

12975

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
ARAŞTIRMA FONU
PROJE NO : 001

ALLOKSAN DİABETLİ TAVŞANLARA GİNGİVEKTOMİ
SONRASI VERİLEN ÇİNKO SÜLFAT VE CENTELLA
ASIATICA EKSTRESİNİN (MADÉCASSOL)
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ

Dt. : Şule GÜNBAY

EGE ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

YÖNETİCİ : Prof. Dr. Nurgün BIÇAKÇI

BORNOVA — İZMİR
1987

T. C.
Yükseköğretim Bakanlığı
Doktora Tezleri Komisyonu

ÖNSÖZ

Diabetik bireylerde yara iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmanın aksayan yönleri yıllardan beri dikkatleri üzerinde toplayan bir konudur. Bu soruna bir çözüm bulma amacından yola çıkarak planlanıp yürütülen bu deneysel çalışmadan elde edilen sonuçların, klinik düzeyde uygulanması düşünülen çalışmalara yardımcı olacağı kanısındayım.

Doktora çalışmamda bana maddi olanak sağlayan Ege Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Bornova - İZMİR, 1987

Dt. Şule Günbay

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| -- ÖNSÖZ | I |
| -- İÇİNDEKİLER | II |
| -- ABSTRAKT | III |
| -- ABSTRACT | IV |
| 1. GİRİŞ VE KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR | 1 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 19 |
| 3. BULGULAR | 25 |
| 4. TARTIŞMA | 41 |
| 5. SONUÇ | 51 |
| 6. ÖZET | 52 |
| 7. SUMMARY | 53 |
| 8. KAYNAKLAR | I |
| 9. TEŞEKKÜR | |

ABSTRAKT

Diabetes mellitus'un periodontal hastalığın şiddetini arttırdığı ve oral kavitede yara iyileşmesini geciktirdiği genel olarak kabul edilmiş bir düşüncedir. Bu çalışmada, diabetik tavşanlarda gingivektomi sonrası yara iyileşmesine çinko sülfat solüsyonu ve Centella Asiatica ekstralarının olumlu etkilerinin olup olmadığı araştırıldı. 38 adet yetişkin erkek tavşan, % 0,9'luk NaCl içerisinde eritilmiş Alloxan monohydrate'ın tek bir dozunun (75 mg/kg vücut ağırlığı) intravenöz uygulanması ile diabetik hale getirildi. Diabet oluşup oluşmadığını anlamak amacıyla 21. günde tüm tavşanların açlık kan şekerleri ölçüldü. Tüm deney ve kontrol grubu tavşanların alt kesici dişlerine ait labial gingivada gingivektomi yarası oluşturuldu. Gingivektomi işleminden sonra deney grubunu oluşturan tavşanlara Centella Asiatica ekstraları (0,4 mg/kg vücut ağırlığı) ve çinko sülfat solüsyonu (5 mg/kg vücut ağırlığı) enjeksiyonu tüm deney boyunca her gün intramüsküler olarak uygulandı. Histopatolojik incelemeler için 3. gün, 7. gün, 2. hafta ve 3. haftada kesilen tavşanların labial gingivalarından seri kesitler hazırlandı. Sonuç olarak, kontrol grubunu oluşturan tavşanlarda yara iyileşmesinde belirgin bir gecikme görülürken, çinko sülfat grubunda biraz daha üstün olmak üzere tüm deney grubunda epiteliyal rejenerasyonun oldukça iyi olduğu saptandı.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is widely believed to increase the severity of periodontal disease and to delay wound healing in oral cavity. In this investigation, it has been searched to find out the promoting effects of the zinc sulphate solution and the extracts of *Centella Asiatica* on the healing of gingivectomy wounds in diabetic rabbits. Diabetes of 38 adult, male rabbits were induced by a single dose of Alloxan Monohydrate (75 mg/kg body weight), administrated intravenously in 0,9 per cent NaCl. The fasting blood glucose concentrations were measured on day 21 to monitor the extent of Alloxan diabetes within the treated group. Gingivectomy wound was made on the labial gingiva of lower incisors both in the experimental group and the control group. After the gingivectomy procedure of the experimental group has been completed, intramuscular injections of the extracts of *Centella Asiatica* (0,4 mg/kg body weight) and the zinc sulphate solution (5 mg/kg body weight) was done daily throughout the experimental period. Following the sacrifice at the intervals of 3 days, 7 days, 2 weeks and 3 weeks, the serial sections of the labial gingiva were performed for the histopathological examinations. As a result, it has been found that, there was a significant delay in the wound healing of the rabbits of control group, while the experimental group appeared to have a prominent regeneration, with the superiority of the zinc sulphate solution relieving group.

GİRİŞ VE KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR

Diabetes mellitus, dünyada yaşamakta olan her türlü toplumda sıklıkla görülen ve bu hastalığa yakalanan bireylerle tedavilerini üstlenen hekimlerin çeşitli güçlüklerle karşı karşıya kaldıkları bir hastalıktır. Üzerinde çok çeşitli araştırmalar sürdürülmesine karşın hala tümtüyle aydınlatılmamış alanlar olduğundan hastalığın gerek ilerlemesi ve gerekse tedavisi sorunu çözümlenebilmiş değildir.

Bilindiği gibi Diabetes mellitus, insülinin tamamen ya da kısmen yetersizliği sonucu karbonhidratların kullanımında bozuklukla birlikte lipid ve protein metabolizması bozuklukları gösteren bir hastalıktır (13, 14, 23, 32, 46, 47, 67, 71, 75, 77, 86).

Diabetes mellitus'da pankreas Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinin hipofonksiyonları veya hiç fonksiyon yapmamaları sonucu kan glukoz seviyesi ile idrarla şeker atılımı artar. İnsülin salgılayarak glisemiyi azaltan beta hücrelerinin yanısıra glukagon salgılayarak glisemiyi arttıran alfa hücreleri, kortikoadrenal hormonlar ve anterior pitüiter hormonlar da karbonhidratların metabolik düzenlemesi ile ilgilenirler (14, 32, 44, 67, 75).

Diabetes mellitus'u tanımlamak için en uygun yol hasta hikayesine göre sınıflandırma yapmaktır. Bu sınıflandırmalar esas olarak hipergliseminin varlığına veya yokluğuna ve glukoz metabolizmasındaki bozukluğun derecesine dayanmaktadır. Diabetes mellitus, İnsüline bağımlı diabet = Juvenil diabet ve İnsüline bağımlı olmayan diabet = Yetişkin diabeti olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Diabetik popülasyonun her 15 yılda iki katına çıkması Diabetes mellitus'un dünyada rastlanan en önemli kronik sağlık sorunlarından biri olduğu gerçeğini vurgulamaktadır (44). Diabetes mellitus'lu hastalarda görülen belli başlı sekeller arasında aterosklerotik kalp

hastalığı, arteriosklerozis ve mikroanjiopati, körlüğe yol açabilen retinopati ve renal yetmezliğe varabilen glomerulopati sayılabilir (44, 71, 86).

Diabetes mellitus'da görülen fizyopatolojik bozuklukları üç grupta toplamak mümkündür :

1. Enfeksiyona hassasiyet ve verilen cevap :

Diabetiklerde makrofajların fagositoz yeteneklerinin azalması, kemotaksisin bozulması, hiperglisemi, metabolik asidozis ve mikroanjiopati bakteriyel enfeksiyonlara karşı hassasiyetin artmasına neden olan faktörlerdir (9, 14, 25, 44, 67, 71, 77). Bunun yanısıra, kontrol altında olan ve vasküler bir bozukluk göstermeyen diabetiklerde lokalize bakteriyel enfeksiyon insidansında bir artış görülmemiştir (71). Diabetik bireyler, diabetik olmayanlara kıyasla tüberküloza, mantar ve deri enfeksiyonlarına ve üriner kanal enfeksiyonlarına oldukça eğilimlidirler. Dehidretiler ve su-elektrolit dengelerinde ciddi bozukluklar vardır. Diabetik hastaların derilerinde glukoz seviyesi yüksek, laktik asid seviyesi düşüktür. Bu nedenle bakteriyel büyümeyi inhibe edici mekanizma düzenli işliyememektedir. Hiperglisemi ve ketoasidozise bağlı olarak nötrofillerin fagositik kapasiteleri düşmüştür. İnsülin eksikliğine bağlı olarak da polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi bozulmuştur. Bütün bu olaylara bağlı olarak diabetik bireylerin enfeksiyona eğilimleri artmaktadır (58, 61, 67, 71, 77).

2. Vasküler bozukluk :

Aynı yaşta ve benzer seksteki bireylerle kıyaslandığında diabetiklerdeki vasküler bozukluk prevalansının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Kapiller mikroanjiopati diabetiklerin genel bir özelliği olarak kabul edilir. Bu bozukluk, endoteliyal bazal lamina kalınlığındaki artışa bağlıdır. Her dokuda görülebilen ve etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu kalınlaşma seyrek ve dağınık kollagen lifler içeren amorf

ve granüler yapıdaki bir artışa bağlı olarak oluşmaktadır (14, 22, 35, 36, 67, 71, 77).

3. Nörolojik bozukluk :

Diabetes mellitus'da beyin, omurilik, otonom ve periferel sinirleri de içeren tüm sinir sisteminde bozukluklar görülür (67, 71, 77).

Diabetik bireylerde sistemik değişikliklerin yanında birçok oral değişikliğe de rastlanmıştır. Bunların arasında ağız kuruluğu, periodontal absese eğilim, dikey ve yatay kemik harabiyetleri, periodontal indekste artma, hiperplastik gingiva, ödemli papilla, diş taşı, diş eksfoliyasyonları, tabakalaşmış dil ve dilin kuruluğu, stomatitis, dry socket, nefeste aseton kokusu sayılabilir (14, 21, 44, 67, 72, 77).

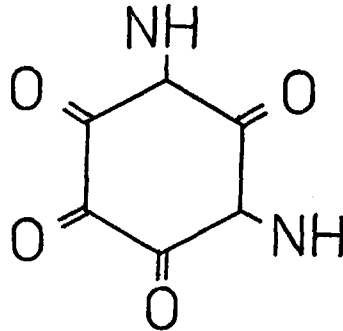
Periodontal hastalık diabetik bireyde belirgin bir yol izlemez. Gingival enflamasyon, derin periodontal cepler ve periodontal abseler genellikle kötü oral hijyene sahip ve kalkulus birikimi fazla olan diabetik bireylerde daha sık görülür (5, 14, 17, 30, 67, 72, 80).

Diabetik hastalarda gingival mikroanjiopati üzerine inceleme yapan araştırmacıların büyük çoğunluğu vasküler bazal membran kalınlaşması ile periodontal hastalık arasında olumlu bir ilişki kurmuşlardır. Özetlemek gerekirse, biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan oksijenin dağılımına engel olacak şekilde kapiller bazal membran kalınlaşması olmaktadır; metabolik artıkların uzaklaştırılmasında lökosit migrasyonu, doku tamiri ve rejenerasyonunda immün faktörlerin diffüzyonu yetersiz kalmaktadır. Zamanla bu olayların kendini hastalığın şiddetinde bir artış şeklinde gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (22, 25, 26, 30, 36, 44, 48, 66, 67).

Diabetiklerde büyük önem taşıyan yara iyileşmesi, genelde, yaşayan organizmaları karakterize eden birçok olay içerisinde en ilginç olanıdır. Yaralanmış bir dokunun kendini onarma yeteneği yaşamın bir cev-

bıdır. İyileşmeyen bir yaranın organizmanın ölümüne yol açacağı bilinmektedir. Bu nedenle yara iyileşmesi, doğumdan sonra verilen ana yaşama savaşıdır (33, 64, 69).

Diabetik bireylerdeki yara iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmanın aksayan yönleri birçok araştırmacının ilgisini çeken bir konudur. Bu konuyu aydınlatmak amacıyla hayvan çalışmaları yapan araştırmacılar deneysel diabet oluşturmuşlardır (4, 24, 25, 26, 27, 31, 45, 49, 57, 70, 87). Deneysel diabet, total pankreatektomi aracılığı ile veya primidinlerle akraba bir madde olan Alloxan'ın tek bir enjeksiyonu ile; yahut glukozaminlerin bir N-nitrazo türevi olan Streptozosin ile oluşturulabilir. Diğer bir metod, hormonlarla oluşturulan diabettir. Paratiroid hormonları hariç diğer bütün hormonların bazı durumlarda sık sık verildikleri zaman hiperglisemi ve glikozüri yaptıkları bilinmektedir. İnsüline karşı antikörlerin büyük miktarlarının enjeksiyonu ile spesifik akut bir insülin noksanlığı oluşturulabildiği için bu da deneysel diabet oluşturmanın bir metodu olarak kabul edilebilir (43). Sözü geçen metodlar içinde en sık kullanılanı Alloxan diabetidir (4, 24, 25, 26, 27, 31, 45, 49, 57, 70, 87). Aşağıda açık formülü de verilen Alloxan'ın diğer isimleri masoxalylurea, masoxalycarbamide, 2-4-5-6-tetraoxohexahydroprimidine ve 2-4-5-6-primidinetetrone'dur (43, 83).



Alloxan ilk kez 1818'de Brugnatelli tarafından sentez edilmiştir. Fakat kimyasal yapısı ancak 1938'de Wöhler ve Liebig tarafından açıklan-

lanmıştır. Bu araştırıcılar Alloxan'ı ürik asid ve nitrik asidin direkt oksidasyonu ile elde etmişlerdir (83).

Alloxan'ın diabetojenik etkisi ilk defa 1943'de Dunn ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu yazarlar, Alloxan'ın diabetojenik etkisini Alloxan içeren ürik asid derivelerinin böbrek harabiyeti yapıp yapmadıklarını araştırırken bulmuşlardır (27). Bugüne kadar yapılan deney çalışmalarında Alloxan monohydrate'ın 30 mg/kg (6), 40 mg/kg (45), 60 mg/kg (70), 75 mg/kg (59), 100 mg/kg (25, 26), ve 200 mg/kg (24, 83)'lık dozları kullanılmıştır.

Memelilerin çoğunda ve diğerk bazı türlerde Alloxan'ın diabetojenik bir dozu ile pankreas Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde masif bir nekroz görölmektedir (27, 31, 49). Farelerde ve tavşanlarda Alloxan verildikten 5 dakika sonra hafif değışiklikler başlar. 15 dakika sonra ise granüllerin sayısında bariz bir azalma, beta hücrelerinde büzölme ve prekapiller sahada artma gözlenir. Alloxan enjeksiyonundan 1 saat sonra piknozis ve stoplazmada büzölme daha belirgin hale geçer. Sitoplazma bütönlüğünü yitirir, hücre sınırları kaybolur. Bu olay tavşanlarda Alloxan enjeksiyonundan sonra 24 saat içinde tamamlanır ve türlere göre değışiklikler gösterir. Dikkati çeken bulgu nekroz sırasında lökositik yanıtın az ya da hiç olmayışdır (27).

Alloxan diabeti sıçanlarda yangısal yanıt ve gingivada gecikmiş yara iyileşmesine yol açar (24, 25, 26, 59, 61). Bu konu ile ilgilenen Nagy ve arkadaşları (45), Alloxan diabetik sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada normallere kıyasla daha az miktarda granülasyon dokusu oluştuğunu belirtmişlerdir. Ramamurthy ve arkadaşları (60) ise Alloxan ile diabetik hale getirilmiş sıçanların gingivalarına ait bir doku kültürü çalışmasında Alloxan'ın kollagenolitik aktiviteyi arttırdığını saptamışlardır.

İnsanlar üzerindeki çalışmalar ise periodontal hastalığın

diabetiklerde daha şiddetli olduğunu kanıtlamışlardır (9, 13, 14, 20, 22, 36, 44, 48, 71). Alloxan ile oluşturulan diabetin aşırı okluzal güçlere karşı verdiği periodontal cevabın yanısıra periyodonsiyumda oluşturduğu etki birçok araştırmacının ilgisini çeken bir konu olmuştur. Yapılan araştırmalar, deneysel diabetin, in vivo çalışmalarda olduğu gibi doku kültürü çalışmalarında da gingival kollagenaz sentezini uyardığını ve buna bağlı olarak periodontal bağ dokusu yıkımının hızlandığını kanıtlamıştır (26).

