



**T.C.**

**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA OLUŞTURULAN MUKOZAL DEFEKTLERDE LOKAL HÜMİK  
ASİT UYGULAMASININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**




**Yusuf Ziya DÖNMEZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. AYSUN AKPINAR**  
**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

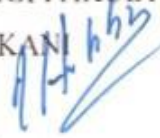
**2019**

	AD SOYAD	İMZA
Başkan	Doç. Dr. Aysun AKPINAR	
Üye	Doç. Dr. Vildan BOSTANCI	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi İnci DEVRİM	

#### ONAY

Bu tez çalışması, 10.04.2019 tarihinde Fakülte Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
DEKAN



## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen sevgili danışman hocam Doç. Dr. Aysun AKPINAR'a;*

*Uzmanlık süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sevgili hocam Prof. Dr. Hülya TOKER'e;*

*Doktora eğitimim süresince bilgilerini benimle paylaşan sevgili hocalarım Prof. Dr. Hakan DEVELİOĞLU, Doç. Dr. Vildan BOSTANCI ve Dr. Öğr. Gör. Emine PİRİM GÖRGÜN'e*

*Tez çalışmamın deneysel aşamalarında yardımlarını sunan sayın hocalarım Prof. Dr. Fahrettin GÖZE, Dr. Öğr. Gör. Ziyet ÇINAR, Doç. Dr. Gültekin GÖKÇE ve Prof. Dr. Ahmet TUTAR'A;*

*Tez çalışmamı maddi olarak destekleyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na;*

*Varlığı ile bana her zaman güç veren ve yaşamı benimle paylaşan sevgili eşim Merve EREN DÖNMEZ'e ve aramıza yeni katılan biricik kızım Zeynep'e;*

*Beni yetiştiren, bugün olduğum insan olmamı sağlayan haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili ANNEM ve BABAMA;*

*Canım kardeşlerim Muhammed Ali DÖNMEZ'e ve Hasan Tahsin DÖNMEZ'e;*

***Teşekkürlerimi sunarım.***

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Bu tez çalışması DİŞ-216 numaralı proje kapsamında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (CUBAP) tarafından desteklenerek yapılmıştır.

## ÖZET

# RATLARDA OLUŞTURULAN MUKOZAL DEFEKTLERDE LOKAL HÜMİK ASİT UYGULAMASININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yusuf Ziya DÖNMEZ

Periodontoloji Anabilim Dalı

SİVAS

2019, 85 Sayfa

Bu çalışmanın amacı; hümkik asitin topikal olarak uygulanmasının ratlarda ağız mukozasındaki yara iyileşmesine etkilerinin, histopatolojik ve histomorfometrik olarak araştırılmasıdır. Denek olarak 12 haftalık, ortalama ağırlıkları 280-300 gr olan Wistar cinsi 72 adet rat kullanıldı. Ratlar rastgele seçilerek hiç bir ajan uygulanmayan kontrol grubu (K), klorheksidin (%0.12) grubu (CHX), 80 mg/kg hümkik asit grubu (HA80) ve 150 mg/kg hümkik asit grubu (HA150) olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı. Ratlarda palatinal bölgede, punch ile 5 mm çapında mukozal defekt oluşturuldu. Bu gruplar kendi içerisinde 7., 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilmek üzere 3 alt gruba ayrıldı. Ratlar sakrifiye edildikten sonra histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı. Histopatolojik değerlendirmede; epitelizasyon, ülserasyon, polimorfo nükleer lökositler (PNL), mononükleer hücreler (MNL), fibroblast ve vaskülarizasyona bakıldı. Ayrıca doku örnekleri histomorfometrik inceleme için fotoğraflanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tüm gruplar arasında 7.,14. ve 21. günlerde epitelizasyon derecesi, PNL ve MNL hücre infiltratı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. HA150 grubundaki ülser alanlar diğer gruplara oranla daha az miktardaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Vaskülarizasyon değerlerine bakıldığında 7. günde K grubu ve HA150 grubu daha iyi sonuçlar gösterdi ( $p<0,05$ ). 14. ve 21. günlerde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Yara yüzey alan ölçümleri, HA150 grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük miktardaydı ve bu sonuç, HA150 grubundaki iyileşmenin daha iyi olduğunu gösterdi ( $p<0,05$ ). Bu çalışmanın sonucunda hümkik asitin, ağız boşluğundaki yara

iyileşmesini arttırdığı görüldü. Ayrıca klorheksidin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediği tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Yara iyileşmesi, rat, palatinal mukoza, klorheksidin, hümkik asit



## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF THE EFFECT OF THE APPLICATION OF LOCAL HUMIC ACID IN MUCOSAL DEFECTS IN RATS ON WOUND HEALING**

**Yusuf Ziya DÖNMEZ**

**Department of Periodontology**

**SİVAS**

**2019, 85 Pages**

The aim of this study is to investigate the effects of topical application of humic acid on wound healing in oral mucosa in rats histopathological and histomorphometrical. 12 weeks old, average weight of 280-300 grams, 72 Wistar rats were used as subjects. The rats were divided to four main groups randomly; no agent applied control group, the chlorhexidine digluconate (%0.12) group (CHX), 80 mg/kg Humic Acid group (HA80), 150 mg/kg Humic Acid group (HA150). 5-mm diameter mucosal defects were created with punch in the palatal area of each rat. These groups were also divided to 3 subgroups to be sacrificed in the same time within 7th, 14th and 21 days. After the rats were sacrificed, the tissue samples were taken for the histopathological examination. Histopathological evaluation involved epithelialization, ulceration, polymorphous nuclear leukocytes (PNL), mononuclear cells (MNL), fibroblast and vascularization. Additionally the tissue samples were photographed to transfer to computers for histomorphometric examination. As a result of statistical analysis, epithelization degree, PNL,MNL cell infiltration did not show significant difference on 7. , 14. , 21. days. Ulcerated areas in the HA150 group were less than the rates of other groups, this difference was statistically significant( $p < 0,05$ ). When the vascularization was evaluated, the K group and HA150 group showed better results ( $p < 0,05$ ). On 14th and 21 days, there was no significant difference between groups ( $p > 0,05$ ) Wound surface area measurements were less in the HA150 group comparing to other groups and this result showed that healing in the HA150 group was better ( $p < 0,05$ ). As a result of this study, it is shown that humic acid improved the wound healing in oral cavity. It was also determined that chlorhexidine did not affect the wound healing negatively.

**Key Words:** Wound healing, rats, palatal mucosa, chlorhexidine, humic acid.





# İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ .....	xii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Yara iyileşmesi ve Tarihçe.....	2
2.2.Yara İyileşmesinin Evreleri.....	5
2.2.1. Koagülasyon ve Hemostaz.....	5
2.2.2. Enflamatuvar Evre .....	7
2.2.3. Proliferasyon Evresi .....	9
2.2.4. Maturasyon Evresi (Remodeling) .....	11
2.3. Yara İyileşmesi Tipleri .....	13
2.3.1. Primer iyileşme .....	13
2.3.2.Sekonder iyileşme.....	14
2.3.3.Tersiyer iyileşme.....	14
2.4.Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler .....	14
2.5. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi.....	15
2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması.....	16
2.7. Hümik Asit.....	17
2.7.1. Yapısı.....	19
2.7.2. Sağlık Alanında Uygulamaları .....	21
Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri .....	22
Antiviral Aktivitesi .....	22
Antienflamatuvar Etkileri.....	23

Kan Parametreleri Üzerine Etkileri .....	23
Mineral Transferi Üzerine Etkileri .....	24
İmmün Sistem Üzerine Etkileri .....	24
2.7.3. Hümik Asit İçeriği .....	24
2.7.4. Sitotoksiste .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	26
3.1. Cerrahi Yöntem .....	26
3.2. Hümik Asit Uygulaması .....	27
3.3 Grupların Oluşturulması .....	28
3.4 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması .....	29
3.5. Değerlendirme Yöntemleri .....	29
3.5.1. Histopatolojik İnceleme .....	29
3.5.2. Yara Yüze Alanının Değerlendirilmesi .....	30
3.5.3. İstatistiksel Yöntem .....	31
4. BULGULAR .....	31
4.1. Histopatolojik Bulgular .....	31
4.1.1. Grupların Histopatolojik Bulguları (7. Gün) .....	31
4.1.2. Grupların Histopatolojik Bulguları (14. Gün) .....	33
4.1.3. Grupların Histopatolojik Bulguları (21. Gün) .....	35
4.2. Histopatolojik Analiz Sonuçları .....	37
4.2.1. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri .....	38
Epitelizasyon .....	38
Ülserasyon .....	41
PNL .....	44
MNL .....	49
Fibroblast .....	52
Vaskülarizasyon .....	57
4.3. Yara Yüze Alanı Bulguları .....	62
4.3.1. Yara Yüze Alanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	62
4.3.2. Yara Yüze Alanlarının Gruplar İçi Karşılaştırılması .....	63
5.TARTIŞMA .....	65
6.SONUÇ ve ÖNERİLER .....	74

7.KAYNAKLAR.....	75
İZİNLER	
EK 1. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	
8.ÖZGEÇMİŞ.....	85



