 104.Matsuno T, Jung SK, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J.preferential cytotoxicity to tumor cells of 3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid(artepillin C) isolated from propolis. *Anticancer Res.* 1997;17:3565-8
- 105.Seymen G,Tıbbi bir bitki ekstresi olan Ankaferd Blood Stopper uygulamasının sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Periodontoloji Anabilim Dalı. Ankara Gazi Üniversitesi,2013.
106. <http://www.ankaferd.com/abs-etki.php>. 25.05.2016.
- 107.Guo, S.a. and L.A. DiPietro, *Factors affecting wound healing*. Journal of dental research, 2010. 89(3): p. 219-229.
- 108.Gosain, A. and L.A. DiPietro, *Aging and wound healing*. World journal of surgery, 2004. 28(3): p. 321-326.
- 109.Edwards, R. and K.G. Harding, *Bacteria and wound healing*. Current opinion in infectious diseases, 2004. 17(2): p. 91-96.
- 110.Kondo, T. and Y. Ishida, *Molecular pathology of wound healing*. Forensic science international, 2010. 203(1): p. 93-98.
- 111.Takamiya, M., et al., *Studies on mRNA expression of basic fibroblast growth factor in wound healing for wound age determination*. International journal of legal medicine, 2003. 117(1): p. 46-50.
- 112.Uyar, F.A., *Doğal İmmun Sistem: Erken İnflamatuar Yanıtın Kontrolü*. Klinik Gelişim, 2009.
- 113.Wisniewski, H.-G., et al., *TNF/IL-1-inducible protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter-alpha-inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vivo*. The Journal of Immunology, 1996. 156(4): p. 1609-1615.
- 114.Parsak, C.K., G. Sakman, and Ü. Çelik, *Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2007. 16(2).

- 115.Kosger, H.H., et al., *Wound healing effects of Arnebia densiflora root extracts on rat palatal mucosa*. European journal of dentistry, 2009. 3(2): p. 96-99.
- 116.Tramontina, V.A., et al., *Effect of bismuth subgallate (local hemostatic agent) on wound healing in rats. Histological and histometric findings*. Brazilian dental journal, 2002. 13(1): p. 11-16.
- 117.Oda, Y., H. Kagami, and M. Ueda, *Accelerating effects of basic fibroblast growth factor on wound healing of rat palatal mucosa*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. 62(1): p. 73-80.
- 118.Cornelissen, A., et al., *Effects of locally injected interferon- β on palatal mucoperiosteal wound healing*. Journal of oral pathology & medicine, 2002. 31(9): p. 518-525.
- 119.Kozlovsky, A., et al., *Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats*. Journal of clinical periodontology, 2007. 34(2): p. 164-171.
- 120.Yamashita, J., et al., *Effect of zoledronate on oral wound healing in rats*. Clinical Cancer Research, 2011. 17(6): p. 1405-1414.
- 121.Demiralp, D.Ö., I.C. Haznedaroglu, and N. Akar, *Functional proteomic analysis of Ankaferd blood stopper*. Turk J Hematol, 2010. 27(2): p. 70-77.
- 122.Haznedaroglu, I.C. *Molecular basis of the pleiotropic effects of Ankaferd Blood Stopper*. in *Iubmb Life*. 2009. JOHN WILEY & SONS INC 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA.
- 123.Turhan, N., et al., *Topical Ankaferd Blood Stopper administration to bleeding gastrointestinal carcinomas decreases tumor vascularization*. The American journal of gastroenterology, 2009. 104(11): p. 2874.
- 124.Sheela, M., M. Ramakrishna, and B.P. Salimath, *Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by Glycyrrhiza glabra*. International immunopharmacology, 2006. 6(3): p. 494-498.