Golub ve arkadaşları (26), diabetik sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada kollagen kaybından enflamasyonun sorumlu olmadığını vurgulamışlar ve kollagen yıkımını üç nedene bağlamışlardır :

1. Diabetik fibroblastlar enflamasyon sırasında yeni kollagen yapımına katkıda bulunacak güçte değildirler.

2. Gingival kollagen kaybından sorumlu enflamatuar hücreler diabetik durumda daha az aktiftirler.

3. Diabetik hayvanda mevcut olan gingival kollagen enflamasyon sırasında miktarı artan koruyucu enzimlere karşı direnç göstermektedir.

Frantzis ve arkadaşları (22), periodontal hastalıklı diabetik ve diabetik olmayan gingivalardaki kapillerlerin bazal membranlarını ultrastrüktürel olarak incelemişler ve diabetiklerde kapiller bazal membran kalınlığının diabetik olmayanlara oranla 4 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar, diabetiklerde görülen bu kalınlaşmanın oksijen diffüzyonu ve metabolik artık eliminasyonuna engel olarak fizyolojik dengeleri bozduğunu ve periodontal hastalığın şiddetini arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Ramamurthy ve arkadaşları (59, 60), Alloxan diabetik sıçanların gingival kollajeni üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarda diabetik gingivada suda eriyebilen protein ve asitte eriyabilen kollajende azalma, in vitro gingival fragmanların kollagenaz aktiviteleri ile hidroxy-

pyrolinin üriner ekskresyonunda ve serum konsantrasyonunda artma, mandibüler kemikte ise harabiyet olduğunu göstermişler; sonuçta, Alloxan'ın neden olduğu diabetin gingiva ve diğer dokulardaki kollagen yapısını bozduğunu belirtmişlerdir.

Deneyssel olarak diabetik hale getirilmiş ve oral operasyon uygulanmış deney hayvanlarında fibroblastik aktivite, kollagen, osteoblast ve yeni kemik oluşumu diabet nedeni ile inhibe olduğundan yara iyileşmesi gecikmektedir (24).

Gingivektomi işlemi gibi açık bağ dokusu yarasının oluşturulduğu oral operasyonlarda gingival kapillerler zedelenir ve açığa çıkar. Bu nedenle post-operatif iyileşme, primer iyileşmenin beklendiği yaralardan daha uzun sürede tamamlanır. Diabetik bireylerde ise enfeksiyona eğilim, kapiller mikroanjiopati ve yara iyileşmesinde gecikme görülmesi nedeniyle oral operasyonlar, özellikle açık bağ dokusu yarası oluşturan gingivektomi işlemi başlı başına bir sorun haline gelmektedir. Bu konuda deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda gingivektomi operasyonu sonrası 7. günde diabetik hayvanlarda diabetin oluşturduğu etkileri ayırd etmenin zor olduğu, ancak operasyon sonrası 14. günde diabetik hayvanlarla onların diabetik olmayan benzerleri arasındaki farkın oldukça bariz olduğu vurgulanmıştır (24).

Normal hayvanlarda gingivektomi sonrası yara iyileşmesindeki en tipik bulgu gingiva ve marjinal sulkusun çok katlı yassı epitelden oluşan ve retepeg içermeyen granülasyon dokusu tarafından restore edilmesidir. Epitelin dış yüzeyinde keratin bantlara rastlanmamaktadır. Epitelde lökosit infiltrasyonu ve granülasyon dokusunda ödem görülmektedir. Enflamasyon marginal gingivadan alveol kreti fibrillerine gelmiştir. Alttaki kemik normal görüntüye sahiptir ve labial kret boyunca belirgin osteoblastik aktivite ve osteoid oluşumu gösterir. Bazı örneklerde gingival marjinde nekroz görülmekte, süperatif enflamasyon yayı-

larak kemiği de içine almaktadır. Gingivektomi sonrası 14. günde ise labial gingiva restore edilerek normal görüntüsüne kavuşmuştur. Bazı durumlarda enflamasyon ve epitelin apikale proliferasyonu ile birlikte erken cep oluşumu görülmektedir. Sement ile kemik arasında yoğun kret fibrilleri bulunmaktadır (24, 29, 50, 84).

Deneysel olarak diabetik hale getirilmiş albino sıçanlarda gingivektomi sonrası 7. günde marjinal gingiva ince bir epitel ve iltihabi granülasyon dokusundan oluşmaktadır. Marjinal gingiva ve alveol kemiği arasındaki bağ dokusu yangılıdır. Marjinal periyodonsiyumda bulunan yoğun ve süperatif enflamasyon kemiğe kadar yayılır. 14. günde ise marjinal gingivanın bağ dokusu kenarı hücre yönünden zengindir. Kollagen fibriller granüler görüntüye sahiptirler ve birbirlerine sarılmış durumdadırlar. Diabetik olmayan hayvanlarla kıyaslandığında kemiğin labial yüzündeki periost nispeten hücrelidir. Alveol kreti fibrilleri ince ve hücrelidirler ve sayıları oldukça azdır (14, 24).

Diabetik anjiopatinin yara iyileşmesini incelemek için mükemmel bir model olduğunu savunan Arquilla ve arkadaşları (4), diabetik sıçanlarda yaptıkları bir araştırmada yara iyileşmesinin normal sıçanlara kıyasla daha geç ve zor olduğunu savunmuşlardır. Aynı araştırmacılar, anti-insülin serumu uyguladıkları başka bir grup sıçanda yara iyileşmesinin diabetiklerle benzerlik gösterdiğini belirtmişlerdir.

Cerrahi işlem diabetik hastanın metabolik durumunda geçici bir değişiklik oluşturarak kişinin yaşamını ve sağlığını ciddi bir tehlikeye sokar. Bu değişikliğin derecesi diabetik ketozisten ciddi hiperglisemiye kadar değişebilir. Değişikliğin bireyin diabetinin ciddiyetine ve özellikle de labilitesine, cerrahi operasyonun türüne ve de yapan kişinin tecrübesine bağlı olduğu bilinmektedir (2, 20, 76, 82, 85, 86).

Diabetik bir kişiye operasyon endikasyonu konulduğunda hekim

cerrahinin tüm problemlerine kendini hazırlamalıdır. Diabetik hastanın operasyona cevabı diabetik olmayanlardan farklıdır.

Ameliyata giden her diabetik hasta üç stress ile karşılaşır :

1. Operasyon endişesi
2. Anestezinin metabolik etkileri
3. Operasyon işleminin bizzat kendisi (9).

Diabetik hastalarda aşırı stress hali metabolik bozukluklara sebep olur. Stresse karşı hormonal cevap, epinefrin ve glikokortikoid salgılanmasının artması şeklinde olur. Bu da kendini dolaşan kanda şeker ve serbest yağ asidlerinin artması, insülin seviyesinin azalması şeklinde gösterir. Epinefrin karaciğerde glikojen yıkılmasını stimüle eder ve adelede glikoz tutulmasını azaltarak pankreastan insülin salgılanmasını inhibe eder; dolayısıyla hiperglisemi oluşur. Glikokortikoidler de karaciğer proteinlerindeki glikoneogenezisi arttıırırlar ve yağ dokusunda glikoz tutulmasını azaltarak diabetojenik etkilerini gösterirler (9, 67, 82, 86).

Diabetin farklı tiplerinde pre-operatif ve post-operatif olarak hastaya uygulanacak işlemler ve alınacak önlemler değişiktir. Bu nedenle oral anti-diabetik ilaçlar ve dietle kontrol altına almanın yanısıra enfeksiyonun da önüne geçilmeye çalışılmalıdır. Bakteriyolojik cevap gelene kadar olan devrede eğer iltihap iyi lokalize ise geniş spektrumlu tetrasiklin sıklıkla kullanılır. Tetrasiklinin etkisiz kaldığı durumlarda kloramfenikol etkili olur; ancak, toksisitesi nedeniyle iyi seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır. Belirgin bir iltihap veya lenfanjit varsa bu kuvvetle streptokok enfeksiyonunu düşündürür. Bakteriyolojik cevap gelene kadar penisilin yalnız veya streptomycin ile birlikte kısa bir süre için kullanılabilir (9, 67).

İnsülin, karsonhidrat metabolizmasında, glikojen depolarında, yağ asidi sentezinde, amino asid alınıp tutulmasında ve protein sente-

zinde bir artış oluşturarak metabolizmada önemli bir yer tutan anabolik bir hormondur (43, 57). İnsülinin optimal seviyesi vücuttaki anabolik ve katabolik işlemler arasındaki dengeyi sağlar. Diabetes mellitus'da hücreler için gerekli olan insülinin yokluğu hiperglisemi, glikozüri, poliüri, polidipsi, polifaji gibi klinik belirtilere sebep olur. Ayrıca, insülinin içinde çinko taşıdığı ve insülinin kristalleşebilmesi için çinkoya ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle diabetiklerin pankreaslarında normal çinko miktarının yaklaşık olarak yarısını taşıdıklarını kaydetmek ilginçtir (43, 52).

Çinkonun insan ve bitkilerin büyüebilmesi için gerekli bir madde olduğu bilinmektedir; yara iyileşmesine olan olumlu etkisi ise son yıllarda en çok üzerinde durulan konulardan biridir (7, 42, 51, 52, 55, 81). Doğal yiyecek maddelerinin içinde bulunan çinko miktarı demir miktarına yakın olduğu için bu miktar dietle kolayca alınır. Et, süt, balık, fındık ve baklagiller çinko yönünden oldukça zengindirler. Sadece sebze ile beslenen bireyler yeterli miktarda çinko alamayabilirler; çünkü, başta soya fasülyesi olmak üzere sebze proteinlerinde bulunan fitik asid çinko ile birleşerek emilimini azaltır (7, 43). Çinko eksikliği görülen bireylerde büyüme bozukluğu, parakeratozis, seksüel olgunlaşmada gecikme ve yara iyileşmesinde bozukluk görülür (7, 42, 51, 52, 55, 81). Bu bozuklukların sebebinin çinkonun vital olarak büyük önem taşıyan karbonik anhidraz, karboksipeptidaz, alkalın fosfataz, laktik asid ve alkol dehidrogenaz gibi enzimlerin önemli bir elementi olmasından ileri geldiği düşünülmektedir (52).

Normalde 14-19 mikromolar (42) olan serum çinko seviyesi şu hastalıklarda düşük bulunmuştur : alkolik siroz ve ileri derecede karaciğer rahatsızlığı, aktif tüberküloz, ağrısız ülserler, üremi, miyokardiyal infarktüs, non-tüberkülotik pulmoner enfeksiyon, Down sendromu (=mongolizm), büyüme geriliğinin eşlik ettiği kistik fibrozisde; ayrıca

hamilelikte ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda serum çinko seviyesi düşüktür (7, 43, 51, 53).

Protein biosentezi ve kullanımında çinkonun önemli bir rolü vardır. Eksikliğinde ise vücut için gerekli olan RNA sentezinde bozukluklar görülür. Çinko ribonükleaz enzimini inhibe eder. Dolayısı ile çinko eksikliğinde aşırı derecede RNA destrüksiyonu olur; bu da protein sentezinde defektler oluşturur (52).

Normal serum çinko konsantrasyonunun üzerinde değerlere sahip herhangi bir durum ya da hastalığa rastlanmamıştır. Yara iyileşmelerine olan katkılarının yanısıra oral çinko sülfat preparatlarının romatoid artrit ve Acrodermatitis entheropathica gibi hastalıklarda olumlu sonuçlar verdiği saptanmıştır (53).

Çinko eksikliğinin tek başına yara iyileşmesi bozukluğu yapıp yapmadığını anlayabilmek için Oberleas ve arkadaşları (51), çinko eksikliği olan ve normal beslenen sıçanlar üzerinde bir araştırma yapmışlar ve çinko eksikliği olan sıçanlarda belirgin bir kilo kaybı ve abdominal bölgede 12 ay önce oluşturulmuş yarada normal sıçanlara kıyasla belirgin bir iyileşme bozukluğu ve gecikmesi görmüşlerdir.

Operasyon öncesi ve sonrası serum çinko seviyelerinde bir değişiklik olup olmadığını saptamak isteyen Tengrup ve arkadaşları (81), çeşitli tip operasyon geçiren 49 hastanın operasyon öncesi ve sonrası serum çinko seviyesini incelemişler ve operatif travmanın büyüklüğü ile post-operatif serum çinko seviyesinin düşüşü arasında doğru orantı olduğunu vurgulamışlardır. Aynı araştırmacılar serum çinko seviyesindeki post-operatif düşüşün yaşlılarda daha fazla olduğunu, bu nedenle yaşlı bireylerde operasyon öncesi çinko uygulaması yapılarak post-operatif yara iyileşmesini hızlandırmanın yararlı olduğunu vurgulamışlardır.

Brenton ve arkadaşları (11), Acrodermatitis entheropathica'lı

iki hamile kadında yaptıkları incelemeler sonucu oral çinko sülfat uygulamaları ile tüm hamilelik boyunca normal serum çinko seviyesinin elde edildiğini ve herhangi bir kongenital malformasyonu olmayan sağlıklı bebekler dünyaya getirdiklerini vurgulamışlardır.

Ciapparelli ve arkadaşları (16), DMBA (9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracene) uygulaması ile deneysel olarak submandibüler tükürük bezi tümörü oluşturdukları albino sıçanların içme sularına bol miktarda Zn^{++} elementi (250 ppm) koyduklarında tümoral lezyonda belirgin bir gerileme gördüklerini belirtmişlerdir.

Mathur ve Bumb (38), lepralı bireyler üzerinde yaptıkları bir araştırmada trofik ülserlerdeki endotelial hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyonu incelediklerinde çinko sülfatın sağlıklı granülasyon dokusu oluşmasına yardımcı olduğunu vurgulamışlardır.

Mathur ve arkadaşları (39), Erythema nodosum'lu sekiz hastanın oral çinko sülfat kullanımları sonucu hastalık belirtilerinin iyice hafiflediğini belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında (40), multibaziller lepralı ve çinko uygulaması yapılan 15 olguda klinik iyileşmenin daha hızlı olduğunu görmüşlerdir.

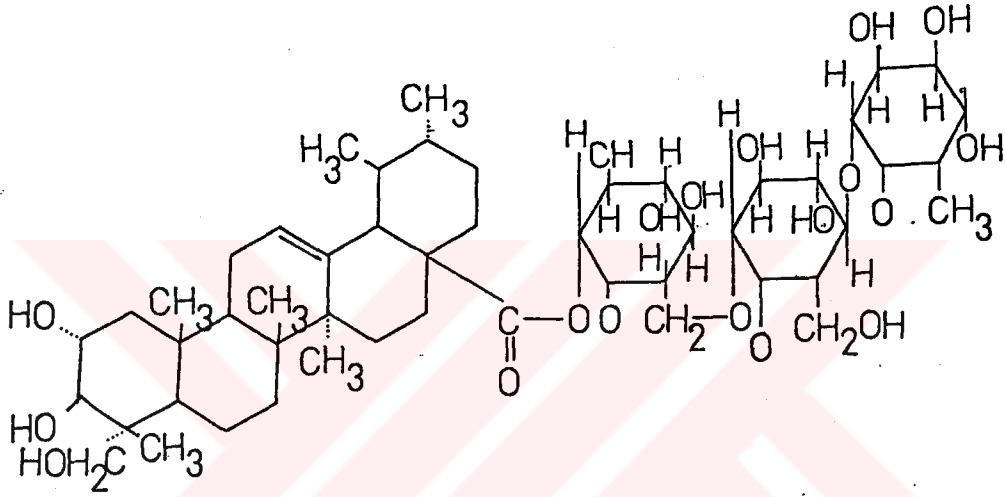
Yara iyileşmesinin mekanizması ve yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanlar birçok araştırmacının dikkatini çeken bir konu olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarla C-vitaminini (63) ve E-vitamininin (34) de yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise Madagaskar adasında yetişen Centella Asiatica adlı bitkiden elde edilen ekstraktların yara iyileşmesini hızlandırdığı ileri sürülmektedir (28, 37, 56, 65).