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1:</b> Ebers papirüslerinde yara iyileşmesi	3
<b>Şekil 2.2:</b> Hemostaz mekanizmasının şematik olarak gösterimi	6
<b>Şekil 2.3:</b> Yara iyileşmesinin enflamatuvar fazı	8
<b>Şekil 2.4:</b> Yara iyileşmesinin proliferasyon fazı	11
<b>Şekil 2.5:</b> Yara iyileşmesinde görev alan hücreler ve etkileri	12
<b>Şekil 2.6:</b> Yara iyileşmesi tipleri	13
<b>Şekil 2.7:</b> Hümk maddelerin doğada buldukları renkleri	18
<b>Şekil 2.8:</b> Hümk maddelerin basit oluşum şeması	18
<b>Şekil 2.9:</b> Oksidize hümk asidin kimyasal yapısı	20
<b>Şekil 2.10:</b> Uluslararası Hümk Maddeleri Derneği (IHSS) tarafından tarif edilen ekstraksiyon metodu	21
<b>Şekil 3.1:</b> Palatinal bölgede yara oluşturma modeli	27
<b>Şekil 4.1:</b> 7. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	39
<b>Şekil 4.2:</b> 14. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	40
<b>Şekil 4.3:</b> 21. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	41
<b>Şekil 4.4:</b> 7. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	42
<b>Şekil 4.5:</b> 14. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	43
<b>Şekil 4.6:</b> 21. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	44
<b>Şekil 4.7:</b> 7. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	45
<b>Şekil 4.8:</b> 14. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	46
<b>Şekil 4.9:</b> 21. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	47
<b>Şekil 4.10:</b> PNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının grafik üzerinde gösterilmesi	48
<b>Şekil 4.11:</b> 7. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması grafik üzerinde gösterilmesi	49
<b>Şekil 4.12:</b> 14. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	50
<b>Şekil 4.13:</b> 21. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	51
<b>Şekil 4.14:</b> MNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının grafik üzerinde gösterilmesi	52
<b>Şekil 4.15:</b> 7. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	53

<b>Şekil 4.16:</b> 14. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	54
<b>Şekil 4.17:</b> 21. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	55
<b>Şekil 4.18:</b> Fibroblast değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	57
<b>Şekil 4.19:</b> 7. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	58
<b>Şekil 4.20:</b> 14. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	59
<b>Şekil 4.21:</b> 21. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	60
<b>Şekil 4.22:</b> Vaskülarizasyon değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi	61
<b>Şekil 4.23:</b> Gruplara ait yara yüzey alanı ölçümlerinin grafik üzerinde gösterilmesi	63
<b>Şekil 4.24:</b> Grupların kendi içindeki yara yüzey alanı ölçümlerinin grafik üzerinde gösterilmesi	65

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 3.1:</b> Çalışmamızda kullanılan hümik asit	27
<b>Resim 4.1:</b> 7. gün K grubuna ait yüzey epiteli, ülserasyon ve iltihabi granülasyon dokusu	32
<b>Resim 4.2:</b> 7. gün CHX grubuna ait yüzey epiteli, ülserasyon ve iltihabi granülasyon dokusu	32
<b>Resim 4.3:</b> 7. gün HA80 grubuna ait yüzey epiteli, ülserasyon ve iltihabi granülasyon dokusu	33
<b>Resim 4.4:</b> 7. gün HA150 grubuna ait yüzey epitelinde psödöepitelyomatöz kalınlaşma hemen altında lamina propria'da damardan zengin iltihabi granülasyon dokusu	33
<b>Resim 4.5:</b> 14. gün K grubuna ait yüzey epiteli, ülserasyon, ve iltihabi granülasyon dokusu	34
<b>Resim 4.6:</b> 14. gün CHX grubuna ait yüzey epiteli, ülserasyon ve iltihabi granülasyon dokusu	34
<b>Resim 4.7:</b> 14. gün HA80 grubuna ait yüzey epitelinde güçlü iyileşme belirtisi olarak kalınlaşma, altında iltihabi granülasyon dokusu	35
<b>Resim 4.8:</b> 14. gün HA150 grubuna ait yüzey epitelinde kuvvetli psödöepitelyomatöz kalınlaşma, altında iltihabi granülasyon dokusu	35
<b>Resim 4.9:</b> 21. gün K grubuna ait epitelde geniş ülser, ülser tabanında polipoid kitle oluşturan iltihabi granülasyon dokusu, belirgin epitel kalınlaşması	36
<b>Resim 4.10:</b> 21. gün CHX grubuna ait yüzey epiteli, küçük ülserasyon ve iltihabi granülasyon dokusu	36
<b>Resim 4.11:</b> 21. gün HA80 grubuna ait yüzey epiteli, ülserasyon ve iltihabi granülasyon dokusu	37
<b>Resim 4.12:</b> 21. gün HA150 grubuna ait epitelde kuvvetli psödöepitelyomatöz hiperplazi ve iltihabi granülasyon dokusu	37

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> Akut enflamasyonda yer alan önemli mediyatörler	9
<b>Tablo 2.2:</b> Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	15
<b>Tablo 3.1:</b> Ratların gruplandırılması	29
<b>Tablo 3.2:</b> Histolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama	30
<b>Tablo 4.1:</b> 7. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılması	38
<b>Tablo 4.2:</b> 14. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılması	39
<b>Tablo 4.3:</b> 21. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılması	40
<b>Tablo 4.4:</b> 7. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılması	41
<b>Tablo 4.5:</b> 14. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılması	42
<b>Tablo 4.6:</b> 21. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılması	43
<b>Tablo 4.7:</b> 7. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	45
<b>Tablo 4.8:</b> 14. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	46
<b>Tablo 4.9:</b> 21. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	47
<b>Tablo 4.10:</b> PNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması	48
<b>Tablo 4.11:</b> 7. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	49
<b>Tablo 4.12:</b> 14. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	50
<b>Tablo 4.13:</b> 21. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	51
<b>Tablo 4.14:</b> MNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması	52
<b>Tablo 4.15:</b> 7. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	53
<b>Tablo 4.16:</b> 14. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	54
<b>Tablo 4.17:</b> 21. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	55
<b>Tablo 4.18:</b> Fibroblast değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması	56
<b>Tablo 4.19:</b> 7. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	57
<b>Tablo 4.20:</b> 14. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	58
<b>Tablo 4.21:</b> 21. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	59
<b>Tablo 4.22:</b> Vaskülarizasyon değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması	61
<b>Tablo 4.23:</b> Gruplar arası yara yüzey alanı ölçümlerinin karşılaştırılması	62
<b>Tablo 4.24:</b> Grupların kendi içindeki yara yüzey alanı ölçümlerinin karşılaştırılması	64

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>b-FGF</b>	b-Fibroblast büyüme faktörü
<b>CHX</b>	Klorheksidin
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüsler
<b>FGF</b>	Fibroblast büyüme faktörü
<b>HA80</b>	Hüyük asit 80 mg/kg
<b>HA150</b>	Hüyük asit 150 mg/kg
<b>HIV-1</b>	İnsan immün yetmezlik virüs tip-1
<b>HIV-2</b>	İnsan immün yetmezlik virüs tip-2
<b>HSV-1</b>	Herpes simpleks tip-1 virüs
<b>ICAM-1</b>	İntersellüler adezyon molekül-1
<b>K</b>	Kontrol
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>LT</b>	Lökotrienler
<b>MNL</b>	Mononükleer hücreler
<b>MPO</b>	Myleloperoksidaz
<b>PDGF</b>	Trombosit kökenli büyüme faktörü
<b>PNL</b>	Polimorf nükleer lökositler
<b>RBC</b>	Kırmızı kan hücreleri
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforme edici büyüme faktör-beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekrozis faktör-alfa
<b>VCAM-1</b>	Vasküler adezyon molekül-1
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelial büyüme faktör



## 1.GİRİŞ

Travma ve cerrahi girişimler başta olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmanın içinde veya dış yüzünde organ veya dokuların devamlılığının bozulması yara olarak tanımlanmaktadır[1]. Yaralar kesici ve delici aletler ile mekanik olarak, travma sonucu, fiziksel, kimyasal, mikroorganizmalar veya hekim tarafından tedavi amacıyla meydana gelebilmektedir[2]. Yara iyileşmesi, doğumdan sonraki en karmaşık biyolojik olaylardan biri olup farklı yapıdaki dokuların etkileşiminin bir sonucudur. Doku harabiyeti ile meydana gelen olaylarla başlayan yara iyileşmesi süreci, yangı, angiogenezis, fibroblast çoğalması, yara kapanması, epitelizasyon ve matriksin yeniden şekillenmesi gibi birçok hücresel ve moleküler olayları içermektedir[3].

Yara iyileşmesi, yapılan cerrahi işlemin başarısını direk olarak etkilemektedir. İyileşme çoğu zaman komplikasyonsuz sonuçlansa da bazı lokal ve sistemik faktörler iyileşme sürecini bozabilir. Bu nedenle araştırmacılar uzun yıllar boyunca yara iyileşmesi sürecini hızlandıracak materyaller ve teknikler üzerinde çalışmışlar, farklı yara tiplerinde farklı yara iyileştirici ajanların etkilerini incelemişlerdir[4-6]. Ayrıca post-operatif komplikasyonları azaltmak ve oral yara iyileşmesini hızlandırmak için birçok ajan kullanılmıştır. Topikal antimikrobisidler bu etkileri nedeniyle önerilmektedir[7-10].

Yakıt ve organik gübre olarak geleneksel kullanımına ilaveten, hümik maddeler tıbbi malzemeler için hammadde ve özel endüstriyel ürünlerin sentezlenmesinde başlama materyalidirler. Doğadaki en geniş karbon rezervlerinden birini oluşturan hümik maddeler linyit, turba, canlı bitkiler, yosun vs. gibi birçok farklı kaynaktan meydana gelmektedir. Bu kaynaklardan bir tanesi olan turba (peat) çamur terapisi (balneoterapi) olarak uzun zamandır kullanılmaktadır[11].