125. Testai, L., et al., *Cardiovascular effects of Urtica dioica L.(Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies*. Journal of ethnopharmacology, 2002. 81(1): p. 105-109.
126. Kaya, H., et al., *Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd blood stopper on burn wound healing*. Acta Medica Mediterranea, 2013. 29(3): p. 497-502.
127. İşler, S.C., et al., *Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® on early bone healing*. Journal of Applied Oral Science, 2010. 18(4): p. 409-414.
128. Rumalla, V.K. and G.L. Borah, *Cytokines, growth factors, and plastic surgery*. Plastic and reconstructive surgery, 2001. 108(3): p. 719-733.
129. Monaco, J.L. and W.T. Lawrence, *Acute wound healing: an overview*. Clinics in plastic surgery, 2003. 30(1): p. 1-12.
130. Jettanacheawchankit, S., et al., *Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing*. Journal of pharmacological sciences, 2009. 109(4): p. 525-531.
131. ÖGETÜRK, M., et al., *Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Deneysel Akciğer Hasarında Kafeik Asit Fenetil Esterin Koruyucu Etkinliği*.
132. Armutcu, F., et al., *Caffeic acid phenethyl ester improves oxidative erythrocyte damage in a rat model of thermal injury*. Journal of Burn Care & Research, 2004. 25(2): p. 171-178.
133. Akyol, S., et al., *In vivo and in vitro antineoplastic actions of caffeic acid phenethyl ester (CAPE): therapeutic perspectives*. Nutrition and cancer, 2013. 65(4): p. 515-526.
134. Dos Santos, J.S. and A. Monte-Alto-Costa, *Caffeic acid phenethyl ester improves burn healing in rats through anti-inflammatory and antioxidant effects*. Journal of Burn Care & Research, 2013. 34(6): p. 682-688.

135. Magro-Filho, O. and A.C.P.d. Carvalho, *Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation.* The Journal of Nihon University School of Dentistry, 1994. 36(2): p. 102-111.
136. Özyurt, H., *Deneysel olarak bleomisin ile sıçan akciğerinde oluşturulan fibroziste serbest radikallerin rolü ve fibrozis oluşturan mekanizmalar üzerine kafeik asit fenetil ester'in (CAPE) etkisi.* 2002.
137. Lopes Rocha, R., et al., *Effect of topical propolis and dexamethasone on the healing of oral surgical wounds.* Wound Healing Southern Africa, 2012. 5(1): p. 25-30.
138. Kurien, B.T. and R.H. Scofield, *Western blotting.* Methods, 2006. 38(4): p. 283-293.
139. Getting, S.J., et al., *The link module from human TSG-6 inhibits neutrophil migration in a hyaluronan-and inter- α -inhibitor-independent manner.* Journal of Biological Chemistry, 2002. 277(52): p. 51068-51076.
140. Beltran, S.R., et al., *Anti-Inflammatory Protein Tumor Necrosis Factor- α -Stimulated Protein 6 (TSG-6) Promotes Early Gingival Wound Healing: An In Vivo Study.* Journal of periodontology, 2015. 86(1): p. 62-71.
141. Oh, J.Y., et al., *Anti-inflammatory protein TSG-6 reduces inflammatory damage to the cornea following chemical and mechanical injury.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. 107(39): p. 16875-16880.
142. Bao, P., et al., *The role of vascular endothelial growth factor in wound healing.* Journal of Surgical Research, 2009. 153(2): p. 347-358.
143. ATALAR, Ö., et al., *Diabet, Yara İyileşmesi ve Sperm Kalitesi Üzerine Akupunkturun Önemi.*
144. Freeman, D.J., et al., *C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.* Diabetes, 2002. 51(5): p. 1596-1600.