Başta Madagaskar adası olmak üzere Endonezya, Hindistan, Çin, Japonya, Afrika, Güney Amerika, Batı Antiller, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yetişen ve Umbelliferae familyasından olan Centella Asiatica'nın vellarin, esansiyel yağ, albüminöz madde, şeker, sülfatlar, tuzlar,

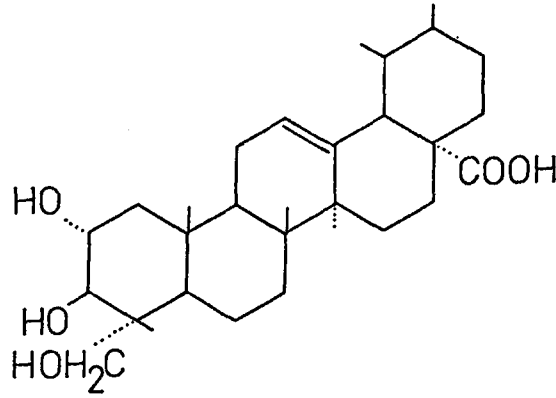
tamin ve C-vitamini içerdği; antispazmotik, diüretik, tonik, serinletici, lokal uyarıcı, sinirleri yatıştırıcı, büyük dozlarda narkotik ve yara iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir (79).

Centella Asiatica'nın yara iyileştirici özelliği bünyesinde bulunan alfa-amyrin-ursolic asid grubuna dahil olan **asiatic acid**, **asiaticosid** ve **madecassic acid** isimli üç triterpene bağlıdır (15, 65, 68).

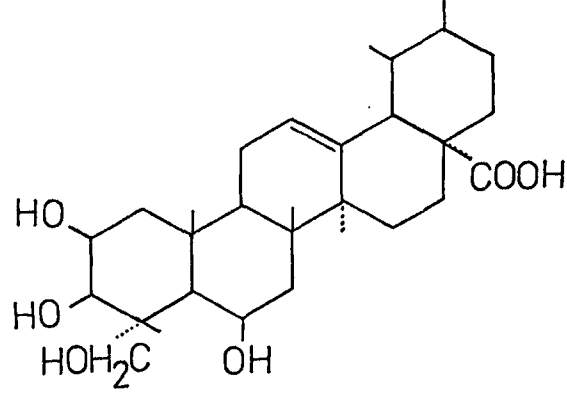
(Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3)



ŞEKİL 1 : Asiaticoside



ŞEKİL 2 : Asiatic Acid



ŞEKİL 3 : Madecassic Acid

Yara iyileşmesi işlemi sırasında *Centella Asiatica* ekstralarının etkili olduğu bölge bağ dokusudur. Bu konu ile ilgilenen araştırmacılar incelemeler sonucu *Centella Asiatica* türevlerinin fibroblastik seviyede kollagen sentezinde etkili olduğunu ve kollagen fibrillerin yapısında bulunan RNA aminoasitlerinden prolin ile alaninin fiksasyonlarını düzenlediğini saptamışlardır (10, 28, 41, 54, 68).

Rosen ve arkadaşları (65), bir triterpen glycosid olan ve *Centella Asiatica*'dan elde edilen Asiaticoside'in lokal uygulamasının sıçanlardaki çizgisel deri yaralanmalarında yara gerilim gücünü arttırıcı etkisinin olup olmadığını denemişler ve sonuçta Asiaticoside'in yara gerilim gücünü arttırdığını ve ilaç konsantrasyonu ile artış arasında doğru orantı bulunduğunu saptamışlardır.

Potel ve Louis (56), Bouciaut Hastanesi cerrahi servisinde bir seneyi aşan bir süre Asiaticoside kullanmışlar ve operasyon geçirmiş olan 35 hastadan 28'inde olumlu gelişmeler görerek sonucun mükemmel olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar Asiaticoside'i genellikle intramüsküler, günaşırı; bazen de lokal(toz) ve her gün uygulamışlar; farmakolojik yöntem ve doz ne olursa olsun toleransın her zaman çok iyi

olduğunu vurgulamışlardır.

Centella Asiatica ekstrelerinin gingivektomi sonrası yara iyileşmesine olan etkilerini histolojik olarak incelemeyi amaçlayan Han (28), yirmi adet beyaz tavşanın üst kesici dişlerine ait labial gingivaya gingivektomi yapmış ve deney süresi boyunca deney grubuna her gün intramüsküler Centella Asiatica (0,4 mg/kg) enjeksiyonu uygulayarak gingivektomi sonrası 1. gün, 4. gün, 1. hafta, 2. hafta ve 3. hafta bitiminde kesilen tavşanlardan hazırlanan histopatolojik kesitlerde deney grubu ile kontrol grubu arasında belirgin farklılıklar saptadığını belirtmiştir. Araştırmacı, gingivektomi sonrası 4. günde kontrol grubu hayvanlarda hiç bağ dokusu oluşmazken ve hafif epiteliyal migrasyon görülürken deney grubunda epiteliyal rejenerasyonun ilerlediğini ve hafif kollagen formasyonunun görüldüğünü; 1. haftanın sonunda ise kontrol grubunda bağ dokusu iyileşmesi henüz tamamlanmamışken deney grubunda hemen hemen normal bir epitel ve bağ dokusu gözlendiğini belirtmiştir.

Travma sonucu oluşan yaralarda Asiaticoside uygulayan Strassen (78), sonucun mükemmel olduğunu ve Asiaticoside'in sikatrizan ajan olarak bir ampütasyonu bile önlediğini belirtmiştir.

Epiteliyal doku kültürü ortamına Asiaticoside ekleyen El-Hafnawi (19), dermiste vasküler ve hücrel reaksiyonun arttığını, epidermiste ise stratum korneumun kalınlaştığını gözlemiştir. Aynı araştırmacı, fibroblast doku kültür ortamına Asiaticoside eklediğinde fibroblast hücrelerinin tabaka halinde harab olduğunu belirtmiştir.

Asiaticoside'in fibrolitik etkisi bu ilaçla elde edilen klinik sonuçlara aşağıdaki açıklıkları getirmektedir :

- Hipertrofik skar ve keloidlerin tedavisinde fibroblastların aktivitelerini durdurmaktadır.

- Kronik ülserlerin çevresindeki fibröz doku engelini eriterek

daha iyi bir sirkülasyon sağlamaktadır.

- Lepra nodülleri ve etkilenmiş sinirleri çevreleyen fibröz dokuları eriterek Hansen basili ile anti-leprotik ajanların temasını sağlamaktadır (19, 68).

Pergola (54), Centella Asiatica ekstrelerinin ülserlere olan etkisini incelemek üzere 13 olgu üzerinde bir araştırma yapmış ve bu maddelerin etkisini belirlemek için süreyi oldukça kısa tutarak deudenum ülserli hastalarda Centella Asiatica ekstresinin günlük enjeksiyonlarla tedavisi sonucunda epigastrik ağrıların tamamen kaybolduğunu mide ülserlerinde ise çok net bir iyileşme görüldüğünü endoskopik olarak saptamış ve toleransın çok iyi olduğunu belirtmiştir.

Yatak yaraları, oluşum ve iyileşmelerini etkileyen pek çok faktör olması nedeniyle herhangi bir tedavi metodu önerilmesinin çok zor olduğu lezyonlardır. McDonald ve Rutherford (41), bu konuda yaptıkları bir incelemede daha önce uygulanan klasik tedavi metodları ile Centella Asiatica ekstrelerinin etkilerini kıyaslamışlardır. Bu karışımın hiçbir antibiyotik etkisi olmadığı için enfekte yatak yaralarını araştırmanın dışında tutmuşlar ve sonuçta iyileşme açısından Centella Asiatica ekstrelerini daha üstün bulmuşlardır.

Cura ve arkadaşları (18), güçlü bir sikatrizan olan Centella Asiatica ekstrelerinin akut koroziv özofajitlere bağlı özofagus lezyonlarının sikatrizasyonunda yararlı olup olmayacağını araştırmak üzere tavşanlar üzerinde bir araştırma yapmışlar ve sekonder enfeksiyona karşı antibiyotik ile birlikte verilen Centella Asiatica'dan % 100 olumlu sonuç aldıklarını belirtmişlerdir.

Kısa ve uzun süreli kobalt ışınlarının uygulandığı bireylerde deri ve deri altı dokularda oluşan radyasyon yaralarına ait bağ dokusunun hızlı bir şekilde fibrozise dönüştüğü bilinmektedir. Reboul ve arkadaşları (62), kobalt radyasyonu sonucu fibrozis oluşmuş 60 hastada

yürüttüğü çift taraflı kör çalışmada placebo tabletlerle birlikte Centella Asiatica ekstrelerinin etkilerini incelemiş ve bu maddenin üstünlüğü olduğunu, radyoterapistler için çok değerli olduğunu vurgulamışlardır.

Sekiguchi ve arkadaşları (73), sıçanların sırt derilerine 200 derece ısınmış bir teli 5 saniye dokundurarak 3. derece ve 9 cm.'lik bir yanık yarası oluşturmuşlar; bir ay süre ile Centella Asiatica ekstreleri ile diğer yanık iyileştirici ajanlar uygulanarak makroskobik ve histolojik incelemeler yapmışlardır. Deney boyunca nekrotik dokunun sınırlandırılıp atılmasında Centella Asiatica ekstrelerinin olumlu etkisi görülmüş, ayrıca bu maddenin lezyon boyutlarını azaltarak epitel, kan damarları ve saç folliküllerinin rejenerasyon yeteneklerini hızlandırdığını saptamışlardır.

Boely (8), varis ülserlerinden yakınan 61 hastaya uyguladığı sistemik ve lokal Centella Asiatica ekstrelerinin hem fonksiyonel, hem de fiziksel olarak çok iyi tolere edildiğini ileri sürmüştür.

Daha önce de belirtildiği gibi Diabetes Mellitus, yalnız ağız boşluğunda değil tüm organizmada ağır yıkımlara neden olmaktadır. Enfeksiyona eğilim, periodontal destrüksiyon, mikroanjiopati, yara iyileşmesi bozuklukları diabetik bireylerde görülen ve dişhekimlerini de yakından ilgilendiren tipik bulgulardır. Diabetes mellitus'lu hastalarda gerek periodontal operasyonlar, gerekse diş çekimleri nedeniyle oluşturulan yaralarda belirgin bir yara iyileşmesi bozukluğunun ve yara iyileşmesi süresinde belirgin bir uzamanın görüldüğü tüm dişhekimleri tarafından bilinen gerçeklerdir. Çalışmamızı planlarken hareket noktamız bu gerçekler olmuştur. Amacımız, kliniklerde sık sık karşılaştığımız diabetik bireylerde, her türlü pre-operatif önlemler alınmasına karşın post-operatif dönemde, operasyon sonrası oluşan yaraların geç ve güç iyileşmelerine yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinen bazı

ilaçların katkılarının olup olmadığını gün ışığına çıkarmaktır. Ancak, bu ajanları kliniğimize baş vuran diabetik hastalara uygulamadan, çalışmamızı öncelikle deneysel olarak yapmayı uygun gördük. Bunun için de, Alloxan monohydrate ile diabetik hale getirdiğimiz tavşanlara gingivektomi operasyonu uyguladıktan sonra çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstralarının sistemik uygulamalarının sonuçlarını makroskopik ve histopatolojik olarak inceledik.

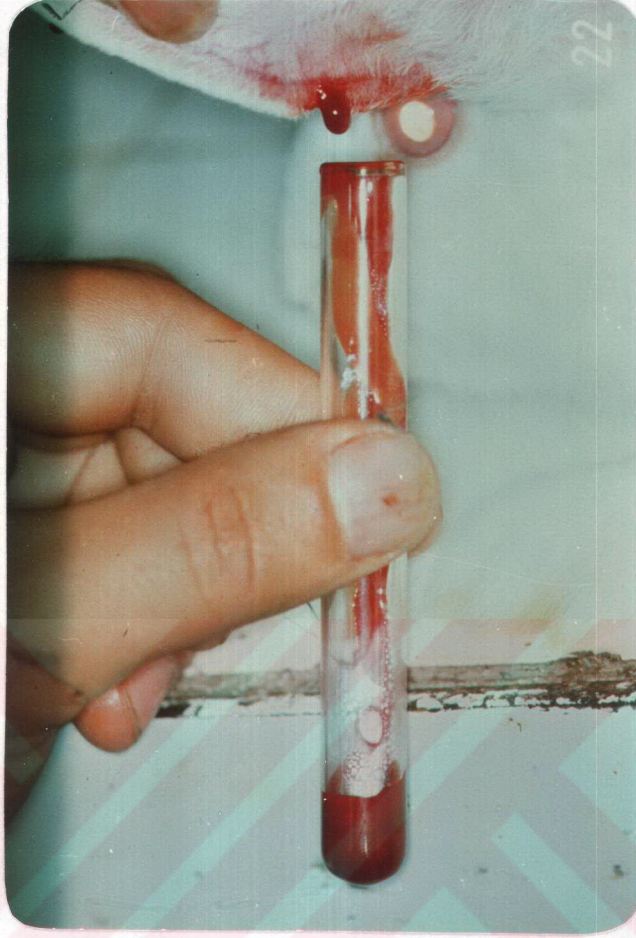


GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızdaki tüm deney ve kontrol gruplarında ortalama 1735 gram ağırlıkta, yaklaşık 4'er aylık, 23'ü Yeni Zelanda, 15'i Ada türü olmak üzere toplam 38 erkek tavşan kullanıldı. Bunların 8'i kontrol grubunu oluşturdu. Dişi tavşanlarda hamilelik nedeniyle değişen hormonal dengenin yara iyileşmesini etkileyeceği düşünüldüğünden deney için özellikle erkek tavşanlar seçildi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezi ve T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner Araştırma Merkezinden elde edilen hayvanlar tek tek tartılarak her biri ayrı ve numaralanmış metalik kafeslere yerleştirildi. Deney süresince bu hayvanlar Cidersan Besi Pelet Yem Sanayii'nden temin edilen Pelet (*) yemleri ve ad.lib. su ile beslenerek yapılan her türlü işlem deney defterine yazıldı. Tavşanlarda diyabet oluşturmak için Alloxan Monohydrate(**) kullanıldı. Deneysel diyabet oluşturulmadan bir gece önce tavşanlar aç bırakıldı. Ertesi sabah marginal kulak veninden yaklaşık 2.5 cc kan alınarak açlık kan şekerlerine bakılmak üzere Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Rutin Laboratuvarına gönderildi (RESİM 1). Burada kan şekerinin ölçümü için Folin-Wu metodu uygulandı (3). Aynı gün bu tavşanlara % 0,9'luk NaCl içerisinde eritilmiş Alloxan Monohydrate, kilogram başına 75 mg. (59), steril 26 G 1/2 iğnesi ile intravenöz olarak

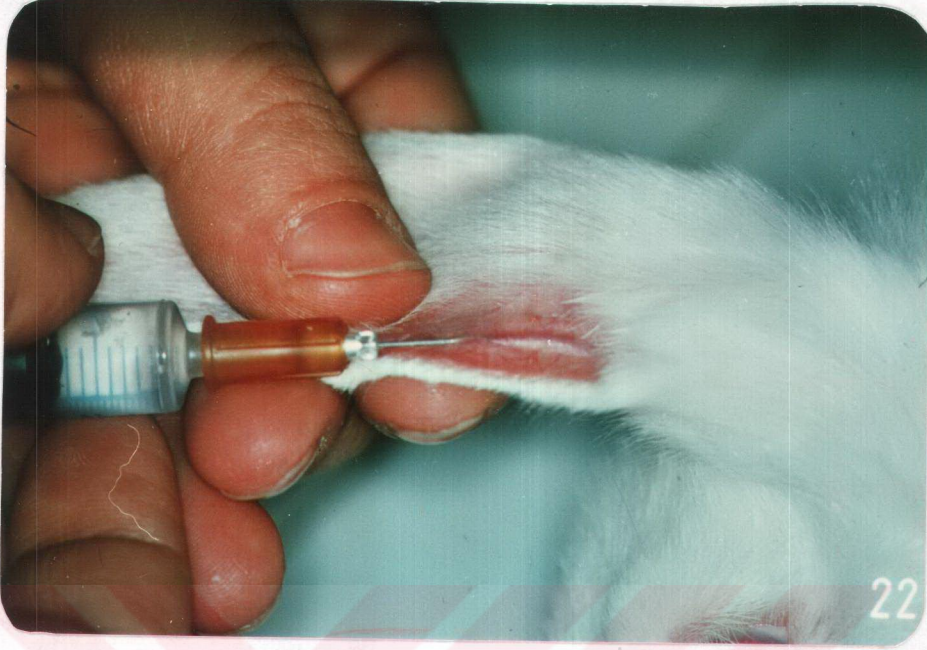
(*) - Pelet yemlerinde : % 15 ham protein
% 15 sellüloz
% 14 ham kül
% 13 su
% 3 ham yağ bulunmaktadır.