Hümik maddece zengin olan çürümüş orman turbası, Babil'de ve Roma İmparatorluğu'nda çamurun tedavi edici özelliğini bilen insanlar tarafından tedavi amaçlı kullanılmıştır. Sağlık kliniklerinin özel bir uygulaması olarak çamur banyoları 19. yüzyılın başlarında Avrupa'da önerilmiştir. Çamur tedavisi için geleneksel endikasyonlar jinekolojik ve romatizmalı hastalıklar olmuştur[12, 13]. Turba hamuru içeren çamur banyolarından başka turba malzemeli

banyolar daha sonraları özellikle mide, bağırsak veya karaciğer hastalıklarında uygulanmaya başlanmıştır[14].

Hümik maddeyi ilaç endüstrisinde kullanma fikri; antiviral aktivitesi, antienflamatuvar ve proenflamatuvar özellikleri, kan koagülasyonu ve fibrinolizis üzerine etkileri, östrojenik aktivitesi , antibakteriyel, antialerjik, antiülserojenik özelliklerinden dolayı ortaya çıkmıştır[15].

Junek ve arkadaşlarının[16] yaptıkları bir çalışmada düşük hümik asit konsantrasyonunun (10-80µg/ml) lipopolisakkarit (LPS) aracılı Tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) salınımını 3 kat arttırdığı (proenflamatuvar aktivite), daha yüksek konsantrasyonunun ise (>100µg/ml) LPS-aracılı TNF-α salınımını on kat azalttığı (antienflamatuvar aktivite) rapor edilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise humatın antienflamatuvar etkisi nötrofil tutunmasının ve degranülasyonunun inhibisyonuna bağlanmaktadır. Sonuçlar humatın nötrofillerden salınan myeloperoksidazın(MPO) salınımını inhibe ettiğini göstermiştir. MPO enflamasyonla ilişkili bir moleküldür ve birçok antienflamatuvar ilaç bu enzimi inhibe etmeye yöneliktir. Hümik asit bu enzimi inhibe ederek antienflamatuvar özellik göstermektedir[17]. Hümik asit ayrıca hücre duvarı geçirgenliğini artırarak dilatör olarak rol oynar. Bu artmış geçirgenlik kandan kemiğe ve hücrelere mineral transferinin kolaylaşmasını sağlar. Ayrıca hayvanlarda yapılan bir çalışma da hümik asitin kalsiyum düzeyinde %16'lık bir artışa sebep olduğu saptanmıştır[18].

Hümik asidin anjiogenezisi arttırıcı özelliğinden faydalanarak yara iyileşmesini hızlandırması istenilen bir sonuçtur. Bu çalışmanın amacı; ratlarda oluşturulan deneysel yumuşak doku defekt modelinde yara iyileşmesine farklı dozlardaki hümik asitin etkisinin değerlendirilmesidir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Yara iyileşmesi ve Tarihçe**

Yara tanım olarak; canlı dokunun fiziksel, kimyasal, cerrahi ve mikroskopik nedenlerle vücut yapılarının bütünlüğünün bozulması veya doku kaybı sonucunda organizmada fizyolojik

özelliklerin geçici ya da tamamen kaybolması anlamına gelmektedir. Yara iyileşmesi, hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın bütünleşmesi sonucu meydana gelmektedir. İyileşme süreci, yaralanmadan hemen sonra başlayıp, günler, aylar hatta yıllar sürebilen aktif dinamik bir süreç olarak devam etmektedir[19, 20]. İyileşme aşamaları birbirinin içine geçmiş, karmaşık olaylar ile birbirini izleyen, sınırları tam olarak belirlenemeyen bir durumdur[21]. Bu sürecin hızlandırılması ve iyileşmenin tamamlanması için uygulanacak tedavi yöntemleri arasında kesin bir standardizasyon bulunmamaktadır[20].

Çok eski yıllardan beri tıpla uğraşan bilim adamlarının ve özellikle de cerrahların en büyük amaçlarından birisi yaraların çabuk ve komplikasyonsuz bir şekilde iyileşmesidir. Yara iyileşmesine ait ilk bilgiler M.Ö. 2250 yıllarına kadar uzanmaktadır. Bu dönemde Sümerler'de çeşitli nedenlerle oluşan yaralar ve yara bakımına ait bilgiler bulunmaktadır. Sümerler tarafından yazılan kitabelerde yaraların önce su ve sütle yıkanıp bal ile kapatıldığı bildirilmektedir[22].

Yapılan arkeolojik incelemelerde M.Ö. 1700'lü yıllara ait dönemlerde Mısır'da Ebers Papirüslerinde çeşitli hastalıklara ait reçeteler bulunmaktadır (Şekil 2.1)[16]. Bu reçetelerin büyük bir kısmı ise yara iyileşmesine aittir. M.Ö. 1500'lü yıllarda ise Hindistan'da yapılan cerrahi girişimler sonucu oluşmuş yaraların bakımlarının kızgın şarap, yağ ve sıcak demirler ile dağlanarak yapıldığı öğrenilmiştir[16].



**Şekil 2.1:** Ebers papirüslerinde yara iyileşmesi

Erken antik çağ hekimleri, yabancı cisimlerin yaradan uzaklaştırılmasına, sutureasyonuna ve yaranın kapalı tutulmasına önem vermişlerdir. Antik Romanın en önemli hekimlerinden olan Galen, yara pansumanının önemli olduğunu belirtmiş, yara üzerinde gelişen cerahatin iyileşme adına iyi bir işaret olduğunu iddia etmiştir[23, 24]. Daha sonraki yıllarda Ebu Bekir El- Razi ve İbn-i Sina gibi bilim adamları yaraları sınıflandırmış ve bu sınıflamalara göre yaralar için farklı tedavi biçimleri belirtmişlerdir. El-Razi, kronik yaraların tedavi edilemediği durumlarda amputasyon gerektiğini söylemiş ve amputasyon cerrahisinin temellerini atmıştır[25] .

Yara iyileşmesi konusunda önemli bir aşama kaydedilmesini sağlayan Türk bilim adamı Şerafettin Sabuncuoğlu'dur. Sabuncuoğlu, koterizasyonun önemini vurgulamış ve bu konuda uzman olarak kabul edilmiştir. Ayrıca nekrotik dokuların kimyasal debridman ile uzaklaştırılmasını sağlayan, yılan zehiri içeren bir merhem geliştirmiştir[25, 26].

19. yüzyıla kadar yara iyileşmesi konusunda çok büyük bir gelişme olmamıştır. 19. yüzyıl'ın ortalarından itibaren yara üzerindeki mikroorganizmaların tanımlanması ve asepsi kavramının gelişmesi ile birlikte yara iyileşmesi ve yara bakımının önemi iyice kavranmaya başlamıştır[22]. 20. yüzyılın başlarında Metchnikoff yaptığı çalışmada, yaralı bölgede ortaya çıkan enflamasyonun, kolonize olan bakterileri fagosite etmek için bağışıklık sistemi hücrelerini bölgeye davet eden bir mekanizma sonucu oluştuğunu belirtmiştir. Metchnikoff bu çalışması ile 1908 Nobel Tıp ödülünü almış ve yara iyileşmesi konusundaki modern yaklaşıma ilk adımı atmıştır[27]. Daha sonraki yıllarda da yara iyileşmesi üzerine fizyolojik çalışmalar yapılmış ve yara iyileşmesinde rol oynayan birçok hücrenel faktörün rol oynadığı belirtilmiştir[20].

Günümüzde halen yara iyileşmesinin mekanizmasını anlamaya yönelik moleküler düzeyde çok sayıda araştırma yapılmaktadır[28-30].

## 2.2.Yara İyileşmesinin Evreleri

Yara iyileşmesinde; doku hasarına yanıt olarak gelişen hücresel ve biyokimyasal olaylar neticesinde, ölmüş veya hasar görmüş hücrelerin rejenerasyonu, replasmanı meydana gelmektedir[31].

Ağız boşluğundaki yara iyileşmesi; ortamın sıcak ve nemli olması, bol miktarda bakteri bulunması nedeniyle biraz daha farklıdır[31]. Bakteriler alınan yiyeceklerle birleşerek biyofilm meydana getirebilir. Bu durum devam eden iyileşme sürecini olumsuz etkileyebileceği gibi süperenfeksiyon riskini de artırabilmektedir. Ayrıca konuşma, çiğneme ve yutma gibi fizyolojik fonksiyonlar yumuşak dokularda gerilme ve baskı kuvvetleri oluşturmaktadır. Bu kuvvetler yara kenarlarının birbirinden uzaklaşmasına neden olup iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir[32].