- 145.Tanaka, R., et al., *Quality-control culture system restores diabetic endothelial progenitor cell vasculogenesis and accelerates wound closure*. Diabetes, 2013. 62(9): p. 3207-3217.
- 146.Goren, I., et al., *Leptin and Wound Inflammation in Diabetic ob/ob Mice Differential Regulation of Neutrophil and Macrophage Influx and a Potential Role for the Scavenger Receptor as a Sink for Inflammatory Cells and Mediators*. Diabetes, 2003. 52(11): p. 2821-2832.
- 147.Demir, E.A., et al., *Levels of IL-6 and TNF- α in diabetic rats: effect of quercetin*. İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi, 2015. 1(2): p. 27-31.
- 148.Pradhan, L., et al., *Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing*. Expert reviews in molecular medicine, 2009. 11: p. e2.
- 149.Quattrini, C., et al., *Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy*. Diabetes Care, 2008. 31(1): p. 140-145.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mehmet GÜL

Doğum Yeri - Tarihi: KAYSERİ – 24.07.1988

İlkokul: Servet Akaydın İlköğretim Okulu (1994-2002)

Ortaöğretim: Sema Yazar Anadolu Lisesi (2002-2006)

Üniversite: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2006-2011)

Doktora: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD (2012-2017)

E-posta adresi: m.gul3838@gmail.com

Yabancı Dil: İngilizce

Projeler:

Propolisin Aktif Bileşenlerinden Kafeik Asit Fenetil Ester ve Tıbbi Bitki Ekstresi Olan Ankaferd Blood Stopper Uygulamasının Sekonder Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. BAP projesi (11/2015-18)

Bildiri ve Yayınlar:

Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b (Men 2b): A Case Report ,46. Türk Periodontoloji Derneği Kongresi, 2016, Poster Sunumu.

Drug-Induced Gingival Enlargement: Three Case Reports, 46. Türk Periodontoloji Derneği Kongresi, 2016, Poster Sunumu.

Miller Type I Gingival Recession: Two Case Reports, 46. Türk Periodontoloji Derneği Kongresi, 2016, Poster Sunumu.

Mucogingival Surgery With Free Gingival Graft (Strip Technique) For Large Area Augmentation Of The Attached Gingival Tissues: A Case Report, 46. Türk Periodontoloji Derneği Kongresi, 2016, Poster Sunumu.

Using Free Gingival Graft For Root Coverage And Increasing Gingival Thickness : A Case Report, 46. Türk Periodontoloji Derneği Kongresi, 2016, Poster Sunumu.

The Evaluation of Periodontal Status of Renal Transplant Patients, *Global Journal of Oral Science*, 2016, 2, 1-5.

9.ORİJİNALLİK RAPORU

Tumitin Orjinallik Raporu
mehmettez mehmet gül tarafından
mehmettez (doktora) den



- 05-Oca-2017 00:04 EET de işleme konu
- NUMARA: 756165502
- Kelime Sayısı: 19089

Benzerlik Endeksi
%12
Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources:
%11
Yayınlar:
%5
Öğrenci Ödevleri:
%1

kaynaklar:

- 1 2% match (17-Tem-2016 tarihli internet)
<https://prezi.com/q6vi5sbhtu9p/vaskuler-endotelial-buyume-faktoru/>
- 2 1% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)
http://istanbulsaqlik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_guliz_serin.pdf
- 3 1% match (03-Eki-2013 tarihli internet)
<http://nobel.gen.tr/Makaleler/Derleme-Issue%202-40-2011.pdf>
- 4 1% match (03-Haz-2016 tarihli internet)
<http://docplayer.biz.tr/6808764-Propolisin-aktif-bilesenlerinden-kafeik-asit-fenetil-ester-in-cape-bazi-norolojik-hastalik-ve-acillerde-kullanilmasi.html>
- 5 1% match (20-May-2011 tarihli internet)
<http://www.dunyaecza.com/?get=ankaferdetki>
- 6 1% match (11-Eyl-2008 tarihli internet)
<http://sbe.inonu.edu.tr/huseyinozyurttez.htm>