(**) - BDH Chemichals Ltd. Poole BH 12 4 NN, ENGLAND



RESİM 1 : Tavşanın marginal kulak veninden kan alınması

enjekte edildi (RESİM 2). Diabetik mikroanjiopatinin oluşabilmesi için 21 gün beklendi (4, 25, 26, 60, 61). 21. günün akşamı tavşanlar tekrar aç bırakılarak ertesi sabah açlık kan şekeri ölçüldü. Araştırmamızda kullanılan tavşanların Alloxan Monohydrate enjeksiyonundan önce ve enjeksiyon tarihinden 21 gün sonra ölçülen açlık kan şekerleri TABLO 1'de gösterilmiştir. Deneysel diabet olduğu saptandıktan sonra 14 ve 16'lık iki gruba ayrılan deney hayvanlarının alt birinci keser dişleri arasındaki dişeti papillerinde gingivektomi yarası oluşturuldu (RESİM 3, RESİM 4).



RESİM 2 : Marginal kulak venine Alloxan Monohydrate enjeksiyonu

Gingivektomi sonrası, birinci gruba % 0,9'luk NaCl içerisinde eritilmiş $ZnSO_4$ tuzu, kilogram başına 5 mg. (1) olmak üzere her gün sabah steril 0,5x38 iğnesi ile intramüsküler olarak enjekte edildi (RESİM 5). İkinci gruba ise, % 0,9'luk NaCl içerisinde eritilmiş bir Centella Asiatica ekstresi preparatı olan Madécassol (*), her gün kilogram başına 0,4 mg. (28) olmak üzere 0,5x38 numaralı iğne ile yine intramüsküler olarak enjekte edildi. Kontrol grubunu oluşturan tavşanlara ise aynı işlemler uygulandı, ancak yara iyileşmesini hızlandırıcı ajan verilmedi. Gingivektomi operasyonu sonrası 3. gün, 7. gün, 14. gün ve 24. günde tavşanların operasyon geçirmiş bölgeleri makroskopik

(*) - Laroche-Navarron, 92-Levallois, PARIS

| <u>Tavşan No.</u> | <u>Ağırlığı</u> | <u>Verilen Alloxan Monohydrate Miktarı</u> | <u>Alloxan Monohydrate Enjeksiyonu Öncesi Açlık Kan Şekeri</u> | <u>Enjeksiyondan 21 Gün Sonraki Açlık Kan Şekeri</u> |
|-------------------|-----------------|--|--|--|
| 1 | 2.060 kg. | 258 mg. | % 95 mg. | % 270 mg. |
| 2 | 1,650 kg. | 120 mg. | % 120 mg. | % 285 mg. |
| 3 | 1.780 kg. | 130 mg. | % 115 mg. | % 310 mg. |
| 4 | 1.700 kg. | 120 mg. | % 100 mg. | % 360 mg. |
| 5 | 2.030 kg. | 254 mg. | % 120 mg. | % 220 mg. |
| 6 | 1.570 kg. | 120 mg. | % 107 mg. | % 470 mg. |
| 7 | 2.150 kg. | 160 mg. | % 112 mg. | % 400 mg. |
| 8 | 1.550 kg. | 116 mg. | % 115 mg. | % 290 mg. |
| 9 | 1.660 kg. | 208 mg. | % 115 mg. | % 260 mg. |
| 10 | 1.650 kg. | 120 mg. | % 85 mg. | % 270 mg. |
| 11 | 1.600 kg. | 120 mg. | % 100 mg. | % 220 mg. |
| 12 | 1.600 kg. | 120 mg. | % 120 mg. | % 200 mg. |
| 13 | 1.440 kg. | 108 mg. | % 100 mg. | % 275 mg. |
| 14 | 1.850 kg. | 138 mg. | % 100 mg. | % 555 mg. |
| 15 | 2.150 kg. | 161 mg. | % 95 mg. | % 325 mg. |
| 16 | 2.060 kg. | 154 mg. | % 110 mg. | % 295 mg. |
| 17 | 1.650 kg. | 120 mg. | % 120 mg. | % 422 mg. |
| 18 | 2.050 kg. | 150 mg. | % 105 mg. | % 290 mg. |
| 19 | 2.340 kg. | 176 mg. | % 90 mg. | % 342 mg. |
| 20 | 1.930 kg. | 145 mg. | % 90 mg. | % 305 mg. |
| 21 | 1.410 kg. | 106 mg. | % 110 mg. | % 205 mg. |
| 22 | 1.900 kg. | 140 mg. | % 90 mg. | % 400 mg. |
| 23 | 1.830 kg. | 137 mg. | % 108 mg. | % 225 mg. |
| 24 | 1.610 kg. | 120 mg. | % 113 mg. | % 445 mg. |
| 25 | 1.280 kg. | 96 mg. | % 120 mg. | % 285 mg. |
| 26 | 1.650 kg. | 124 mg. | % 105 mg. | % 200 mg. |
| 27 | 1.650 kg. | 123 mg. | % 100 mg. | % 205 mg. |
| 28 | 1.500 kg. | 113 mg. | % 105 mg. | % 235 mg. |
| 29 | 1.560 kg. | 117 mg. | % 90 mg. | % 225 mg. |
| 30 | 1.750 kg. | 132 mg. | % 105 mg. | % 320 mg. |
| 31 | 1.810 kg. | 136 mg. | % 95 mg. | % 225 mg. |
| 32 | 1.450 kg. | 110 mg. | % 110 mg. | % 295 mg. |
| 33 | 1.320 kg. | 132 mg. | % 90 mg. | % 430 mg. |
| 34 | 1.450 kg. | 105 mg. | % 105 mg. | % 245 mg. |
| 35 | 2.400 kg. | 300 mg. | % 130 mg. | % 370 mg. |
| 36 | 1.740 kg. | 130 mg. | % 95 mg. | % 190 mg. |
| 37 | 1.560 kg. | 117 mg. | % 120 mg. | % 305 mg. |
| 38 | 1.650 kg. | 128 mg. | % 120 mg. | % 405 mg. |



RESİM 3 : Gingivektomi öncesi görünüm.



RESİM 4 : Gingivektomi sonrası görünüm.



RESİM 5 : Yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanların
intramüsküler enjeksiyonu

olarak slaytlarla görüntülendi. Aynı günlerde tavşanlar kesilerek operasyon bölgesindeki gingivadan biyopsi örneği alındı. Örnekler rutin yöntemlerle takip edilip, hazırlanan kesitler hemotoksilen eozinle boyandı ve ışık mikroskobunda incelenerek değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgular klinik ve histopatolojik olarak iki grupta değerlendirildi :

A) KLİNİK BULGULAR :

1. 3. gün bulguları : Gingivektomi operasyonu sonrası 3. günde çinko sülfat solüsyonu ve Centella Asiatica ekstresi enjekte edilen grupla kontrol grubu arasında henüz belirgin bir fark görülmedi. Her üç grupta da papil tabanına uyan bölgede granülasyon dokusu vardı ve yara kenarları hiperemikti (RESİM 6, RESİM 7, RESİM 8).



RESİM 6 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 3. güne ait makroskobik görüntüsü.

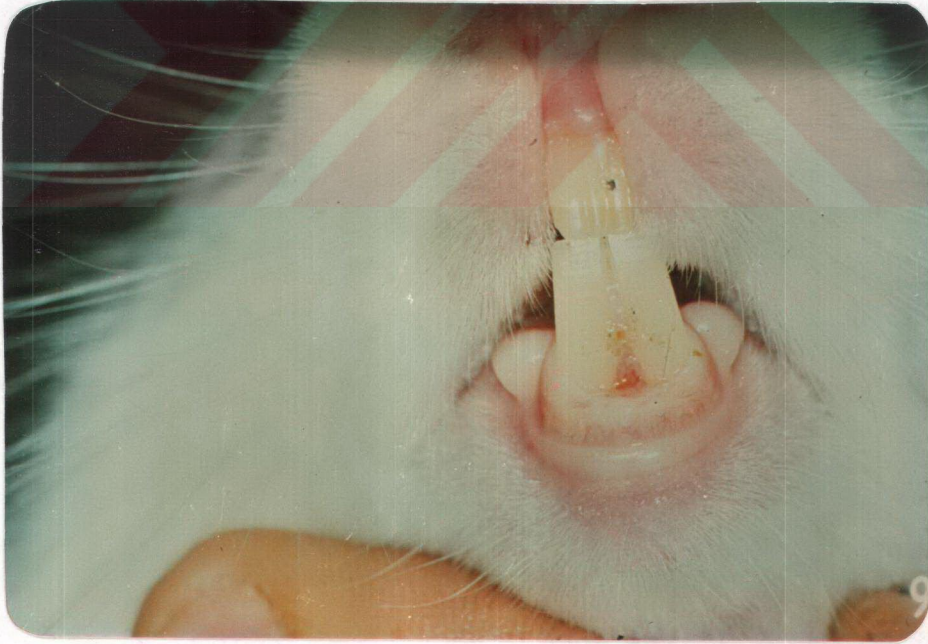


RESİM 7 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 3. güne ait görüntüsü



RESİM 8 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 3. güne ait görüntüsü

2. 7. gün bulguları : Yapılan makroskobik incelemeler sonucu çinko sülfat ve Centella Asiatica grubu tavşanlarda operasyon sonrası yara iyileşmesine olan olumlu etkilerin 7. günde oldukça belirgin olarak ortaya çıktığı saptandı. Çinko sülfat grubunda ödemin ve hipereminin çok azaldığı ve interdental bölgede papil formuna uyan granülasyon dokusunun yürüdüğü görülürken (RESİM 9), Centella Asiatica grubunda da granülasyon dokusunun aynı papil şeklini vermeye çalıştığı, ancak ödem ve hipereminin biraz daha fazla olduğu dikkati çekmekteydi (RESİM 10). Bunun yanısıra kontrol grubunun her iki gruba kıyasla çok daha düzensiz, hiperemik ve yangılı bir granülasyon dokusuna sahip olduğu gözlemlendi (RESİM 11).



RESİM 9 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 7. güne ait makroskobik görüntüsü.

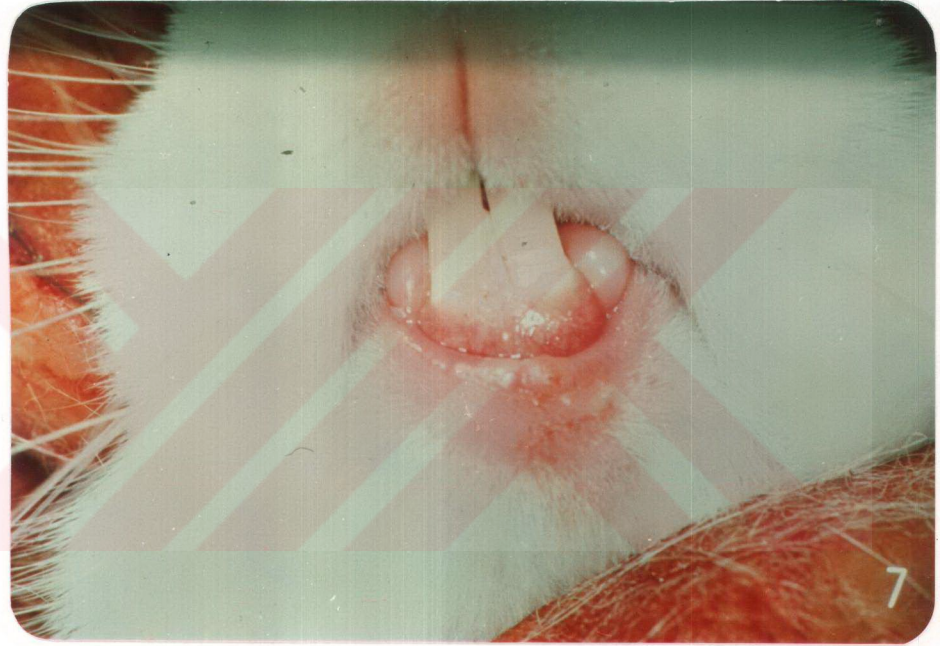


RESİM 10 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 7. güne ait makroskobik görüntüsü.

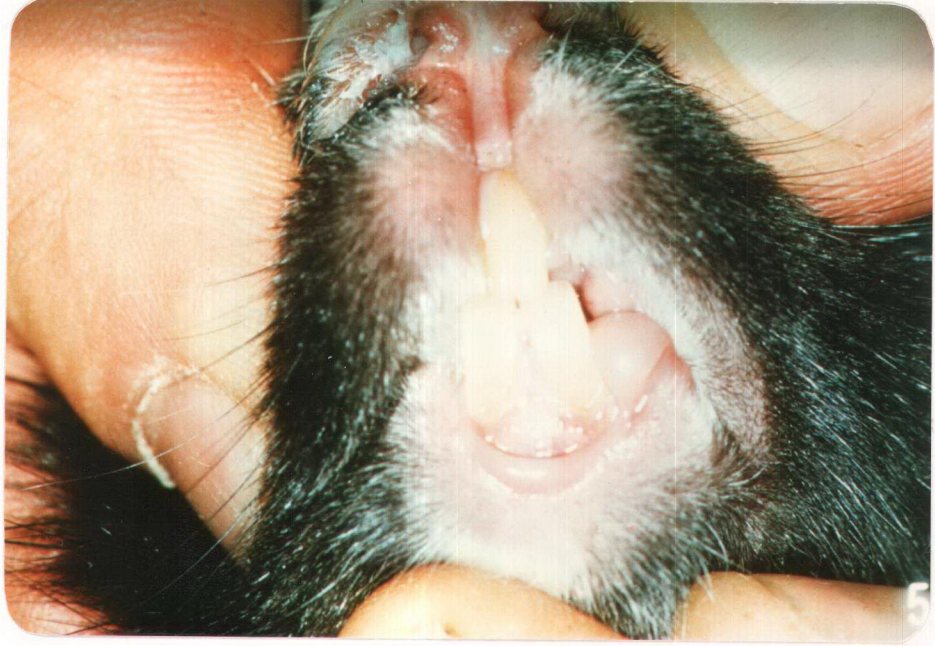


RESİM 11 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 7. güne ait makroskobik görüntüsü.

3. 14. gün bulguları : Gingivektomi sonrası 14. günde kontrol grubunda papil formuna uymaya çalışan granülasyon dokusunda hala ödem ve düzensizlik görülmekteydi (RESİM 14). Centella Asiatica grubunda ise hala ödem vardı, fakat, granülasyon dokusu papil formunu almıştı (RESİM 13). Çinko sülfat grubunda ise papil oldukça düzenliydi ve ödem yok denecek kadar azalmış durumdaydı (RESİM 12).



RESİM 12 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 14. güne ait makroskobik görüntüsü.



RESİM 13 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 14. güne ait makroskobik görüntüsü.

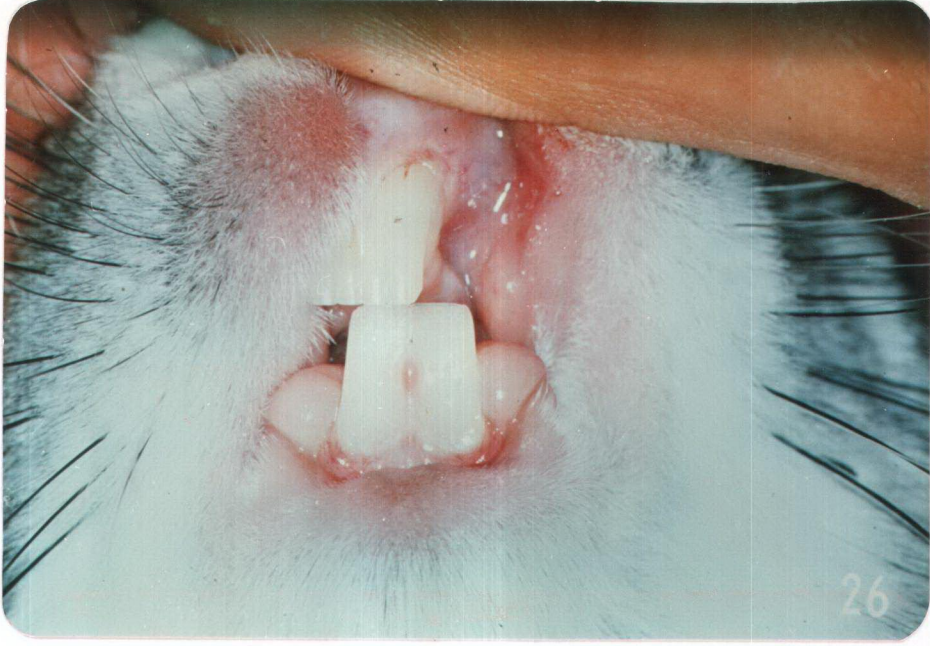


RESİM 14 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 14. güne ait makroskobik görüntü.