Yara iyileşmesi oldukça karışık bir yapıya sahip olup; birbiriyle bağlantılı ve iç içe geçen dört evreden oluşur [33]:

1. Koagülasyon ve hemostaz
2. Enflamatuvar evresi
3. Proliferasyon evresi
4. Maturasyon evresi (remodeling)

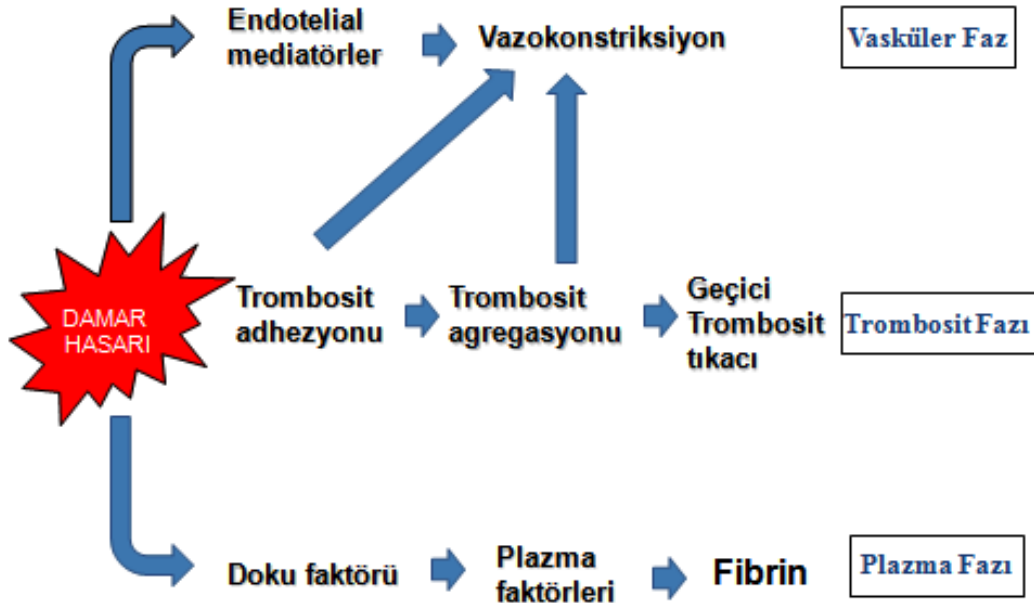
### 2.2.1. Koagülasyon ve Hemostaz

Doku yaralanmasının ardından kan damarlarının yapısının bozulması ile kanama olmaktadır. Yara iyileşmesinin ilk basamağını hemostaz oluşturmaktadır. Hemostaz; fibrin pıhtısı ve koagülasyon gelişimini içeren iki önemli olaydan meydana gelmektedir (Şekil 2.2)[34].

Normal hemostaz mekanizmasında temel rol alan trombositler, yaralanma sonucunda ilk görev alan hücrelerdir. Damar yapısında meydana gelen hasarla, trombositler damar duvarındaki ekstraselüler matriks tarafından aktive edilir. Aktivasyonun ardından trombosit adezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Aynı anda serotonin, adenzin difosfat ve tromboksan A2 gibi kimyasal medyatörler ve fibrinojen, fibronektin, trombospondin, Von

Willebrand faktörü gibi adheziv proteinler açığa çıkar. Bu medyatörlerle birlikte lokal olarak üretilen trombin; trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu uyarır, trombosit tıkaçı meydana gelir. Trombosit agregasyonu sırasında fibrinojen, trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Fibrin pıhtı oluşturarak kanamayı durdurmaya yardımcı olur[34].

Hemostatik olaylarla birlikte koagülasyon intrinsek ve ekstrinsek yollar aracılığıyla aktive edilir. İntrensek koagülasyon kaskadı başlamış olur ve protrombin trombine dönüşür. Ardından fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Hasar gören doku ekstrinsek koagülasyon yolunu aktive eden doku faktörü olarak bilinen bir lipoprotein açığa çıkarır. Bu doku faktörünü ifade eden aktive olmuş monositler ve endotelial hücreler koagülasyona katılır. Trombositler hemostazın kritik işlevlerini yerine getirirken; enflamasyon, reepitelizasyon, fibroplazi ve anjiyogenezis gibi yara iyileşmesinin diğer aşamalarına da katkı sağlar. Trombositler, kemotaktik faktörleri salgılayıp lökosit infiltrasyonuna neden olur ve yara iyileşmesini etkiler[35].



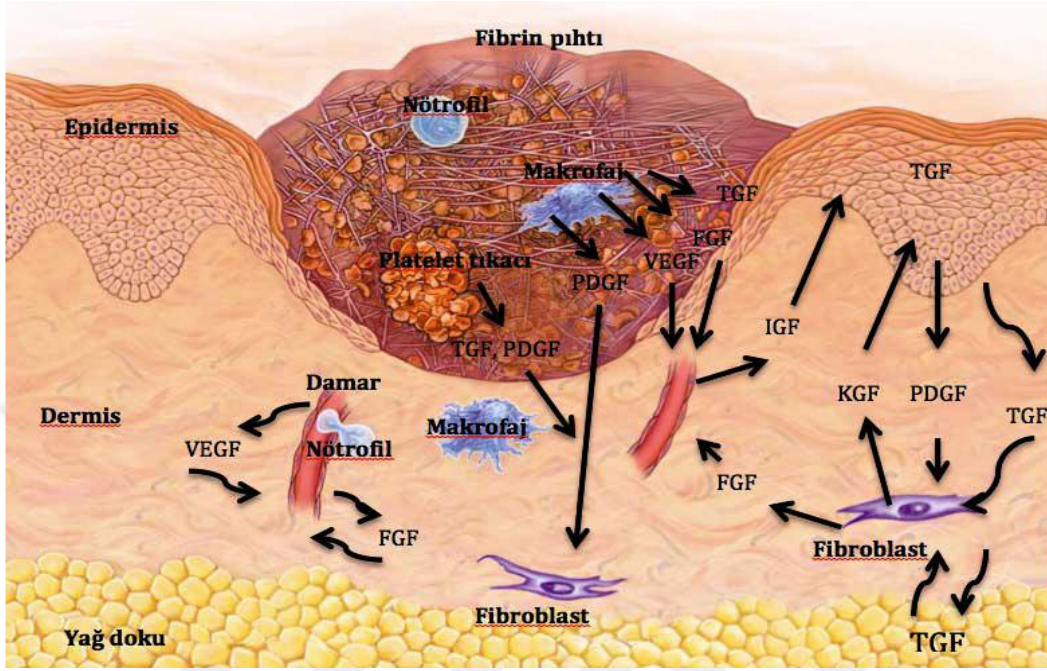
Şekil 2.2: Hemostaz mekanizmasının şematik olarak gösterimi[34]

### 2.2.2. Enflamatuvar Evre

Enflamasyon; yaralanmaya karşı vücudun vermiş olduğu, doku onarımı ve fonksiyonun tekrar kazanılmasına yol açan oldukça etkili bir cevaptır. Yaralanmadan hemen sonra başlar 3-5 gün devam eder. Yaralanmanın erken döneminde, lokal vazodilatasyon, kan ve diğer sıvıların ekstrasvasküler boşluğa geçişi, lenfatik drenaj blokajı gibi çeşitli nedenlerle kızarıklık, şişlik ve sıcaklık gibi iltihabın başlıca belirtileri meydana gelmektedir[36].

Enflamasyona hücrel yanıt, yaralanmış bölgeye lökositlerin akışı ile başlar. Enflamasyonun erken döneminde, nötrofiller ve monositler yara bölgesindeki baskın hücrelerdir. Yaralanmadan kısa süre sonra, nötrofiller ve monositler yaralı dokuya doğru göçe başlar. Nötrofiller bölgeye ulaşan ilk hücrelerdir. Enflamasyonun geç döneminde ise nötrofillerin sayısı düşer; makrofajlar baskın hücreler olur[36].

Nötrofiller ve monositler hemostaz sırasında mast hücreleri tarafından salınan kemotaktik faktörlerin açığa çıkması ile yara bölgesine girerler. Koagülasyon boyunca kallikrein, fibrinojenden salınan fibrinopeptidler gibi kemotaktik faktörler oluşur. Tümör nekroz faktörü (TNF), histamin, proteazlar, lökotrienlerin (LT) ve sitokinler (interlökinler) gibi mast hücreleri tarafından salınan maddeler, lökositler için kemotaktik sinyallerin ek kaynağını oluştururlar. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve Transform edici büyüme faktör (TGF)-beta da lökositler için potansiyel kemotaktik faktörlerdir (Şekil 2.3)[36].



Şekil 2.3: Yara iyileşmesinin enflamatuvar fazı[36]

Nötrofillerin görevi yara bölgesindeki bakterilerin öldürülmesi ve fagositoz işlemlerinin yapılmasıdır. Nötrofil infiltrasyonu, normal olarak birkaç gün boyunca sürer, ancak yara kontaminasyonunda yaradaki nötrofillerin varlığı devam eder ve iyileşme gecikebilir[37].