- 7 1% match (15-Tem-2015 tarihli internet)
http://www.refinavitreus.com/pdf/PDF_828.pdf
-
- 8 < 1% match (19-Haz-2015 tarihli internet)
http://veteriner.fusabil.org/pdf/pdf_FUSABIL_918.pdf
-
- 9 < 1% match (13-May-2015 tarihli internet)
<http://www.noropsikiyatriarsivi.com/sayilar/415/buyuk/9-14.pdf>
-
- 10 < 1% match (31-May-2016 tarihli internet)
<http://acikerisim.deu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/12345/9933/331303.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
-
- 11 < 1% match (26-Ağu-2016 tarihli internet)
https://issuu.com/journalagent/docs/turkendodontidemeqi_endokongre
-
- 12 < 1% match (11-Haz-2016 tarihli internet)
<http://docplayer.biz.tr/9277010-Kafeik-asit-fenetil-ester-kafe-ve-miyokardiyal-iskemi-reperfuzyon-mi-r-hasari.html>
-
- 13 < 1% match (29-Şub-2016 tarihli internet)
http://www.tod.org.tr/irp/dosya_irp/upload/files/Ortodonti2015%20Kitap%20Web.pdf
-
- 14 < 1% match (25-May-2015 tarihli internet)
<http://biotek.ankara.edu.tr/files/Afife-KARABIYIK-Ankaferd-ve-Defibrotid%E2%80%99in-endotel-h%C3%BCcre-modelinde-Endotelial-Protein-C-Resept%C3%B6r%C3%BC.pdf>
-
- 15 < 1% match (yayınlar)
[KILIÇOĞLU, Bülent, KILIÇOĞLU, Sibel, Serin and EREN, Veli Çağatay. "Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi". Süleyman Demirel Üniversitesi, 2005.](#)
-
- 16 < 1% match (23-Mar-2016 tarihli internet)
<http://acikerisim.deu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/12345/12653/192922.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

17 < 1% match (01-Nis-2016 tarihli internet)
<http://www.aai.org.tr/managete/UploadedFiles/2015-01/2015-13-1-026-032.pdf>

18 < 1% match (19-Tem-2010 tarihli internet)
http://www.istanbulsaqlik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_yasemin_sahinkaya.pdf

19 < 1% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)
http://istanbulsaqlik.gov.tr/w/tez/pdf/genel_cerrahi/dr_askin_kadir_percem.pdf

20 < 1% match (07-Tem-2015 tarihli internet)
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/331/poster-bildiriler.pdf>

21 < 1% match (yayınlar)
[DEMİRALP, Duygu Özel, HAZNEDAROĞLU, İbrahim C. and AKAR, Nejat. "Functional proteomic analysis of Ankaferd® Blood Stopper", Türk Hematoloji Derneği, 2010.](#)

22 < 1% match (21-Haz-2016 tarihli internet)
<http://webftp.gazi.edu.tr/saqlik/BitirilenTezler/biyokimyaecz.pdf>

23 < 1% match (25-May-2016 tarihli internet)
<https://www.deepdyve.com/browse/journals/comear/2016/v35/i4?page=2>

24 < 1% match (yayınlar)
[HOCAOĞLU, Turqay Peyami, ÇANKAL, Dilek Uçar, YILDIRIM, Benay and DEMİR, Cem. "Kriyocerrahi, elektrocerrahi ve bistüri uygulamalarının yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelenmesi", Gazi Üniversitesi, 2010.](#)

25 < 1% match (11-Ara-2013 tarihli internet)
<http://www.biolreprod.com/content/66/1/185.full>

26 < 1% match (25-Ara-2015 tarihli internet)
http://www.jscsjournal.com/Makaleler/1690411549_si_1_21ozen.pdf

27

< 1% match (24-Tem-2012 tarihli internet)

<http://www.dogalvequzel.com/etiketler/psikoloji/page/2>

28

< 1% match (27-Haz-2016 tarihli internet)

<http://acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/28050/TEZ.pdf>

29

< 1% match (14-Tem-2016 tarihli internet)