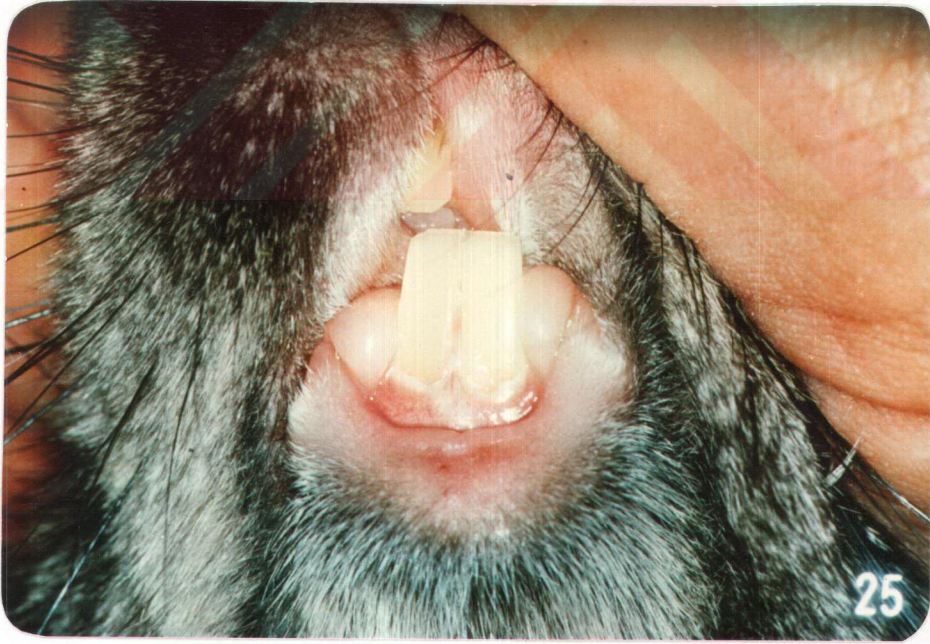
4. 21. gün bulguları : Operasyon sonrası 21. gün yapılan klinik incelemede kontrol grubu tavşanlarda dişeti papili, kendisine ait olan boşluğu çok düzenli olmamakla birlikte doldurmuş olup hafif ödemli görünüyordu (RESİM 17). Centella asiatica grubunda da interdental papil hafif ödemli, ancak kontrol grubuna kıyasla daha düzgündü (RESİM 16). Çinko sülfat grubunda ise papil normal anatomik formunu almış, ödem ve hiperemi görülmemekteydi (RESİM 15).



RESİM 15 : Çinko Sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 21. güne ait makroskobik görüntüsü.



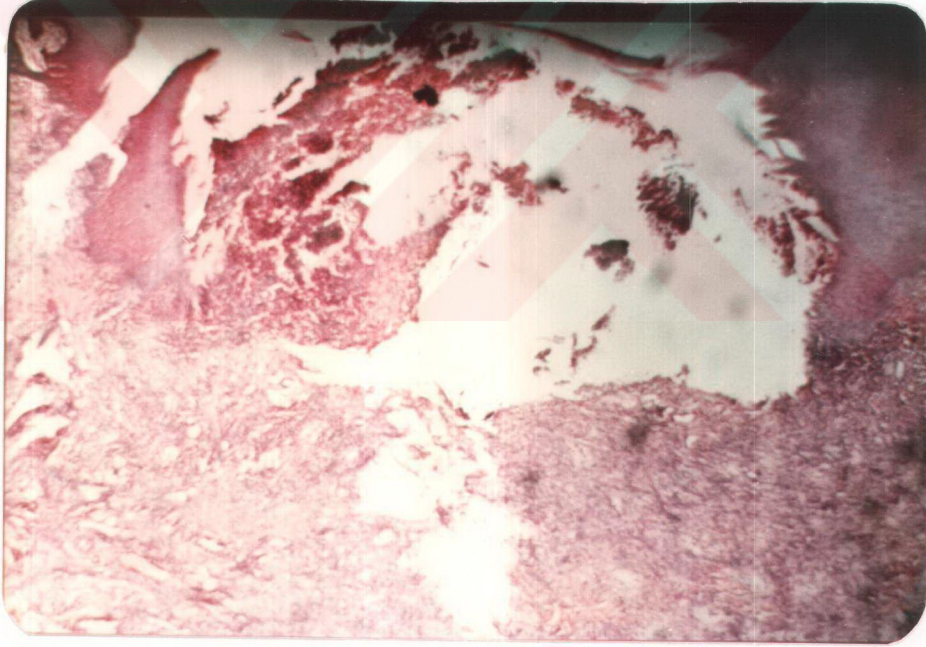
RESİM 16 : *Centalla Asiatica* ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 21. güne ait makroskobik görüntü.



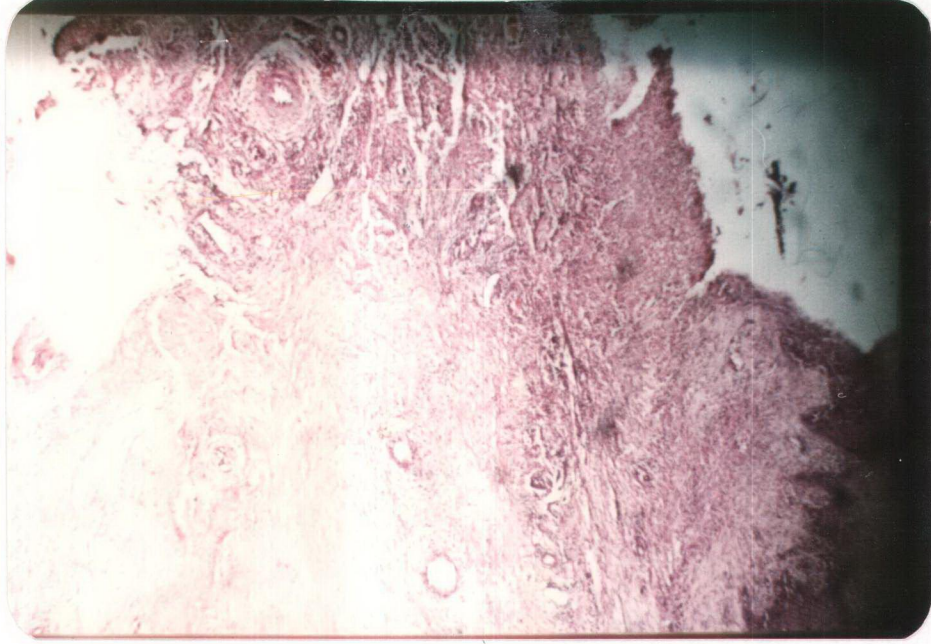
RESİM 17 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi operasyonu sonrası 21. güne ait makroskobik görüntü.

B) HİSTOPATOLOJİK BULGULAR :

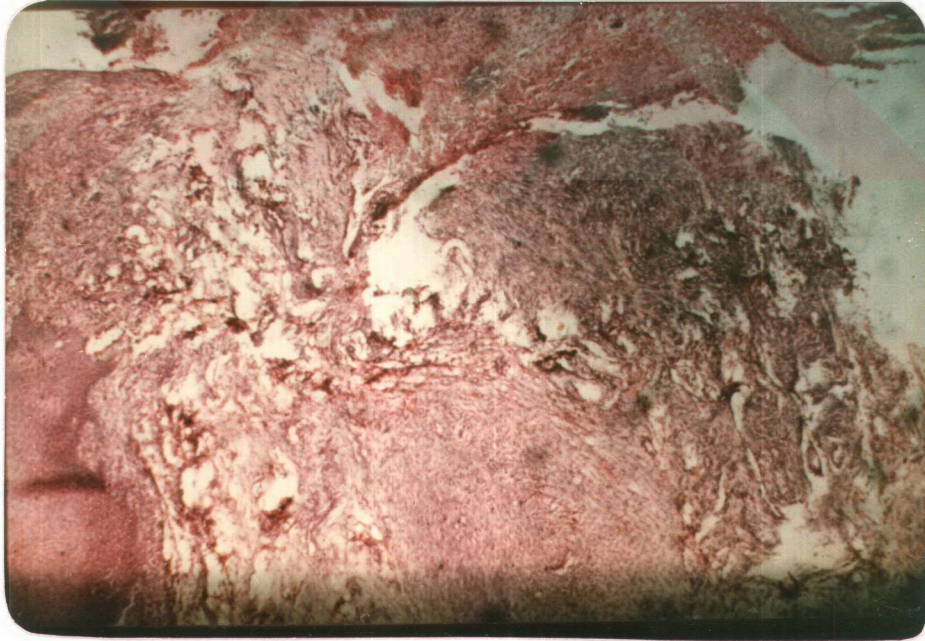
1. 3. gün bulguları : Kontrol grubu dahil, çinko sülfat solüsyonu ve Centella Asiatica ekstresi uygulanan gruplarda genelde belirgin bir ülserin varlığı izlenmekte olup, her üç grupta da mikroskobik olarak yüzey epitelinin tamamen ortadan kalktığı ve açığa çıkan bağ dokusunun çoğunlukla nekrotik doku artıkları ve fibrinöz eksuda ile kaplandığı görülmüyordu. Ülser zemininde ve kenarlarında yoğun polimorf nüveli lökositlerden oluşmuş ve bol miktarda kapiller kesitleri gösteren akut iltihabi bir reaksiyon dikkati çekmekteydi (RESİM 18, RESİM 19, RESİM 20).



RESİM 18 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 3. güne ait histopatolojik görüntüsü. Kesitte kavite şeklinde ülser alanı ve buralarda akut iltihabi granülasyon dokusu ile nekrotik doku artıkları görülmektedir. (H.E., X60)



RESİM 19 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 3. güne ait histopatolojik görüntüsü. Kesitte bariz bir ülser alanı ve akut iltihabi granülasyon dokusu görülmektedir. (H.E., X60)

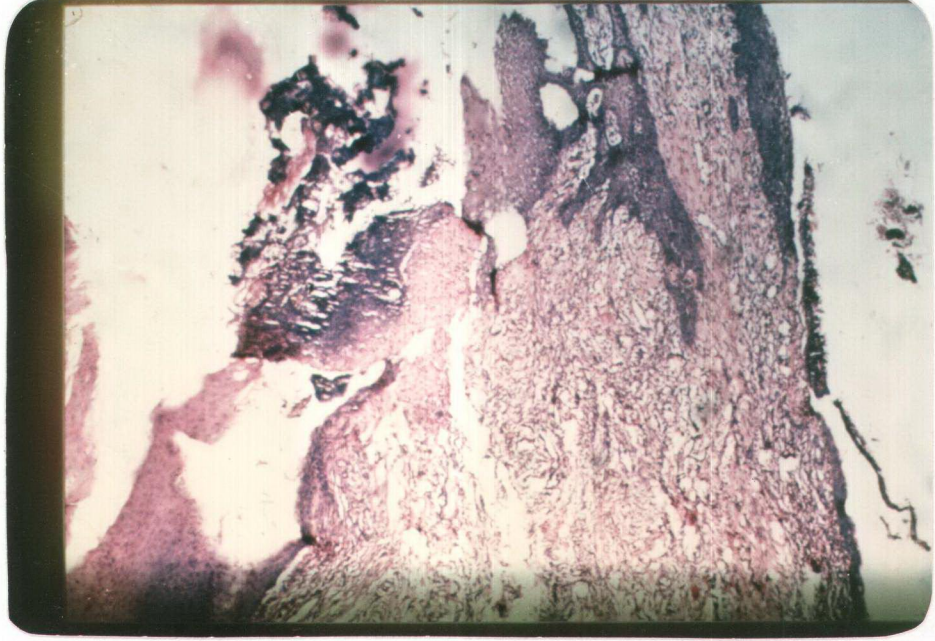


RESİM 20 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi sonrası 3. güne ait histopatolojik görüntüsü. Belirgin akut iltihabi granülasyon dokusu gösteren ülser alanı mevcuttur. (H.E., X60)

2.7. gün bulguları : Kontrol grubunda ülserin varlığı halen izlenmekte ve ülser çevresinde bariz bir granülasyon dokusu göze çarpmaktaydı. Ülser zemini çevresinde fibroblastik aktivitenin başladığı, polimorf nüveli lökositlerle beraber lenfosit, plazmosit ve makrofajlar gibi kronik iltihap hücrelerinin ortaya çıktığı görülmüyordu (RESİM 23). Çinko sülfat grubundaki kesitlerin hepsinde yüzeydeki örtücü epitelin tamamen normal olduğu, epitel dokusu altındaki bazı kesitlerde lezyonlu bölgeye uyan bölümlerde az miktarda iltihap hücreleriyle birlikte genelde belli bir odakta yoğunlaşmış fibroblastik proliferasyon dikkati çekmekteydi (RESİM 21). Centella Asiatica grubunda örtücü epitelin henüz tüm alanlarda tamamlanmadığı, çok küçük de olsa bir ülser alanının varlığı ve buralarda nekrotik doku artıklarının yanı sıra belirgin bir granülasyon dokusu izleniyordu. Aynı bölgede endotelleri proliferen bol damar kesitleri ile değişik türde iltihap hücreleri dikkati çeken özelliklerdi (RESİM 22).



RESİM 21 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 7. güne ait histopatolojik görüntüsü. Yüzeydeki örtücü epitelin lezyonu örtmüş olduğu görülüyor. (H.E., X60)



RESİM 22 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 7. güne ait histopatolojik görüntüsü. Papilin bir bölümünde küçük bir ülserin varlığı izlenmektedir. (H.E., X60)

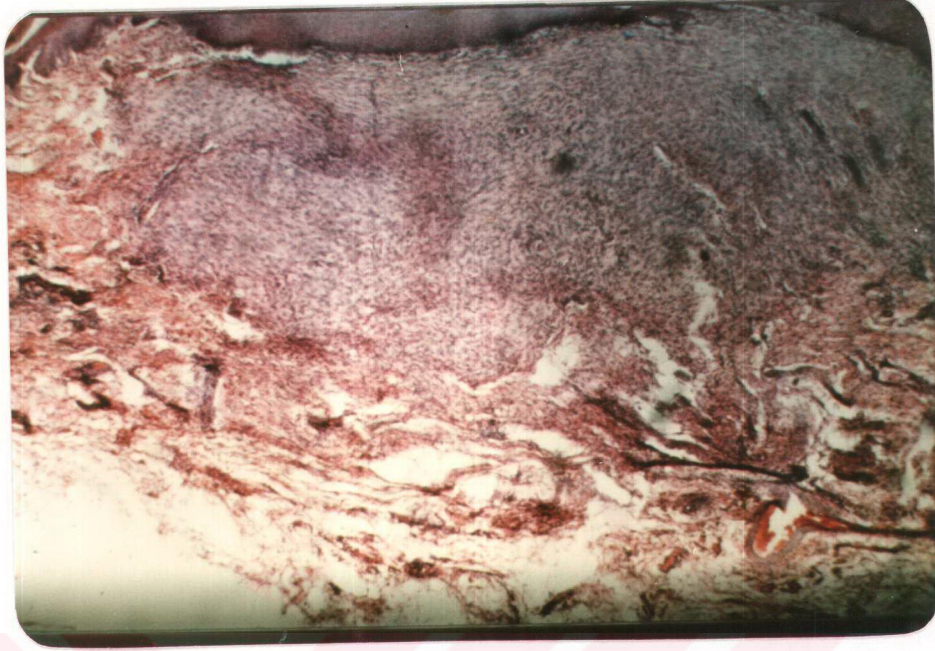


RESİM 23 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi sonrası 7. güne ait histopatolojik görüntüsü. Ülser alanında akut iltihabi granülasyon dokusu görülmektedir. (H.E., X60)

2. 14. Gün bulguları : Kontrol grubunda yüzey epitelinin bazı alanlarının henüz örtülmediği ve lezyonlu alana uyan bölgede belirgin bir kronik granülasyon dokusunun varlığı izleniyordu (RESİM 26). Çinko sülfat grubundaki kesitlerde papil dahil tüm doku normal görünümünde ve çok katlı yassı epitelle örtülü olup lezyonlu alana uyan bölgede fibroblastlardan zengin yoğun bir bağ dokusu alanı mevcuttu. Subepitelial alanda birkaç küçük iltihap hücresi toplulukları dışında hiçbir alanda iltihap hücreleri görülüyordu (RESİM 24). Centella Asiatica grubundaki kesitlerde yüzeydeki örtücü epitel tamamen kaplanmıştı. Lezyonlu alana uyan bölgelerde hücreden zengin bağ dokusu ayrıca, dilate ve duvarları kalın damar kesitleri görülüyordu. Damar çevrelerinde subepitelial alanda yer yer iltihap hücreleri izlenmekteydi (RESİM 25).