Monositler doku boşluklarına doğru göç eder ve büyük fagositik makrofajlar haline dönüşür. Enflamasyonun geç döneminde baskın hücre tipi haline gelir. Makrofajların enflamatuvar reaksiyonun en önemli düzenleyici hücresi olduğu düşünülmektedir. Makrofajların fagositoz, sindirim ve patojenik organizmaların öldürülmesi; doku artıklarının temizlenmesi ve kalan nötrofillerin yok edilmesi gibi önemli görevleri bulunmaktadır. Bakteriyel, hücresel ve doku fagositozları, biyolojik olarak aktif oksijen ve enzimatik proteinlerin salınımıyla meydana gelmektedir. Monosit / makrofajlar tarafından gerçekleştirilen bu işlemler; anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılmasını da sağlamaktadır[38]. Makrofajlar yara bölgesine fibroblastları çeken fibronektin gibi kemotaktik faktörleri serbest bırakır. Yeni kan damarı oluşumu, hipoksik makrofajlar tarafından



anjyogenik faktörlerin üretimini izler. Makrofajlar; PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TGF-beta ve TGF-alfa gibi büyüme faktörleri için üretim fabrikaları olarak da kabul edilebilir. Bu sitokinler, hücre göçü, proliferasyonu ve matriks üretiminde önemlidir (Tablo 2.1). Makrofajlar, enflamasyon ve onarım arasındaki geçişte önemli bir rol oynamaktadırlar[39]

**Tablo 2.1:** Akut enflamasyonda yer alan önemli mediyatörler[2]

MEDİYATÖRLER	KEMOTAKSİS	VASKÜLER OLAYLAR			DİĞER ETKİLERİ	ANA KAYNAK
		BÜZÜLME	GENLEŞME	PERMEABİLİTE		
<b>VAZOAKTİFAMİNLER</b> Histamin Serotonin	+		+	+		Trombosit, mast hücreleri, bazofil Trombosit, mast hücreleri
<b>PLAZMA PROTEAZLAR</b> Bradikinin Kompleman	+		+	+	Ağrı	Plazma protein Plazma protein ve makrofaj
<b>PIHTILAŞMA SİSTEMİ</b> Hageman faktör Fibrinopeptidler Faktör XIIa Heparin Trombosit aktive edici faktör Trombosit mediyatörleri	+		+	+	Koagülasyon Antikoagülan ve fibrinoliz Koagülasyon	Plazma protein Plazma protein Plazma protein Mast hücreleri Lökosit ve master hücreler Trombositler
<b>ARAŞİDONİK ASİT METABOLİTLERİ</b> Prostaglandinler Lökotrienler	+	+	+	+	Ağrı ve ateş	Master hücreler ve membran fosfolipitleri Lökositler ve membran fosfolipitleri
<b>SERBEST RADİKALLER</b> O <sub>2</sub> metabolitleri Nitrik oksit		+	+	+	Endotel ve doku hasarı Doku hasarı	Lökositler Makrofaj ve endotelium
<b>SİTOKİNLER</b> İnterlökinler, TNF PDGF, TGF-beta	+					Makrofajlar Trombosit ve makrofajlar

### 2.2.3. Proliferasyon Evresi

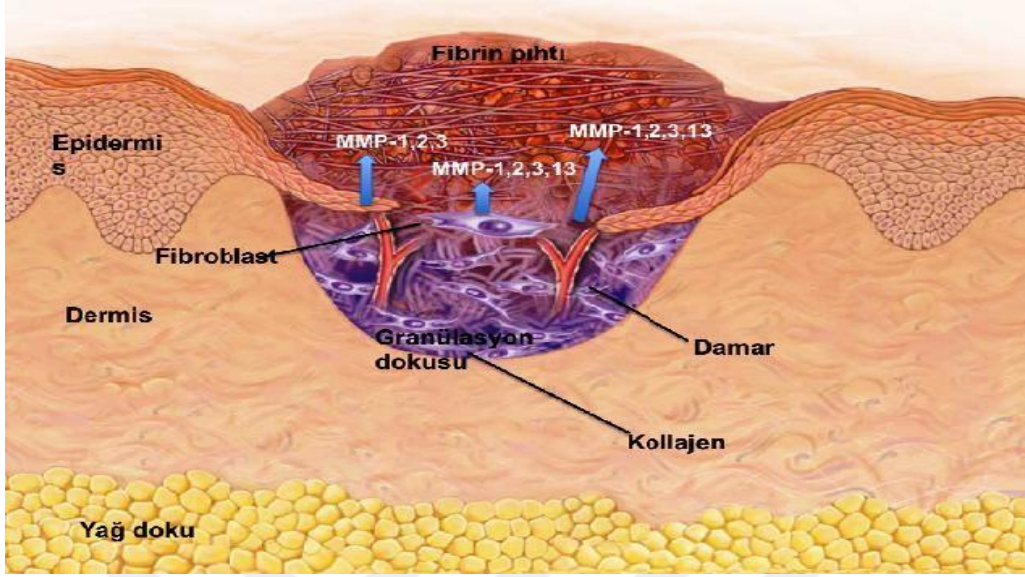
Yaralanmaya karşı oluşan ilk enflamatuvar tepkiler, yeni bir fonksiyonel bariyerin oluşumu için gerekli iskelet yapıyı oluşturmaktadır. İyileşmenin bu evresinde, hücrel aktivite baskındır. 3-5. günlerde başlar ve 15-21. günlere kadar sürer. Yeni damarların oluşumu, kollajen fibrillerin sentezi, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin çoğalması bu aşamada gerçekleşen önemli olaylardır. Enflamatuvar evredeki hücrelerin sayısı azalırken fibroblast,

epitel ve endotel hücreleri etkin olmaktadır[40]. Makrofajlar tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin çoğu fibroblast hücrelerin çoğalmasını, anjiyogenez, ve ekstraselüler matris sentezini sağlamaktadır. TGF-alfa keratinosit göçünde ve reepitelizasyon da önemli bir rol oynar. TGF-beta1, TGF-beta2 ve TGF-beta3 fibroblastlar ve endotel hücrelerinin migrasyonunu teşvik eder. Bu evredeki baskın hücreler fibroblastlar olup ana görevi kollajen sentezidir[33].

Fibroblastlar yarada 48–72 saat sonra görülmeye başlar. 5. ve 7. günler kollajen sentezinin en yoğun olduğu günlerdir. Yeni kan damarlarının oluşumu bu evrede meydana gelmektedir. Anjiyogenez olarak isimlendirilen bu olay endotel hücrelerinin organizasyonu ile oluşur. Endotel hücrelerin göçü ve proliferasyonu ile bu göçü uyarıcı kemotaktik faktörler yeni damar oluşumunu sağlarlar. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenezin uyarıcı en önemli büyüme faktörüdür[41, 42]. Yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezin meydana gelmesi için b-fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), ilk 3 günde etkinlik gösterirken, VEGF 4 ve 7. günler arası görev almaktadır[43]. Yara bölgesinde damar dallarını, fibroblastları, makrofajları, lökositleri ve plazma hücrelerini içeren ince kırmızı nodüllerin birleşmesiyle granülasyon dokusu oluşur. Bu oluşumdan sonra yara kenarları kasılır ve hasarlı bölgenin boyutu küçülür (Şekil 2.4)[33].

Proliferasyon evresinin aşamalarından olan reepitelizasyon da keratinositlerin proliferasyonu ve göçü sonucunda granülasyon dokusunun üzeri örtülmektedir. Yaralanmanın ardından yara kenarındaki komşu hücrelerle bağlantı kopar. Durağan haldeki epitel hücreleri ortamdaki büyüme faktörlerinin etkisiyle göç eden hücrelere dönüşür. Yara kenarı ve deri eklerindeki epidermal hücrelerin göçüyle epitel oluşumu başlar. Epitel oluşumu yaranın tipine göre değişmektedir[32, 36].

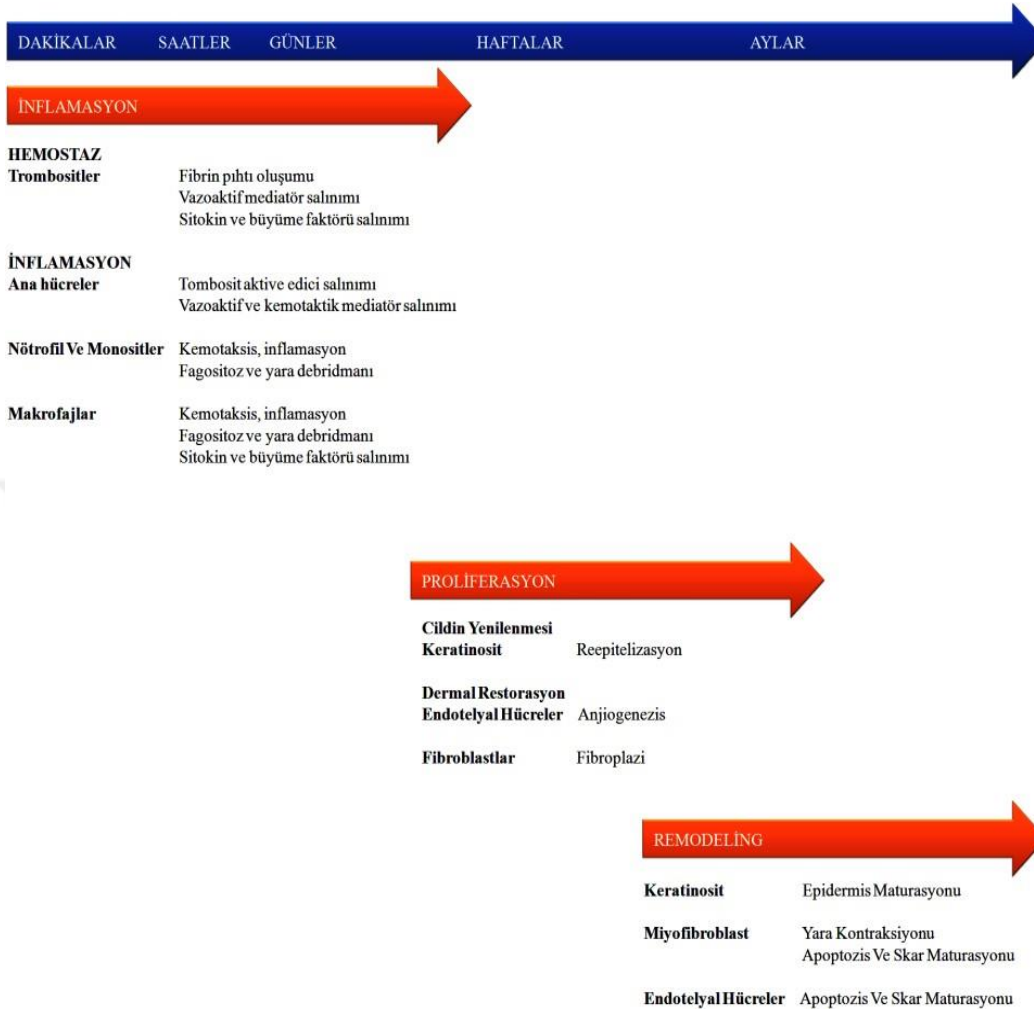
Yara yüzeyinin örtülüp epidermal hücrelerin normal görünümüne kavuşmasıyla epidermis keratinize olmaya başlar. Keratinosit ve fibroblastlar, laminin ve tip IV kollajen salgılayarak bazal membranı meydana getirir. Epidermis ile dermis arasında sağlam bir bazal membran oluşumu cilt bütünlüğünün ve fonksiyonunun yeniden kurulması için gereklidir[40, 44].