<https://id.scribd.com/document/179454069/Mandiri-Skenario-1-Diabetes-Melitus>

30

< 1% match (22-Ağu-2010 tarihli internet)

<http://www.fusabil.org/text.php?id=662>

31

< 1% match (23-Nis-2010 tarihli internet)

http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/anestezi_reanimasyon/dr_rabia_sari.pdf

32

< 1% match (12-Ağu-2015 tarihli internet)

http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/kbb/dr_burak_guler.pdf

33

< 1% match (yayınlar)

[ŞAHİN, Sermet, SAYGUN, Işıl, KURT, Bülent, ÇANAKÇI, Fatih Cenk, AKYOL, Mesut, ALTUĞ, Hasan Ayberk, KURTIŞ, Bülent and ŞENÇİMEN, Metin. "Lokal antimikrobiyal ajanların palatinal bölgeden alınan greft alanındaki doku defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik yöntemle incelenmesi", Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2009.](#)

34

< 1% match (04-Kas-2015 tarihli internet)

http://www.researchgate.net/profile/Musa_Abes2/publication/267959605_Ulusal_ocuk_cerrahisi_kongrelerinden_reperzyon_hasarlanmasna_genel_bir_bak/links/54d8e3160cf24647581cd995.pdf

35

< 1% match (24-Eki-2010 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to University of Melbourne on 2010-10-24](#)

36

< 1% match (07-Şub-2010 tarihli internet)

http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_s_kerem_okutur.pdf

- 37 < 1% match (21-Tem-2015 tarihli internet)
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/456/poster-bildiriler.pdf>
-
- 38 < 1% match (27-Eki-2009 tarihli internet)
http://www.istanbul saglik.gov.tr/w/tez/pdf/aile_ hekimligi/dr_sibel_gursoy.pdf
-
- 39 < 1% match (28-Eyl-2016 tarihli internet)
<https://bmcbiotechnol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12896-015-0152-x>
-
- 40 < 1% match (09-Şub-2008 tarihli internet)
<http://www.turkiyeklinikleri.com/abstract.php?id=31230>
-
- 41 < 1% match (16-Nis-2010 tarihli internet)
http://www.turkjbiochem.com/2005/001_172.pdf
-
- 42 < 1% match (10-Eyl-2014 tarihli internet)
<http://www.ijtase.net/ojs/index.php/IJSEG/article/download/342/439>
-
- 43 < 1% match (28-May-2015 tarihli internet)
http://www.imdcongress.com/dosya/ozet_kitapciqi.pdf
-
- 44 < 1% match (29-Oca-2016 tarihli internet)
http://ahekon.com/2013/bildiri_kitabi.pdf
-
- 45 < 1% match (03-Mar-2014 tarihli internet)
<http://eskidergi.cumhuriyet.edu.tr/makale/761.pdf>
-
- 46 < 1% match (18-Nis-2014 tarihli internet)
http://home.anadolu.edu.tr/~aocerrah/files/yuksekk_lisans_tez.pdf
-
- 47 < 1% match (22-Şub-2011 tarihli internet)
http://istanbul saglik.gov.tr/w/tez/pdf/fizik_tedavi/dr_emre_lakse.pdf
-