RESİM 24 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 14. güne ait histopatolojik görüntüsü. Lezyonun bulunduğu alanda bağ dokusunun yoğun olduğu ve papilin tamamen normal epitelle örtüldüğü izlenmektedir. (H.E., X60)

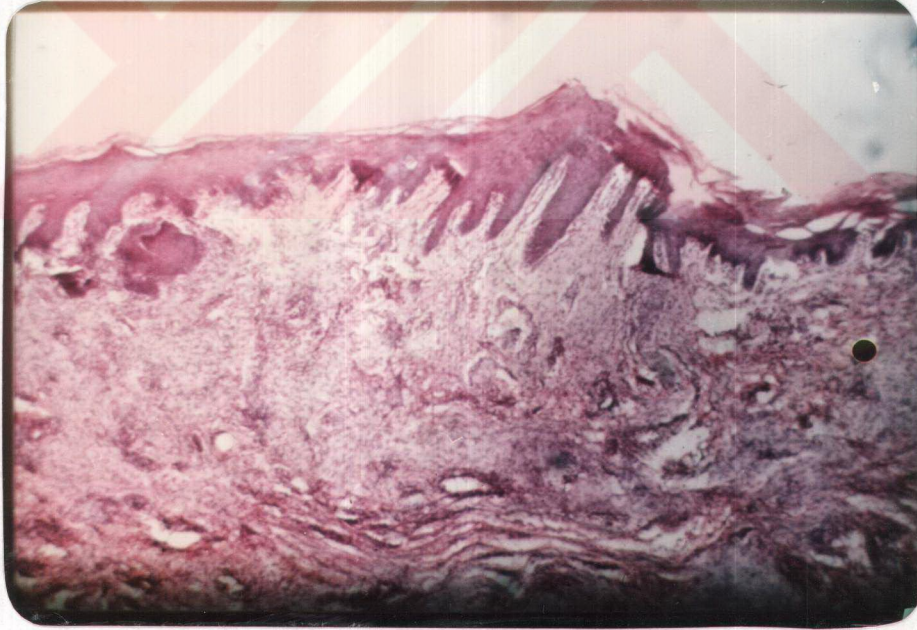


RESİM 25 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 14. güne ait histopatolojik görüntüsü. Örtücü epitel lezyonlu alanı örtmekte ve bu alanlardaki bağ dokusunun yoğunluğu dikkati çekmektedir. (H.E., X60)

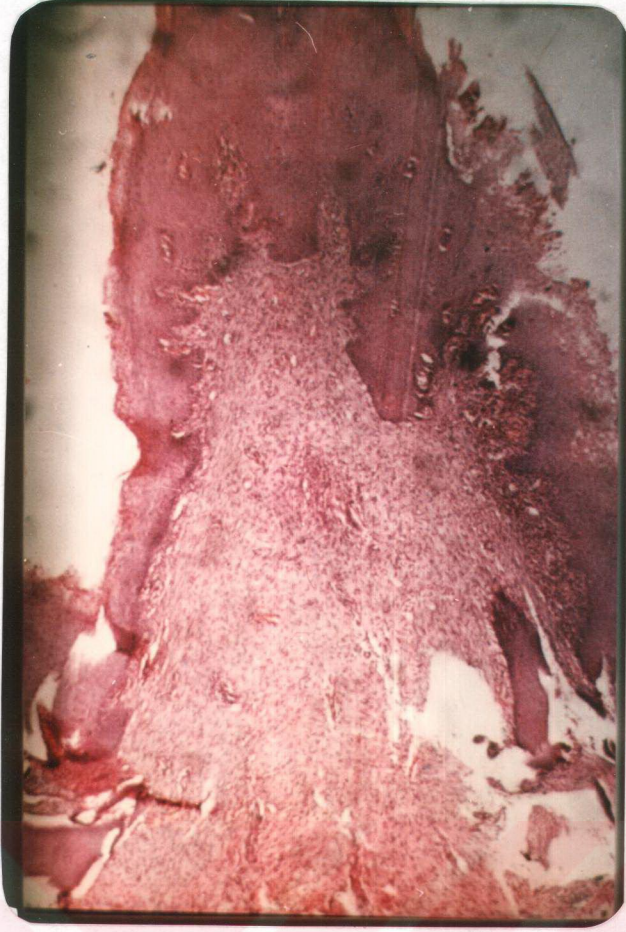


RESİM 26 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi sonrası 14. güne ait histopatolojik görüntüsü. Ülser alanının örtücü epitle tamamen örtülmediği, lezyonlu alanda kronik iltihabi granülasyon dokusu ve yer yer P.N.L.'lerin odaklaştığı izlenmektedir.(H.E., X60)

2. 21. Gün Bulguları : Her üç grupta da yüzey epitelinin tamamen örtüldüğü gözleniyordu. Bu örtücü epitel altındaki lezyonlu sahaya uyan bölgelerde, kontrol grubuna ait kesitlerde bariz bir skatris dokusu ve çevredeki normal bağ dokusunda belirgin bir farklılık görülmekteydi (RESİM 29). Subepiteliyal alanlarda ve bazı damar çevrelerinde az da olsa iltihap hücreleri izleniyordu. Diğer iki grupta ise görünüm birbirine denk olup iltihap hücreleri subepiteliyal olarak çok az saptanırken normal bağ dokusu alanlarında yer yer lezyonlu sahaların izlerini taşıyan bölgelere rastlanmaktaydı. Ayrıca bu bölgelerde fibroblastik proliferasyon ve kollagen artımı dikkati çekiyordu (RESİM 27, RESİM 28).



RESİM 27 : Çinko sülfat solüsyonu uygulanan tavşanın 21. güne ait histopatolojik görüntüsü. Örtücü epitel tamamen normal ve alttaki bağ dokusu hafif yoğunluk göstermektedir. (H.E., X60)



RESİM 28 : Centella Asiatica ekstresi uygulanan tavşanın gingivektomi sonrası 21. güne ait görüntüsü. Papil tamamen normal örtücü epitelle örtülmüş; alttaki bağ dokusu hafif bir yoğunluk göstermektedir. (H.E., X60)



RESİM 29 : Kontrol grubu tavşanın gingivektomi sonrası 21. güne ait histopatolojik görüntüsü. Lezyon normal örtücü epitelle örtülmüştür. Ancak, lezyonlu alan, çevreden bariz şekilde ayrılan bir bağ dokusu yoğunlaşması göstermektedir.(H.E., X60)

TARTIŞMA

Diabetik bireylerde yara iyileşmesi ve bu mekanizmanın aksayan yönleri yıllardan beri dikkatleri üzerinde toplayan bir konudur. Ancak, diabetik bireylerde yara iyileşmesi bozukluğunu giderici, başka bir deyişle uzayan yara iyileşme süresini kısaltıcı ajanların uygulanması ile ilgili çok az sayıda çalışmanın yapıldığı da bir diğer dikkati çeken husus olmaktadır. Bu noktadan yola çıkarak deneysel olarak planladığımız araştırmamızda materyal olarak tavşanları seçmemizin nedeni temininin kolay olması ve ağız içi dokuların çalışmaya elverişli olmasından ileri gelmektedir.

İnsülinin içinde çinko taşıdığı ve insülinin kristalleşebilmesi için çinkoya ihtiyacı olduğu bilinmektedir (43, 52). Bu nedenle çalışmamızda diabetik hale getirilen ve gingivektomi operasyonu uygulanan tavşanlara yara iyileşmesini hızlandırıcı ajan olarak çinko sülfat solüsyonu, kıyaslama olanağına sahip olmak için de, hekimlikte yaygın olarak kullanılan bir diğer yara iyileşmesini hızlandırıcı ajan olan Centella Asiatica ekstresini kullandık. Her tavşanda, her iki maddenin de sindirim kanallarından farklı şekilde absorbe olabileceği, tükürük ve dil hareketlerinin etkisiyle yara yüzeyinde uzun süre kalamıyacağı düşünülerek ağızdan ve topikal uygulama yapmadık; preparatları intramüsküler olarak uyguladık. Gruplar arasında oluşabilecek sistemik ve çevresel faktörlerden doğan farklılıkları en aza indirmek için mümkün olduğu kadar aynı yaşta ve ağırlıktaki tavşanları seçtik ve diet sınırlaması da yapmadık.

Bugüne kadar yapılan deney çalışmalarında Alloxan Monohydrate'-in 30 mg/kg(6), 40 mg/kg(45), 60 mg/kg(70), 75 mg/kg(59), 100 mg/kg(25, 26) ve 200 mg/kg(24, 83)'lık dozları kullanılmış-

tır. Çalışmamızda çeşitli dozlar denendikten sonra en uzun süreli deneyin beş hafta olduğu deney hayvanı gruplarında tavşanların tolere edebileceği maksimum diabetojenik Alloxan Monohydrate dozunun da 75 mg/kg olduğunu saptayıp tüm deney boyunca tavşanlara bu dozu uyguladık.

Alloxan diabetinin sıçanlarda yangısal yanıt ve gingivada gecikmiş yara iyileşmesine yol açtığı bilinmektedir (24, 25, 26, 59, 61). Nitekim, diabetik anjiopatinin, yara iyileşmesini incelemek için mükemmel bir model olduğunu savunan Arquilla ve arkadaşları (4), bir grup anti-insülin serumu uyguladıkları başka bir grup sıçanda yara iyileşmesinin normal sıçanlara kıyasla daha geç ve zor olduğunu savunmuşlardır. Aynı araştırmacılar, yara oluşumundan 8-16 saat sonrasında ödem, hiperemi ve lökosit infiltrasyonunun görüldüğünü belirtmişlerdir. Biz de araştırmamızda, operasyon sonrası 3. günde kesilen kontrol grubu tavşanlarına ait preparatlarda operasyon bölgesinin yoğun polimorf nüveli lökositlerin istilasına uğramasının yanısıra bol miktarda damar kesitlerini gördük.

Alloxan diabetli sıçanlarda post-operatif periodontal iyileşmeyi incelemeyi amaçlayan Glickman ve arkadaşları (24), operasyon sonrası 7. günde marjinal gingivanın ince bir epitelle örtülü iltihabi granülasyon dokusundan oluştuğunu, marjinal gingiva ve kret arasındaki bağ dokusunun yangılı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim araştırmamızda da 7. günde öldürülerek preparatı hazırlanan kontrol grubu tavşanlarda operasyon bölgesinde bariz bir granülasyon dokusu görüldü. Fibroblastik aktivitenin başladığı bu bölgede P.N.L.'lerle beraber lenfosit, plazmosit ve makrofajlar gibi kronik iltihap hücrelerinin ortaya çıktığı dikkati çekmekteydi. Operasyon sonrası 14. günde yara iyileşmesini inceleyen aynı araştırmacılar (24), gingival marjin ve sulkusun oluştuğunu gözlemişler ve bazı

olgularda erken cep oluşumu ile birlikte epiteliyal hiperplazi ve gingival enflamasyon saptadıklarını belirtmişlerdir. Araştırmamızın 14. gün kontrol grubuna ait kesitlerde de belirgin bir kronik granülasyon dokusunun olduğu, ancak, yüzey epitelinin bazı alanlarda henüz örtülmediği dikkati çekiyordu.

Son yıllarda yara iyileşmesine olan olumlu etkisi nedeniyle çinko, üzerinde durulan önemli konulardan biri olmaktadır (7, 42, 51, 52, 55, 81). Çinkonun insanlardaki cerrahi yaraların iyileşmesini uyardığını ilk kez Pories ve arkadaşları (55), ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar, 10 havacı erde malsüpiyalize pilonidal sinusların günde 150 mg. element çinko kapsayan çinko tedavisi ile 45.8 günde tamamen iyileştiğini ve çinko verilmeyen kontrol grubunda iyileşmenin 80.1 gün sürdüğünü bulmuşlardır. Deneklerimiz farklı olmakla birlikte, diabetik tavşanlarımızda gerek çinko sülfat ve gerekse Centella Asiatica ekstresi verilen gruplarda bizde klinik olarak kontrol grubuna oranla hızlı ve 7. gün gibi erken başlayan bir iyileşme saptadık.

Yine son yıllarda yara iyileşme mekanizmasını ve bu mekanizmayı hızlandırma yöntemlerini incelemeyi amaçlayan bazı çalışmalarda Madagaskar adasında yetişen Centella Asiatica adlı bitkiden elde edilen ekstrelerin yara iyileşmesini hızlandırdığı birçok çalışma ile saptanmıştır (28, 37, 56, 65). Nitekim biz de araştırmamızda her gün kilogram başına 0,4 mg. olmak üzere intramüsküler olarak Centella Asiatica ekstresi verdiğimiz deneklerde klinik olarak çinko sülfat kadar değilse bile yine kontrol grubuna oranla daha hızlı bir yara iyileşmesi saptadık.

Centella Asiatica ekstresinin gingivektomi sonrası yara iyileşmesine olan etkilerini histolojik olarak incelemeyi amaçlayan Han (28), tavşanların üst kesici dişlerine ait labial gingivaya gingivektomi yapmış ve deney boyunca deney grubuna her gün intramüskü-

ler Centella Asiatica (0,4 mg/kg) enjeksiyonu uygulamış ve gingivektomi sonrası değişik aralıklarla kesilen tavşanlardan hazırlanan kesitlerde deney grubu ile kontrol grubu arasında belirgin farklılıklar saptadığını belirtmiştir. Özellikle 1. haftanın sonunda kontrol grubunda bağ dokusu iyileşmesi henüz tamamlanmamışken deney grubunda hemen hemen normal bir epitel ve bağ dokusu gözlendiğini ileri sürmüştür. Sağlıklı tavşanlardan alınan bu sonuçların benzer şekilde ve aynı süre sonunda çalışmamızdaki diabetik tavşanlardan da elde edilmiş olması, yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanlar lehine bir bulgu olarak nitelendirilebilir kanısındayız.

Görüldüğü gibi pek çok çalışmada, bir grup araştırmacı çeşitli deney hayvanlarını diabetik hale getirdikten sonra değişik yaralar oluşturup yara iyileşmesi olayını incelemişler; diğer bir grup araştırmacı ise yine çeşitli deney hayvanlarına operasyon işlemi uygulandıktan sonra yara iyileşmesini hızlandırıcı ajan olan çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstralarının değişik dozlarını uygulamışlar ve sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu iki grup araştırmanın temel düşünceleri birleştirilerek ileride klinik çalışmalarda, özellikle cerrahi işlemlerde diş hekimlerinin diabetik hastalara yaklaşımlarında bir nebze kolaylık sağlar amacıyla hem deney hayvanları diabetik hale getirilerek operasyon uygulanmış, hem de yara iyileşmesini hızlandırıcı ajan olarak çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstraları uygulanarak sonuçlar birbirleri ile karşılaştırılmışlardır. Ancak, literatürde aynı kapsamda başka çalışmalara rastlayamadığımızdan bulgularımızı tartışma olanağı bulamadık. Kendimizce yorumlamaya çalıştık.