Şekil 2.4: Yara iyileşmesinin proliferasyon fazı[44]

#### 2.2.4. Maturasyon Evresi (Remodeling)

Yara iyileşmesinin son evresidir ve tamamlanması aylarca sürebilir[20]. Kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapı oluşturması bu evrede gerçekleşir. Fibroblast ve makrofaj gibi hücreler etkinliklerini kaybederler ve apoptozis yoluyla ortadan kalkarlar. Yoğun hücreli ve vaskülaritesi olan doku, daha az hücre ve damarlardan oluşan skar dokusuyla yer değiştirir. Bu evrede iyileşmenin erken döneminde salgılanan organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıda olan tip III kollajen yerini tip I kollajene bırakır. Tip I kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam ve dirençlidir. Skar dokusundaki kollajen fibriller, normal dokuyla karşılaştırıldığında daha küçük ve karışık bir düzene sahiptir[19].



**Şekil 2.5:**Yara iyileşmesinde görev alan hücreler ve etkileri[2]

Granulasyon dokusundan skar oluşurken, kollajen sentezi ve yıkımı arasındaki denge kollajenin yeniden yapılanmasını etkiler. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından gerçekleşir. Yarada oluşan yeni kollajen lifler, önce kendi aralarında sonra yara çevresindeki eski kollajen liflerle bağlanır. Yara gerginliği, sağlamlığı ve mekanik etkilere verdiği cevap kollajen miktarı ve niteliğiyle paralellik gösterir. Yara gerilim kuvveti hiçbir zaman normal derinin % 80'ini geçmez[45].

Hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, lokalizasyonu, enflamasyon süresi ve yoğunluğu gibi faktörler maturasyon evresinin süresini belirlemede önemli rol oynarlar[46].

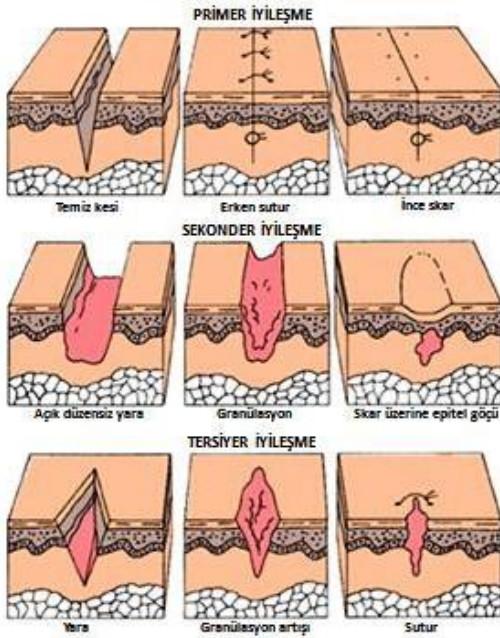
Yara iyileşmesinde anlatılan dört safhanın ardından yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanır ve yara iyileşmesi tamamlanır[45].

## 2.3. Yara İyileşmesi Tipleri

Yara iyileşmesi mekanizmasına göre 3'e ayrılır (Şekil 2.6).

### 2.3.1. Primer iyileşme

Belirgin bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda; yara kenarlarının suturasyon, stapler, strip tape gibi materyaller ile direkt yaklaştırılması sonucu oluşan iyileşme tipidir. Primer yara iyileşmesinde ilk 24 saatte hafif bir eksuda oluşur. Yara bölgesinde hafif bir ödem ve hiperemi görülebilir. 2-3 gün içinde çevredeki sağlam dokulardan ince kapillerler çoğalarak yara aralığını kapatırlar ve bu aralıkta bir granülasyon dokusu meydana getirirler[47].



Şekil 2.6: Yara iyileşmesi tipleri[47]

### **2.3.2.Sekonder iyileşme**

Doku harabiyetinin fazla olduğu, açık ve enfeksiyona uğramış yaralarda sekonder iyileşme oluşur. Primer iyileşmeden farkı, enflamatuvar yanıtın daha şiddetli olması, iyileşme için büyük miktarda granülasyon dokusu gerekmesi ve yara kontraksiyonudur [20, 47].

### **2.3.3.Tersiyer iyileşme**

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

## **2.4.Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Başarılı bir yara iyileşmesi için; yeterli miktarda kanın ve besinin hasar gören bölgeye ulaşması gerekmektedir. Hastanın sistemik durumu ve beslenmesi bu sonucu etkiler. Yara iyileşmesinin uzun sürdüğü durumlarda, enfeksiyon riski artar özellikle ağız içinde oluşan yaralarda, hastanın beslenmesi engellenir. Birçok faktör yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu faktörler lokal ve sistemik olarak kategorize edilebilir (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2:**Yara iyileşmesini etkileyen faktörler[1]

LOKAL FAKTÖRLER	SİSTEMİK FAKTÖRLER
<input type="checkbox"/> Uygun olmayan cerrahi teknikler	<input type="checkbox"/> Beslenme
<input type="checkbox"/> Oksijen seviyesi	<input type="checkbox"/> Dolaşım bozuklukları
<input type="checkbox"/> Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi	<input type="checkbox"/> Kalıtsal hastalıklar
<input type="checkbox"/> Lokalize enfeksiyon	<input type="checkbox"/> Hormonlar
<input type="checkbox"/> Yabancı cisim ile kontaminasyon	<input type="checkbox"/> Büyüme faktörleri
<input type="checkbox"/> Mekanik stres, ölü boşluklar, suturler	<input type="checkbox"/> Yaş, cinsiyet, menapoz, ırk
<input type="checkbox"/> Yara hidrasyonu	<input type="checkbox"/> Kronik hastalıklar
<input type="checkbox"/> Sıcaklık	<input type="checkbox"/> İlaçlar
<input type="checkbox"/> Hematom, ödem	
<input type="checkbox"/> Yaranın lokalizasyonu	
<input type="checkbox"/> Kanseri, kronik radyasyon	
<input type="checkbox"/> Sigara kullanımı	

## 2.5. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için kullanılan başlıca yöntemler[48]

*-Biyomekanik yöntemler:* Alınan örneklerin fiziksel aktivitesinin ölçümünde en çok kullanılan parametreler patlama ve kopma basınçlarıdır. Kopma basıncıyla yırtılma sırasında  $cm^2$  başına uygulanan yük ölçülürken, patlama basıncı yarayı patlatmak için gerekli gücü ölçer ve boyuttan bağımsızdır. İnsizyonu ayırmak için gereken gücün ölçümüne dayanan kopma basıncının ölçümü için tansiyometre denilen düzenek kullanılmaktadır. Biyomekanik yöntemler sayesinde yara bölgesindeki kollajen durumu ve anastomoz bütünlüğü hakkında bilgi edinilmektedir[48].

*-Histolojik değerlendirme:* Yara iyileşmesinin ana hücresel öğeleri olan enflamatuvar hücreler ve fibroblastların birim alana düşen sayısı ve birbirine oranı incelenmektedir. Bu yöntem iyileşen yaranın mekanik direncine karşı gelen histolojik özelliklerini verir[49].

*-Kollajen maturasyon testi:* Yara bölgesinden alınan bir parçanın 24 saat % 1'lik formaldehitteki immersiyonundan önceki ve sonraki kopma kuvvetleri ölçülür. Elde edilen maturasyon yüzdesi kollajenin karşılıklı bağlanmasının bir indeksi olarak kabul edilir[50].

*-Hidroksiprolin ölçümü:* Biyokimyasal yöntemlerle hidroksiprolin düzeyinin ölçülmesiyle yarada dayanıklılığın göstergesi olan kollajen döngüsünü gösterir. Kollajeni ayırt etmek için kullanılan ve sadece kollajende bulunan amino asitler hidroksiprolin ve hidroksilizindir. Hidroksiprolin kollajende %14 ve elastinde %2 oranında bulunur. Alınan bir doku örneğindeki kollajen miktarı, hidroksiprolin miktarının 7,8 ile çarpılmasıyla tespit edilir[48].

*-Mikroangiografi:* Yaranın vaskülarizasyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yer almaktadır[51].

*-Işık ve elektron mikroskopisi:* Işık mikroskobu yaranın tüm katlarındaki hücresel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivite incelerken, elektron mikroskobu ise hücrenin organel düzeyindeki yapısal değişiklikleri, organellerin ürettikleri ve salgıladıkları temel maddeleri, kollajen lif diziliş biçimlerini ve varsa normalden sapmaları hatta uygun indikatörlerle hücre duvarına yapışan endotoksinleri gösterir[52, 53].