- 48 < 1% match (24-May-2016 tarihli internet)
<http://kutup.dicle.edu.tr/ekitap/0044262.pdf>
-
- 49 < 1% match (01-Haz-2016 tarihli internet)
<http://www.turkpediatriarsivi.com/sayilar/282/buyuk/91-8.pdf>
-
- 50 < 1% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)
http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_halime_ozcam.pdf
-
- 51 < 1% match (08-Ara-2015 tarihli internet)
http://www.researchgate.net/publication/255653100_AKUT_EGZERSZIN_FUTBOLCULARDA_ANTOKSDAN_S
-
- 52 < 1% match (19-Kas-2011 tarihli internet)
<http://www.diyarbakirolay.com.tr/Sertifikasiz-Deney-Yapilmayacak-haberyaz-805>
-
- 53 < 1% match (20-Ara-2015 tarihli internet)
<http://tanjuyildon.tr.qg/Plastik-Cerrahi.htm>
-
- 54 < 1% match (yayınlar)
"Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi Sözlü Bildiriler", Acta Orthopaedica Traumatologica Turcica, 2014.
-
- 55 < 1% match (yayınlar)
[AKKOÇ, Hasan, KELLE, İlker, KALE, Ebru and KILINÇ, Nihal. "Sıçan modelinde uzak iskemik önkoşullamanın akciğerdeki iskemi", Dicle Üniversitesi, 2008.](#)
-
- 56 < 1% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)
http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_muigan_gurler.pdf
-
- 57 < 1% match (03-Ağu-2015 tarihli internet)
http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/biyokimya/dr_vesile_ornek_diker.pdf
-
- 58 < 1% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)
http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_qalip_demir.pdf

59

< 1% match (27-Oca-2014 tarihli internet)

<http://diasurq.com/tip-2-diyabet-seker-hastaligi-tanisi>

60

< 1% match (yayınlar)

[DOĞAN, Yedigörmüş. "İlköğretim Çağındaki 10-14 Yaş Grubu Öğrencilerinin Gelişim Özellikleri". Uludağ Üniversitesi, 2007.](#)

61

< 1% match (yayınlar)

[Arslan, Sevban, Evsen Nazik, Derya Tanriverdi, and Seher Gurdil. "DETERMINING THE LEVEL OF SATISFACTION OF PATIENTS IN NURSING CARE AND HEALTH SERVICES". TAF Preventive Medicine Bulletin, 2012.](#)

62

< 1% match (yayınlar)

[DEVECİ, Hacı Ahmet, KARAPEHLİVAN, Mahmut, KAYA3, İnan, KÜKÜRT, Abdulsamed and ALPAY, Merve. "Akut klorprifos-etil zehirlenmesine karşı kafeik asit fenil ester in koruyucu etkisi". Ankara Üniversitesi, 2015.](#)**ödev metni:**

1. GİRİŞ ve AMAÇ Yara, dokuların anatomik yapı ve fonksiyonlarındaki devamlılığının zarar görmesidir(1). Yara iyileşmesi ise bu dokuların anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel özelliklerinin tekrar kazanmasını sağlayan süreçtir. Yara iyileşmesi, 3 farklı dönemden meydana gelmektedir. Bunlar sırasıyla; inflamasyon, proliferasyon ve remodelling dönemleridir(2). Yara iyileşmesi onarım türüne göre primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır. Yara onarımının en komplikasyonsuz şekli; dikiş materyali ile temiz ve enfeksiyona sebep vermeden sütür atılmasıdır. Yara kenarları bir araya getirilmemiş veya getirilemeyen ve doku kaybıyla olan yaralanmalar ya da kendi kendine iyileşmeye bırakılmış yaralar sekonder iyileşirler. Tersiyer yara iyileşmesi ise gecikmiş primer kapama olarak da adlandırılır. Birkaç gün açık bırakıldıktan sonra yara kenarları birleştirilir(3). Periodontal cerrahi sonrası, bakteriyel kontaminasyonu önlemek ve plak kontrolünü sağlamak operasyon başarısını etkileyen faktörlerdir. Periodontal cerrahi sonrası bakteriyel plak akümüülasyonunu, postoperatif ağrıyı ve doku ödemi azaltmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla terapötik ajanların kullanımı söz konusudur(4). Ankaferd Blood Stopper (ABS);

17Glycrrhiza Glabra (Meyan), Vitis Vinifera (Koruk), Alphina Officinarum' un (Havlican) kurutulmuş yaprak ekstreleri, Urtica Dioica' nın (Isırgan) kurutulmuş kök ekstresi, Thymus Vulgaris' in (Kekik) ise kurutulmuş ot