Diabetiklerin, hiperglisemi, metabolik asidozis, mikroangiopati, makrofajların fagositoz yeteneklerinin azalması ve kemotaksisin bozulması nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlara eğilim ve yara iyileşmesi

bozukluğu gösterdikleri bilinmektedir (9, 14, 25, 44, 59, 67, 71, 77, 81). Kapiller mikroanjiopati diabetiklerin genel bir özelliği olarak bilinir. Bu bozukluk endoteliyal bazal lamina kalınlığındaki artışa bağlıdır. Her dokuda görülebilen ve etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu kalınlaşma seyrek ve dağınık kollagen lifler içeren amorf ve granüler yapıdaki bir artışa bağlı olarak oluşmaktadır (14, 22, 35, 36, 67, 71, 77). Tüm bu nedenlerden dolayı yara iyileşmesi bozukluğu görülen Alloxan diabetli ve operasyon geçirmiş tavşanlara çinko sülfat solüsyonu ve Centella Asiatica ekstrelerini sistemik olarak uygulayıp sonuçlarını izlemek çalışmamızın ana prensibini oluşturmuştur. Araştırmamızda mikroskobik ve makroskobik incelemeler sonucu çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstresinin diabetik tavşanlarda operasyon sonrası yara iyileşmesine oldukça önemli katkılarda bulunduğunu saptadık. Ancak, gingivektomi operasyonu sonrası 3. günde çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstresi enjekte edilen grupla kontrol grubu arasındaki fark henüz belirginleşmemiştir. Makroskobik olarak operasyon bölgesinde yaygın bir hiperemi ve iltihabi granülasyon dokusunun bulunduğu dikkati çekmekteydi. Histopatolojik olarak ise her üç grupta belirgin bir ülserin varlığı gözlenmekteydi. Yine her üç grupta mikroskobik olarak yüzey epitelinin tamamen ortadan kalktığı ve açığa çıkan bağ dokusunun nekrotik artık ve fibrinöz eksuda ile kaplandığı görülmekte olup ülser zemininde ve kenarlarda yoğun polimorf nüveli lökositlerden oluşmuş ve bol miktarda kapiller kesitleri gösteren akut iltihabi bir reaksiyon dikkati çekmekteydi. Bu bulgularımız yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanların 3. günde henüz etkili olamadıklarını göstermektedir. Buna karşın, yaptığımız makroskobik ve histopatolojik incelemeler sonucu çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstresinin diabetik tavşanlarda operasyon sonrası yara iyileşmesine olan olumlu etkilerinin 7. günde oldukça belirgin olarak ortaya çıktı-

ğını saptadık. Makroskobik olarak çinko sülfat grubunda ödemin ve hipereminin çok azaldığı ve interdental bölgede papil formuna uyan granülasyon dokusunun yürüdüğü saptanırken, Centella Asiatica ekstresi uygulanan grupta çinko sülfat grubuna kıyasla biraz daha yaygın ödem ve hipereminin varlığının yanında granülasyon dokusunun aynı papil formunu vermeye çalıştığı dikkati çekmekteydi. Bunun yanısıra, kontrol grubunun her iki gruba kıyasla çok daha düzensiz, hiperemik ve yangılı bir granülasyon dokusuna sahip olduğu gözlemlendi. Çalışmamızın 7. gününe ait histopatolojik bulgular, klinik bulgularımızı destekler niteliktedir. 7. güne ait kontrol grubu tavşanlarında belirgin bir ülser ve ülser zemininde polimorf nüveli lökositler ve lenfosit, plazmosit ve makrofaj gibi kronik iltihap hücrelerinin bol miktarda olduğu gözlenmiştir. Kaynaklarda ise diabetik hale getirilen deney hayvanlarında gingivektomi operasyonu sonrası 7. günde diabetin oluşturduğu etkileri ayırt etmenin zor olduğu, ancak, 14. günde farkın oldukça belirgin olduğu vurgulanmaktadır (24). Çalışmamızda diabetik tavşanlara verdiğimiz yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanların daha 7. günden itibaren görülen olumlu katkısı bu durumda göz ardı edilemeyecek kadar önemli görülmektedir.

Carranza (14) ve, Glickman ve arkadaşları (24), diabetik hale getirilmiş albino sıçanlarda gingivektomi sonrası 7. günde marjinal gingivanın ince bir epitel ve iltihabi granülasyon dokusundan oluştuğunu söylemektedirler. Biz çalışmamızda, yine 7. günde her iki grupta da epitelizasyon işleminin kontrol grubuna oranla hızla devam ettiğini saptadık. Özellikle çinko sülfat grubunda yüzeydeki örtücü epitelin tamamen normale döndüğü izlenirken, bazı kesitlerde epitel dokusu altında lezyonlu bölgeye uyan bölümde az miktarda iltihap hücreleri ile genellikle belli bir odakta yoğunlaşmış fibroblastik proliferasyonun varlığı öncelikle çinko sülfatın, ancak genelde, yara iyileşme-

sini hızlandırıcı ajanların lehinde bulgular olmatadır.

Gingivektomi sonrası 14. günde klinik olarak kontrol grubunda papil formuna uymaya çalışan granülasyon dokusunda hala düzensizlik ve ödem görülmekte iken Centella Asiatica grubunda hala ödem vardı; ancak, granülasyon dokusu papil formunu almıştı. Çinko sülfat grubunda ise papil oldukça düzenliydi ve ödem yok denecek kadar azalmış durumdaydı. Bu gruptaki tavşanlara ait kesitler histopatolojik olarak incelendiğinde kontrol grubunda yüzey epitelinin bazı alanlarının henüz örtülmediği ve lezyonlu alana uyan bölgede belirgin bir kronik granülasyon dokusunun varlığı izlenmekteydi. Çinko sülfat grubunda papil dahil tüm doku normal görünümde ve çok katlı yassı epitelle örtülü olup lezyonlu alana uyan bölgede fibroblastlardan zengin, yoğun bir bağ dokusu alanı mevcuttu. Subepiteliyal alanda birkaç küçük iltihap hücresi toplulukları dışında hiçbir alanda iltihap hücreleri görülmemekteydi. Centella Asiatica grubuna ait tüm kesitlerde ise örtücü epitelin tamamen kapandığı, lezyonlu alana uyan bölgede hücrelerden ve damarlardan zengin yoğun bir bağ dokusunun bulunduğu görülmekteydi ve subepiteliyal bölgede yer yer iltihap hücreleri saptandı. Buna göre, gingivektomi sonrası 14. günde çinko sülfat grubunda gerek klinik ve gerekse histopatolojik iyileşmenin Centella Asiatica grubuna oranla daha önde olduğu görülmektedir. Ancak yine de kontrol grubuna göre her iki ajanın da üstünlüğü yadsınmamaktadır.

Operasyon sonrası 21. gün yapılan klinik incelemelerde her iki grupta da kontrol grubuna kıyasla interdental bölgeyi daha düzenli bir papilin doldurduğu saptanmıştır. Papilin tümüyle normal formu göstermesi yalnızca çinko sülfat grubunda belirgindir. Bu da gösteriyor ki, Centella Asiatica ekstresi her ne kadar 21. günde arayı kapatıyorsa da klinik iyileşmede çinko sülfat üstünlüğünü sürdürmektedir. Aynı günkü histopatolojik kesitlerde ise kontrol grubunda belirgin bir skatris

dokusu, çevre bağ dokusunda belirgin farklılıklar ve subepiteliyal alanda az da olsa iltihap hücreleri görülürken, diğer iki grupta görünüm birbirine denk bulunmaktaydı; yani, subepiteliyal alanda yok denecek kadar az olan iltihap hücreleri ve operasyon bölgesine uyan bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon ve kollagen artımı dikkati çekmekteydi. Şu halde, iki grupta da derin iyileşmenin kontrol grubuna oranla daha olumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Kısaca özetlemek gerekirse, fagositik aktivite, kemotaksis ve polimorf nüveli lökositlerin hareketlerinde bir azalma olması nedeniyle enfeksiyona eğilim (58, 59, 60, 61, 67, 71, 77) ve endoteliyal bazal lamina kalınlığındaki artışa bağlı olarak oluşan mikroanjiopati (14, 22, 35, 36, 67, 71, 77) nedeniyle diabetik bireylerde operasyon sonrası yara iyileşmesi geç ve zor olmaktadır. Deneysel çalışmalarımızdan aldığımız sonuçlar, diabetik tavşanlara operasyon sonrası sistemik olarak uygulanan çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstralarının kontrol grubuna kıyasla yara iyileşmesine olumlu etkilerinin bulunduğunu göstermiştir. Çinko sülfat grubu ile Centella Asiatica grubu birbiri ile kıyaslandığında çinko sülfat grubunun üstünlüğü 7. günden itibaren belirginleşmekte, 14. günde maksimum seviyesine ulaşmakta, ancak 21. güne doğru Centella Asiatica grubunun da atağa kalkması ile iki grup arasındaki fark oldukça azalmaktadır.

Centella Asiatica ekstralarının klinik uygulamaları ile ilgili olarak günümüze kadar yapılmış çeşitli araştırmalarda bu bitkisel kökenli ilacın operasyon sonrası oluşan yaraların (28, 56, 65, 73, 78), ülserlerin (18, 54), yatak yaralarının (41), varis ülserlerinin (8) ve sellülitlerin (10) tedavisinde oldukça olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Ancak Cura ve arkadaşları (18), McDonald ve Rutherford (41) ve Strassen (78), yaptıkları çeşitli klinik ve deneysel çalışmaların-

da Centella Asiatica ekstrelerinin hiçbir antibiyotik etkisinin olmadığını belirtmişler ve enfeksiyonun varlığında bir antibiyotikle birlikte kullanılmasını önermişlerdir. Araştırmamızda, diabetik tavşanlara operasyon sonrası uygulanan Centella Asiatica ekstrelerinin çinko sülfat grubunda olduğu kadar hızlı-olumlu etkisini göremememizin sebebinin diabetik tavşanlarda görülen enfeksiyona eğilimden olduğu kanısındayız.

Giriş bölümümüzde, insülinin içinde çinko taşıdığı ve insülinin kristalleşebilmesi için çinkoya ihtiyacı olduğu; bu nedenle, diabetiklerin pankreaslarında normal çinko miktarının yaklaşık olarak yarısını taşıdıklarını kaydetmiştik (43, 52). Bu nedenle, çinko sülfat grubundaki iyileşmenin Centella Asiatica grubundan daha üstün olduğunu söyleyebiliriz. Zira, çinko sülfatın serum düzeyleri ve yara iyileştirici etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda normal serum çinko seviyesine sahip bireylerde ekstra olarak verilen çinkonun yara iyileşmesine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (7, 81). Ayrıca, çinko sülfatın yara iyileşmesini hızlandırma özelliğinden başka hazırlanan solüsyonun öncelikle oftalmolojide antiseptik yeteneğinden de yararlandığı bilinmektedir (7, 53).

Aksoy (1), çinkonun dişeti yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla yaptığı çalışmada Opsonositofajik test ile normal olan serum çinko değerleri arttırıldığında nötrofillerin fagositoz gücünü arttırıp arttırmadığını incelemiştir. Sonuçta, çinko vermek suretiyle nötrofil ve monositlerin fagositozu daha iyi yaparak yara sahasını kontrol grubuna kıyasla daha iyi temizleyebileceğini ve daha çabuk doku oluşturacağını ileri sürmüştür. Her ne kadar araştırmamızda Opsonositofajik test uygulamamış olmakla birlikte bu bulgulardan yola çıkarak çalışmamızda, çinko sülfat uygulanan tavşanlarda gerek kontrol grubuna ve gerekse Centella Asiatica grubuna oranla iyileşme atağının

7. günden itibaren belirginleşmeye başlamasının nötrofil ve monositlerin fagositik faaliyetlerinin artmasına bağlı olarak daha olumlu olduğunu söylemek yanlış olmayacak kanısındayız.

Alloxan diabetli tavşanlarda gingivektomi sonrası verilen çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstrelerinin yara iyileşmesine olan etkilerini incelemek amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada kullandığımız yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanların hiçbir komplikasyonu ve toksik etkisinin olmadığı tüm literatürlerde belirtilmiştir. Ancak konumuzun diabet gibi hassas bir konu olması nedeniyle deneysel düzeyde tuttuğumuz bu çalışmamızda biz de tavşanlarda hiçbir komplikasyon ve toksik etkiye rastlamadık. Aldığımız olumlu sonuçlara dayanarak bu konuda bundan sonra yapılacak araştırmaların klinik düzeyde uygulanabileceği ve de yararlı olabileceği inancındayız.

SONUÇ

Alloxan Monohydrate'ın tek bir dozu ile diabetik hale getirilen ve gingivektomi operasyonu uygulanan tavşanlara yara iyileştirici ajan olarak çinko sülfat ve Centella Asiatica ekstrelerinin sistemik uygulaması yapılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir :

1) Kontrol grubuna kıyasla, hem çinko sülfat ve hem de Centella Asiatica ekstresinin uygulandığı grupta klinik ve histopatolojik incelemeler sonucu yara iyileşmesinin çok daha iyi olduğu görülmüştür.

2) Çinko sülfat ve Centella Asiatica grubu birbiri ile kıyaslandığında çinko sülfat grubunda belirgin bir üstünlük bulunmuştur.

3) Centella Asiatica ekstresinin yara iyileşmesine etkili olabilmesi için ortamda enfeksiyonun olmaması gerektiğinden tavşanların gösterdikleri yara iyileşmesi hızının çinko sülfat grubu kadar olmaması nedeninin diabetik tavşanların enfeksiyona olan eğilimleri olduğu düşünülmektedir.

4) Çinko sülfat grubu tavşanlarda görülen olumlu yara iyileşme belirtileri şu şekilde yorumlanmıştır :

A- Diabetik tavşanlarda insülin eksikliğine bağlı serum çinko seviyesinde bir düşüş olmaktadır. Bu nedenle, çinko sülfat uygulaması bu eksikliği kapatarak yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.

B- Çinko sülfat ile hazırlanan solüsyonun antiseptik özelliği nedeniyle bir kemirgen olan tavşanlarda enfeksiyonu bir dereceye kadar önlemiş olabilir.

C- Sistemik olarak uygulanan çinko sülfat, nötrofil ve monositlerin fagositoz güçlerini arttırarak yara sahasının daha iyi kontrol altına alınmasını sağlamış olabilir.

Ö Z E T

Araştırmamız, diabetik tavşanlarda çinko sülfat solüsyonu ve Centella Asiatica ekstrelerinin operasyon sonrası yara iyileşmesini hızlandırmada olumlu etkisinin olup olmadığını karşılaştırmalı olarak incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan 38 adet erkek tavşan, Alloxan Monohydrate'ın tek bir dozuyla diabetik hale getirildi. Tüm tavşanlara gingivektomi yapıp kontrol grubu ayrıldıktan sonra deney grubundaki bir grup tavşana çinko sülfat solüsyonu, diğer bir gruba ise Centella Asiatica ekstreleri sistemik olarak uygulandı. Daha sonra kontrol grubu dahil tüm tavşanlar operasyon sonrası 3., 7., 14., ve 21. günlerde öldürülerek operasyon bölgesine ait dişetlerinden histolojik kesitler hazırlandı. Sonuçlar değerlendirildiğinde, kontrol grubu diabetik tavşanlarda yara iyileşmesinde gecikme ve bozukluk görülürken, çinko sülfat grubunda biraz daha üstün olmak üzere çinko sülfat ve Centella Asiatica grubundaki tavşanlarda bu yara iyileştirici ajanların olumlu etkileri saptandı.

SUMMARY

In this study, it has been searched to find out the comparison of the promoting effects of the zinc sulphate solution and the extracts of *Centella Asiatica* on the healing of gingivectomy wounds in diabetic rabbits. Diabetes of 38 male rabbits were induced by a single dose of Alloxan Monohydrate (75 mg/kg body weight), administered intravenously. After the gingivectomy procedure and the separation of the control group has been completed, the experimental group recieved the intramuscular injections of the extracts of *Centella Asiatica* (0,4 mg/kg body weight) and zinc sulphate solution (5 mg/kg body weight) daily, throughout the experimental period. Following the sacrifice at the intervals of 3 days, 7 days, 14 days and 21 days, the serial sections of the labial gingiva were performed for histopathological examinations. When the results were evaluated, there was a significant delay in the wound healing of the rabbits of control group, while the experimental group revealed the affirmative effects of these wound healing agents, with the superiority of the zinc sulphate solution recieving group.