*-Radyoaktif işaretleme yöntemleri:* Radyoaktif bir madde olan timidin ile fibroblastlar işaretlenir ve fibroblastik aktivite sayısal olarak incelenir[48].

## **2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması**

Çeşitli medikal yaklaşımlar ve terapötik işlemler yara iyileşmesindeki farklı süreçleri etkileyebilir. Uygulanacak minimal invaziv cerrahi işlemler yumuşak doku hasarını ve post-operatif morbiditeyi azaltmaktadır. Yaralanma sonrası daha az yaralı doku olması iyileşme süresini azaltmaktadır[54, 55].

Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucu yumuşak doku ve kemikte yara iyileşmesini artırıcı pek çok büyüme faktörü sentezlenmiştir. PDGF ve interlökin-1 (IL-1) faktör uygulamaları enflamasyonu etkileyip, proliferasyon evresini hızlandırarak iyileşme süresini kısaltabilir[54, 55].

Yara çevresi elektrik potansiyeli 1. günde pozitifdir, 4. günden sonra negatif olur, iyileşme tamamlanana kadar negatif kalır. Elektriksel uyarılar, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini artırarak maturasyon evresini olumlu yönde etkilemektedir[53-56].



Hiperbarik oksijen tedavisi basıncın yüksek olduğu bir ortamda oksijen verilmesi prensibine dayanan pahalı bir tedavi şeklidir. Tedavi ortamında sağlanan hiperoksi ve basınç yüksekliğinin, yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisi; anjiogenezisi, kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu uyarır, makrofaj aktivasyonunu sağlar, anaerob organizmaların spor ve endotoksin oluşturmalarını azaltır[57].

Açık yaraların tedavisinde lazer uygulamaları Avrupa ve Rusya’da yaklaşık 35 yıldır tercih edilen bir yöntemdir. Aynı zamanda bu yöntemde farklı lazer türlerinin klinikte kullanımı bulunmaktadır. Düşük enerjili lazer uygulaması yaralanmış bölgedeki hücresel aktiviteyi artırmaktadır[58]. Lazer kullanımı hipoksik, enfekte ve iskemik yaraların iyileşmesini hızlandırmaktadır[59].

Doğal kaynakların tedavide kullanılması insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Halk arasında yılların verdiği tecrübeyle yara iyileşmesinde yaygın bir şekilde kullanılan birçok doğal kaynakların etkinliği yapılan bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır[59-63].

Son yıllarda yara iyileşmesinde ortaya çıkan en önemli doğal ürünlerden biride hümik asittir. Doğal olarak meydana gelen hümik asitler bütün topraklarda ve su yüzeylerinde olmak üzere doğada her yerde bulunan kahverengi-siyah renkli polimerik organik asitlerdir. Bizde yüzyıllardır tıp alanında kullanılan turbadan elde edilen hümik asiti, yara iyileşmesindeki etkinliğini görmek amacıyla çalışmamızda kullandık[64].

## **2.7. Hümik Asit**

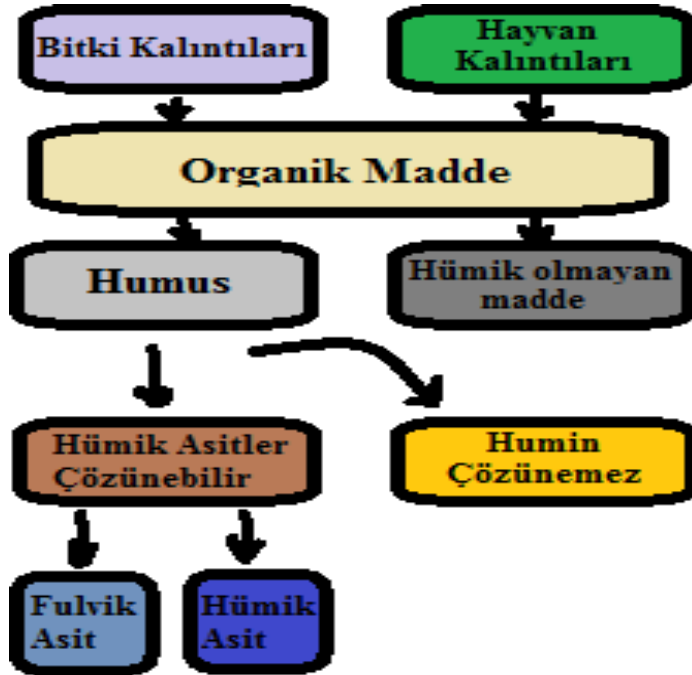
Hümik maddeler fulvik asitler, hümik asitler ve humin olmak üzere üçe ayrılır (Şekil 2.7). Hümik asitler hümik maddelerinin en önemli parçalarından birisidir. Hümik asitler doğada birçok farklı kaynaktan meydana gelmektedir ve doğadaki en geniş karbon rezervlerinden birini meydana getirmektedirler (Şekil 2.8). Bu kaynaklar başlıca linyit, turba, mumie, shilajit, gyttja, canlı bitkiler, yosun vs. olarak sayılabilir [65]. Bütün topraklarda, okyanus ve deniz gibi suların yüzeylerinde ve altında, sulak topraklarda bol miktarda bulunurlar ve humusun kahverengi-siyah renkli, polimerik, alkali-çözünbilir organik asit fraksiyonlarıdır[65]. Hümik

asidin kimyasal ve fiziksel özellikleri elde edildikleri kaynaklara bağlı olarak değişmektedir[66]. Turba (peat) gibi doğal humifikasyon ürünleri medikal alandaki çeşitli uygulamalarda farmakolojik ajan olarak geliştirilmektedir[67]. Bu ajan lokal olarak analjezik ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduklarından dolayı antienflamatuvar ajan olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır[68, 69].

## HÜMİK MADDELER

FULVİK ASİT		HÜMİK ASİT		HUMİN
Açık Sarı	Sarı-Kahverengi	Koyu Kahverengi	Gri-Siyah	Siyah

Şekil 2.7: Hümik maddelerin doğada buldukları renkleri[70]



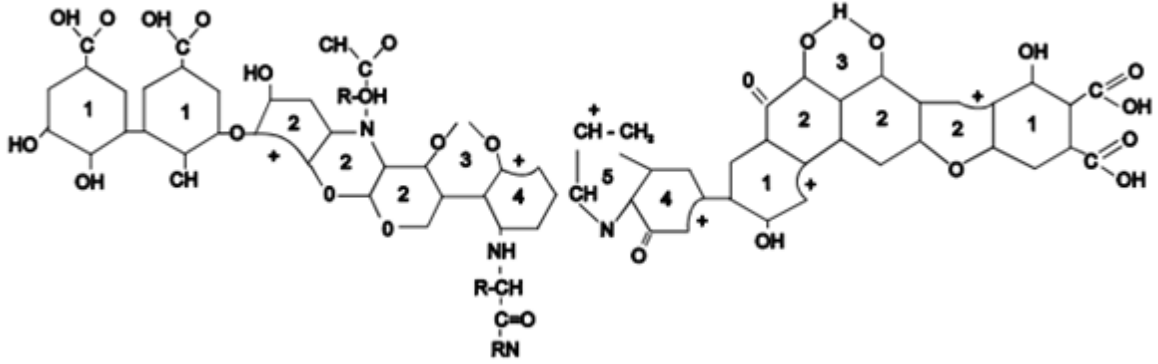
Şekil 2.8:Hümik maddelerin basit oluşum şeması[70]

Farklı kaynaklardan elde edilen hümik asitler yakıt, organik gübre, tıbbi malzemeler için hammadde ve bazı endüstriyel ürünlerin sentezlenmesinde başlama materyali olarak kullanılmaktadırlar (Şekil 2.10). Bu kaynaklardan bir tanesi de turbadır. Turba çamur terapisi (balneoterapi) olarak uzun zamandır kullanılmaktadır[71]. Hümik asit yönünden zengin olan çürümüş orman turbası, Babil’de ve Roma İmparatorluğu’nda çok uzun zaman önce çamurun tedavi edici özelliğinden dolayı tedavi amaçlı kullanılmıştır. Sağlık kliniklerinin özel bir uygulaması olarak çamur banyoları 19. yüzyılın başlarından beri Avrupa’da uygulanmaktadır. Çamur tedavisi için önerilen endikasyonlar jinekolojik ve romatizmal hastalıklar oldu. Daha sonraları özellikle mide, bağırsak veya karaciğer hastalıklarında turba içeren çamur banyoları uygulanmaya başlanmıştır[71].

Çamur banyosu terapisinin osteoartrit üzerine olumlu etkisi yapılan bir çalışmada gösterilmiştir[72]. Osteoartrit hastalarında yapılan bir diğer çalışma da ise sodyum humatın analjezik, antienflamatuvar ve lipid düzenleyici etkilerinin olduğu görülmüştür[73].