KAYNAKLAR

1. AKSOY, Y. (1982) Çinkonun yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik, serolojik ve immünolojik araştırılması. Doçentlik tezi, T.C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dişhekimliği Enstitüsü, Ankara.
2. ALBERTI, K.G. (1979) The management of diabetes during surgery. *Br. J. Anesth.*, 51:693
3. ARAS, K., ERŞEN, G. (2nd ed.) (1975) Klinik Biyokimya, A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, 2:294-298, A.Ü. Basımevi, Ankara
4. ARQUILLA, E.R., WERRINGER, E.J., NAKAJO, M. (1976) Wound Healing: A model for the study of diabetic angyopathy. *Diabetes*, 25:811-819
5. BELTING, C.M., HINIKER, J.J., DUMMET, C.O. (1964) Influence of diabetes mellitus on the severity of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 35:476-480
6. BISIDA, N.F., SCAFFER, E.M., LAZAROW, A. (1966) Effect of alloxan diabetes and local irritating factors on the periodontal structure of the rat. *Periodontics*, 4:233-240
7. BLOCK, J.H., ROCHE, E.R., SOINE, T.O., WILSON, C.O. (4th ed.) (1974) *Inorganic Medicinal Pharmaceutical Chemistry*, Lea & Febiger, Philadelphia, 233-234, 352-355
8. BOELY, C. (1975) Indications thérapeutiques de l'extrait titré de *Centella Asiatica* en phlébologia. *Gazette Médicale de France*. tome 82, 7:741-744
9. BOSTANCI, N. (3rd ed.) (1979) Şeker Hastalığı (Diabetes Mellitus), İstanbul Çapa İç Hastalıkları Kliniği, Bozok Matbaası, İstanbul
10. BOURGUINON, A.D. (1975) Etude de l'action de l'extrait titré de *Centella Asiatica*. *Gazette Médicale de France*, tome 82, 38:4579-4583
11. BRENTON, D.P., JACKSON, M.J., YOUNG, A. (1981) Two pregnancies in a patient with Acrodermatitis Enteropathica treated with zinc sulphate. *The Lancet*, September 5:500-502

II

12. CAMPBELL, M.J.A.(1972) Epidemiology of periodontal disease in the diabetic and the non-diabetic. Australian Dental Journal, August:274-278
13. CARRANZA, F.A.(5thed.)(1979) Glickman's Clinical Periodontology, W.B.Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 509-513
14. CARRANZA, F.A.(6thed.)(1984) Glickman's Clinical Periodontology, W.B.Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Rio de Janeiro-Sydney-Tokyo, 461-465
15. CHASSEAUD, L.F., FRY, B.J., HAWKINS, D.R., LEWIS, J.D., SWORD, J.P., TAYLOR, T., HATHWAY, D.E.(1971) The metabolism of Asiatic Acid, Madecassic Acid and Asiaticoside in the rat. *Arzneim-Forsch.(Drug Res.)*, 9:1379-1384
16. CIAPARELLI, L., RETIEF, D.H., FATTI, L.P.(1972) The effect of zinc on 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracene(DMBA) induced salivary gland tumours in the albino rat-a preliminary study. *S.Afr.Med.Sci.*, 3:85-90
17. COHEN, D.W., FRIEDMAN, L.A., SHAPIRO, J., KYLE, G.C., FRANKLIN, S.,(1970) Diabetes mellitus and periodontal disease: Two year longitudinal observations, Part I, *Journal of Periodontology*, 41:709-712
18. CURA, O., AKSU, Y., GÜNHAN, Ö., EGE, Y., BUĞDAYCI, H.(1975) Effect du Madécassol dans le traitement des aesophagites corrosives aiguës. *Revue de Laryngologie*, 41:9-10
19. EL-HAFNAWI, H.(Cario University) Epithelial and fibroblast tissue culture studies as a trial to understand the action of Asiaticoside as a healing and as a fibrolytic agent., XIII. *Congressus Internationalis Dermatologia*, 31.7.1967-5.8.1967, Munchen
20. ELLENBERG, M., RIFKIN, H.(4thed.)(1970) *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, McGraw-Hill Book Company/A Blakiston Publication, New York-St.Louis-San Fransisco-Düsseldorf-London-Mexico City-Panama-Sydney-Toronto, 768-773, 746-759
21. FINESTONE, A.J., BOORUJY, S.R.(1967) Diabetes mellitus and periodontal disease, *Diabetes*, 16:336-340
22. FRANZIS, T.G., REEVE, C.M., BROWN, A.L.,(1971) The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease *Journal of Periodontology*, 42:406-411

III

23. FOSTER, D.W.(2nded.)(1983) Diabetes Mellitus, Harrison's Principles of International Medicine. McGraw Hill Company, 661-678
24. GLICKMAN, I., SMULOW, J.B., MOREAU, J.(1967) Postsurgical periodontal healing in Alloxan diabetes. Journal of Periodontology, 38:93-99
25. GOLUB, L.M., GARANT, P.R., RAMAMURTHY, N. S.(1977) Inflammatory changes in gingival collagen in the alloxan-diabetic rat. Journal of Periodontal Research, 12:402-418
26. GOLUB, L.M., SCHNEIR, M., RAMAMURTHY, N.S.(1978) Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingiva: In vitro and In vivo evidence. Journal of Dental Research, 57: 520-525
27. GUNNARSON, R., HELLERSTRÖM, C.(1973) Acute effects of alloxan on the metabolism and Insulin secretion of the pancreatic B-cell. Horm.Metab.Res., 5:404-409
28. HAN, S.B.(1979) Histological study of effects of Centella Asiatica on healing following gingivectomy. Dept.of Periodontology, College of Dentistry, Seoul National University, 73-78
29. HENNING, F.R.(1968) Healing of gingivectomy wounds in the rat: Reestablishment of the epithelial seal. Journal of Periodontology, 39:265
30. HOVE, K.A., STALLARD, R.E.(1970) Diabetes and the periodontal patient. Journal of Periodontology, 41:53-58
31. IDAHL, L., LERNMARK, A., SEHLIN, J., TALJEDAL, I.(1977) Alloxan cytotoxicity in vitro, J.of Biochem., 162:9-18
32. KARAM, J.H.(1sted.)(1984) Diabetes Mellitus, Hypoglycemia and lipoprotein disorders, current medical diagnosis and treatment. Lange Medical Publications, Los Atlas-California 759-789
33. KERR, D.A., ASH, M.M.,(3rded.)(1971) Oral Pathology, Lea & Febiger Philadelphia, 76-80
34. KIM, J.E., SHKLAR, G.(1983) The effect of Vitamin-E on the healing of gingival wounds in rats. Journal of Periodontology, 5:305-308
35. LIN, J.H., DUFFY, J.L., ROGINSKY, M.S.(1975) Microcirculation in Diabetes mellitus, Human Pathology, 6:77-96

IV

36. LISTGARTEN, M.A., RICKER, F.H., LASTER, L., SHAPIRO, J., COHEN, D.W.(1974) Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *Journal of Periodontology*, 45:676-683
37. LONGUET, Y., PADEANO, J., HENRY, F., GUYOT, C.(1963) The use of Asiaticoside in general surgery. *Chirurgie Générale Ann. Chir.*, 17:322-330
38. MATHUR, N.K., BUMB, R.A.(1983) Oral zinc in the trophic ulcers of leprosy. *Int.J.Lepr.*, 51:410-441
39. MATHUR, N.K., BUMB, R.A., MANGAL, H.N.(1983) Oral zinc in recurrent Erythema Nodosum Leprosum reaction. *Lepr.India*, 55:547-552
40. MATHUR, N.K., BUMB, R.A., MANGAL, H.N., SHARMA, M.L.(1984) Oral zinc as an adjunct to dapsone in lepromatous leprosy. *Int.J.Lepr.*, 52:331-338
41. McDONALD, M., RUTHERFORD, M.(1973) Le Traitment Des Escarres de Decubitus, *Nursing Times*, Oct.1973
42. MCGILVERY, R.W., GOLDSTEIN, G.(2nd ed.)(1979) *Biochemistry, A Functional Approach*, W.B.Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 804
43. MENTEŞ, N.K., MENTEŞ, G.(HARPER, A.H.'dan tercüme, Lange Medical Publications, Los Atlas-California, 1973.), E.Ü.Tıp Fakültesi Yayınları, No.100, 14. Baskı, E.Ü. Matbaası, Bornova, İzmir, 1976
44. MURRAH, V.A.(1985) Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review. *Journal of Oral Pathology*, 14:271-281
45. NAGY, S., REDEI, A., KARADY, S.(1961) Studies on granulation tissue production in Alloxan-diabetic rats., *J.Endocrin.*, 22:143-146
46. NATIONAL DIABETES DATA GROUP(1977) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 63:843
47. NATIONAL DIABETES DATA GROUP(1981) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *Diabetes*, 30:148
48. NICHOLS, C., LASTER, L.L., BODAK-GYOVAI, L.Z.(1978) Diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of Periodontology* 49:85-88

V

49. NISHIHATA, T., YATA, N., KAMADA, A.(1978) Blood chemistry in Alloxan diabetic rabbits. *Chem.Pharm.Bull.*, 26:2238-2241
50. NOVAES, A.B., KON, S., RUBEN, M.P., GOLDMAN, H.M.(1969) Visualization of the Microvascularization of the healing periodontal wound, III. Gigivectomy, *Journal of Periodontology*, 40:359
51. OBERLEAS, D., SEYMOUR, J.K., LENAGHAN, R., HOVANESIAN, J., WILSON, R.F., PRASAD, A.S.(1971) Effect of zinc deficiency on wound healing in rats. *The American Journal of Surgery* 121:566-568
52. ORTEN, J.M., NEUHAUS, O.W.(9thed.)(1975) *Human Biochemistry*, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 547-548
53. OSOL, A.(16thed.)(1978) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton-Pennsylvania, 287
54. PERGOLA, F.(1974) Traitment de L'ulcere Gastro-duodenal Par l'extrait titre de Centella Asiatica, *Extrait de Médecine et Chirurgie Digestives*, Tome 3, No.6, 178-184
55. PORIES, W.J., HENZEL, J.H., ROB, C.G., STRAIN, W.H.(1967) Acceleration of wound healing in man with zinc sulphate given by mouth. *The Lancet*, 9:121-124
56. POTEI, M., LOUIS, M.(1962) Asiaticoside in the cicatrization of surgical wounds. *Ouest Médical*, 10
57. POURDEIHIMI, B., KEENE, J.J., GARGIULO, A.W., TOTO, P.D.(1980) Insulin I¹²⁵ distribution within oral tissues. *Journal of Periodontology*, 51:199-205
58. RAMAMURTHY, N.S., SIEGEL, M., IACONO, V.J., GOLUB, L.M.(1979) Leucocyte response in the gingival crevice of the diabetic rat. *Periodontal Research*, 14:289-296
59. RAMAMURTHY, N.S., ZEBROWSKI, E.J., GOLUB, L.M.(1972) The effect of Alloxan diabetes on gingival collagen metabolism in rats. *Archs Oral Biol.*, 17:1551-1560
60. RAMAMURTHY, N.S., ZEBROWSKY, E.J., GOLUB, L.M.(1973) Collagenolytic activity of gingiva from Alloxan diabetic rats. *Diabetes*, 22:127-130
61. RAMAMURTHY, N.S., ZEBROWSKY, E.J., GOLUB, L.M.(1974) Insulin reversal of alloxan-diabetes induced changes in gingival collagen metabolism of the rat. *Journal of periodontal research*, 9:199-206

VI

62. REBOUL, J., CAUDRY, M., BUY, B., RICHAUD, M.(1973) A study of the effects of Madécassol on post-irradiation fibrosis of the connective tissue. *Bordeaux Medical*, 12:1857-1860
63. RINGSDORF, W.M., CHERASKIN, E.(1982) Vitamin-C and human wound healing. *Oral Surgery*, 53:231-236
64. ROBBINS, S.L.(4th ed.)(1974) *Pathologic Basis of Disease*, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 89-105
65. ROSEN, H., BLUMENTHAL, A., McCALLUM, J.(1967) Effect of Asiaticoside on wound healing in the rat. *P.S.E.B.M.*, 279-284
66. RUSSEL, B.G.(1966) Gingival changes in Diabetes Mellitus. *Acta Pathol.Microbiol.Immunol.Scand.*, 68:161-168
67. SAADOUN, A.P.(1980) Diabetes and Periodontal disease: A review and update, *Journal of the Western Society of Periodontology*, 28:116-137
68. SASAKI, S., SHINKAI, H., AKASHI, Y., KISHIHARA, Y.(1972) Studies on the mechanism of action of Asiaticoside on experimental granulation tissue and cultured fibroblasts and its clinical application in systemic scleroderma. *Acta Dermatovner (Stockholm)*, 52:141-150
69. SCHILLING, J.A.(1968) Wound Healing, *Physiological Reviews*, 48:374-423
70. SCHLEGEL, D., ZECH, A.M., KNECHT, M., IMMICH, H., ALTHOFF, J., MOHR, V.(1968) Vergleichende untersuchungen bei stoffwechselstörungen am zahn und knochen der ratte. *Dtsch. Zahnaerztl.Z.*, 7:728-732
71. SCHLUGER, S., YUODELIS, R.A., PAGE, R.C.(2nd ed.)(1978) *Periodontal Disease*, Lea & Febiger, Philadelphia, 252-260
72. SCOPP, I.W.(1977) *Periodontics and Diabetes*, N.Y.Jour.Dent., 47:9-11
73. SEKIGUCHI, T., YAGI, Y., HAYASHI, S.(1971) An experimental study of the therapeutic effects of Madécassol on thermal burns. *Therapeutics*, 24:132
74. SHAFER, W.G., HINE, M.K., LEVY, B.M.(3rd ed.)(1974) *A Textbook of Oral Pathology*, W.B.Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 542-550
75. SKYLER, J.S.(1979) Complications of Diabetes mellitus. Relationship to metabolic dysfunction, *Diabetes Care*, 2:499

VII

76. STAHL, S.S.(4th ed.)(1976) Periodontal Surgery: Biological Basis and Technique, Charles, C. Thomas, Publisher. Springfield-Illinois, 80
77. STANLEY, L., ROBBINS, M.D.(3rd ed.)(1974) Pathologic Basis of Disease, W.B.Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 101, 259-273
78. STASSEN, P.(1964) The use of Asiaticoside in traumatology. *Revue Médicale de Liège*, 305-308.
79. STEINMETZ, E.F.(2nd ed.)(1957) Codex Vegetabilis, Keizersgracht 347, Amsterdam, Madde 269.
80. SZNAJDER, N., CARRARO, J.J., RUGNA, S., SEREDAY, M.(1978) Periodontal findings in diabetic and non-diabetic patients. *Journal of Periodontology*, 49:445-448
81. TENGRUP, I., SAMUELSSON, H.(1977) Changes in serum zinc during and after surgical procedures. *Acta Chir. Scand.*, 143:195-199
82. WATKINS, J., SOLO, M.(2nd ed.)(1982) Trauma, Stress and Immunity in Anesthesia and Surgery, Butterworth and Co.(Publisher Ltd.) London-Boston-Sydney-Wellington-Durban-Toronto, 178-180
83. WINDHOLZ, M., BUOVARI, S., STROUMTSOS, L.Y., FERTIG, M.N.(9th ed.)(1976) The Merck Index, Published by Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 367
84. WIRTHLIN, M.R., YEAGER, J.E., MANCOCK, E.B., GAUGLER, R.W.(1980) The healing of gingival wounds in miniature swine. *Journal of Periodontology*, 51:318-327
85. WOOD, M., WOOD, A.(2nd ed.)(1982) Drugs and Anesthesia, Pharmacology for Anesthesiologists, Williams & Wilkins, Baltimore-London, 601-604
86. YAO, F.F., ARHSIO, J.F.(3rd ed.)(1983) Anesthesiology, Problem-Oriented Patient, J.B.Lippincott Co., Philadelphia-London-Mexico City-New York-Sao Paulo-Sydney, 244-252
87. ZAWALICH, W.S., KARL, R.C., MATSCHINSKY, F.M.(1979) Effects of Alloxan on Glucose-stimulated insulin secretion, glucose metabolism, and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate levels in rat islets of langerhans, *Diabetologia*, 16:115-120

T. C.

Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmamın planlanıp yürütülmesinde bana yön gösteren ve yardımcı olan Sayın Hocam Prof.Dr.Nurgün BIÇAKÇI'ya içten teşekkür ederim.

Dt.Şule GÜNBAŞI