### **2.7.1. Yapısı**

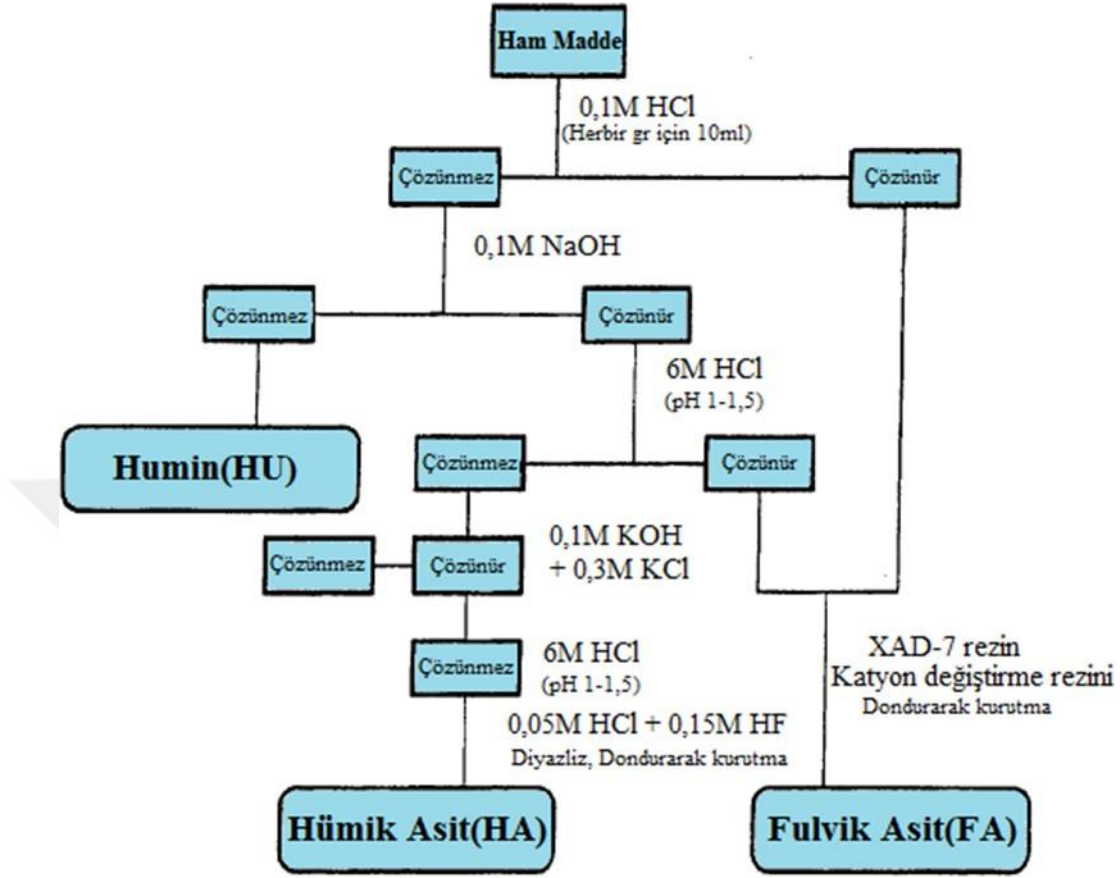
Polifenoller, hümik asitin oluşumunda temel maddeler olarak kabul edilmekte ve hümik asit öncülleri olarak düşünülmektedir. Hümik asitlerin yapısına bakılacak olursa; aminoasitler, ligninler, pektinler veya karbonhidratlar gibi çeşitli bileşenlerin moleküller arası etkileşimleri sonucu bir araya gelmektedirler. Bu bileşikler birkaç şekilde oluşturulabilir ve ligninin bu süreçlerin çoğunda büyük bir rolü vardır [74, 75]. Fulvik ve hümik asitin yapısını oluşturan başlıca elementler karbon, hidrojen, oksijen, azot ve kükürt (C, H, O, N ve S) tür (Şekil 2.9). Bu elementler hümik maddelerin kökeni, ülkesi veya kıtası ne olursa olsun daima yapısında bulunmaktadır[76].



**Şekil 2.9:** Oksidize hümik asidin kimyasal yapısı[77].

Turba kaynaklı hümik maddeler, lignin benzeri maddelerin fenolik, karboksilik ve metoksil karbonlarını önemli oranda içerir. Hümik ve fulvik asitin başlangıç maddesi lignin ve vanilinin bozunma ürünleri olan vanilik asit, resorkinol, ferulik asit, protokateşik asit ve benzoik asit gibi farklı fenolik asitlerdir. Hümik maddeler bu bileşiklerin heterojen karışımına sahiptir. Bu nedenle tek bir yapısal formül ile tanımlama yapmak yeterli olmamaktadır. Fakat hümik maddeler aminoasitli, amino şekerli, peptidli ve aromatik gruplarla bağ kurmuş alifatik bileşikli kompleks aromatik makromoleküller olarak düşünülmektedir[65].

Hümik asit, orta moleküler hacime sahip olup moleküler ağırlığı 5.000-10.000 Da civarındadır. Bu madde içerisinde % 33-36 oranında oksijen oluştururken nitrojen oranı yaklaşık % 4 civarındadır[77].



**Şekil 2.10:** Uluslararası Hümik Maddeleri Derneği (IHSS) tarafından tarif edilen ekstraksiyon metodu[70]

### 2.7.2. Sağlık Alanında Uygulamaları

Hümik asitler tıpta yanıklar, yaralanmalar, kemik fraktürleri, dislokasyonlar, cilt hastalıkları, nöralji, artrit, zehirlenmeler, diyabet, kolesterolemi, egzama, amnezi, epilepsi, astım, dismenore ve ülser gibi sindirim bozukluklarında kullanılmaktadır[15]. Hümik asitler etil alkolün neden olduğu gastritin zararlı etkilerini önemli ölçüde azaltmaktadır[78]. Hümik asite gittikçe artan ilginin ana sebebi profibrinolitik, antiinflamatuvar ve östrojenik özellikleri olduğu söylenebilir[79]. Ayrıca hümik maddeler antibakteriyel[80], antiviral[81-83], antikanser[15], diüretik [15] ve immün stimüle edici ajan [15] gibi özellikleri sayesinde tıbbi uygulamalarda yeni kullanım alanları mevcuttur. Yapılan bazı tıbbi çalışmalarda hümik maddelerin özellikle de fulvik asitlerin kanser ve kansere neden olan virüslere karşı koruyucu

bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir[84-86]. Hümik asidin çalışılan tıbbi uygulamaları şunlardır:

### **Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri**

Yapılan bir deneysel kemik fraktürü çalışmasında fraktür sonrası ilk hafta boyunca hümik asit uygulaması ile osteoid formasyonunda ve mineralizasyonda hızlanma görülürken, hümik asit tedavisi ikinci haftaya ertelendiğinde osteoid formasyonu ve mineralizasyonunun önemli oranda azaldığı tespit edilmiştir[87]. Çocuklardaki kemik fraktürleri üzerine yapılan bir diğerk çalışma da hümik asidin kemik rejenerasyonu üzerine olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir[88].

### **Antiviral Aktivitesi**

Koksaki A9 virüs, influenza A virüs ve herpes simpleks tip-1 virüs (HSV-1) ile yapılan in-vitro ön çalışmalar, hümik asidin hem çıplak hem de zarflı DNA virüslerine karşı etkili olduğunu ispat etmiştir[89]. Hümik asit benzeri polimerlerin insan immün yetmezlik virüs tip-1 (HIV-1), tip-2 (HIV-2) ve sitomegalovirüsleri (CMV) seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Hümik asitin virüsler üzerindeki inhibitör etkisi virüs replikasyonunun erken evresinde (virüslerin hücrelere tutunması sırasında) ortaya çıkmaktadır[90, 91].

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada ise, tavşanların konjonktivalarına enfeksiyöz ajan ile birlikte aynı anda sentetik hümik asit uygulanmış ve çalışmanın sonucunda HSV-1 ile enfekte olmuş tavşanların kornealarındaki lezyonların sayısında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür. Fakat 1 ve 24 saat sonra uygulanan hümik asitin lezyon gelişimi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır[92].

Derre ve ark.nın[93] bir çalışmada fare kulağında deneysel olarak oluşturulmuş herpes enfeksiyonu topikal hümik asit türevi bir madde uygulanılarak tedavi edilmiş ve hümik asit türevi maddenin enfeksiyonu önemli derecede azalttığı veya tamamen baskıladığı sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılan bir başka çalışmada ise, hümik asit influenza virüsünün endonükleaz aktivitesini inhibe ederek anti-gribal etki göstermiştir[94].

### **Antienflamatuvar Etkileri**

Doğal ve sentetik hümkik asit araşidonik asit döngüsünün lipoksijenaz yolunu inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermektedirler. Araşidonik asit hücre membranının tamamlayıcı bir parçasıdır ve lökotrienler, tromboksan ve prostasiklin gibi eikozanoid kökenli enflamasyon mediatörlerinin sentezi için bir substrattır[95]. Bu, hümkik asitlerin anti-enflamatuvar özelliğini açıklayabilir. Taugner ve ark. [96] ratlarda yaptıkları bir çalışmada sodyum humatın tedavi edilmemiş kontrollerle kıyaslandığında ödem gelişimini önemli derecede azalttığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışma dizaynında, turbadan izole edilen amonyum humat, sodyum humatın antienflamatuvar etkinliği arttırdığı bulunmuştur. Bu araştırmalar sonucunda hümkik asitin antienflamatuvar etkisinin asetilsalisilik asit ve aminofenazon kadar etkili olduğu gösterilmiştir[97]. Hümkik asitlerin sadece enflamasyonu azaltmadığı, ayrıca zarar görmüş kemik ve tendonları tamir etmek için kollajen liflere tutunduğu söylenmiştir. Tendonların kuvvetini de %75'e kadar arttırdığı bulunmuştur[18].

Ratlarla yapılan bir diğer çalışmada 50 mg/kg'lık hümkik asit dozunun enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir[98]. Gau ve ark. [99] hümkik asitin intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1) ve E-selektin gibi protein tip enflamatuvar mediatörlerinin salınımını inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.

### **Kan Parametreleri Üzerine Etkileri**

Buczko ve ark.[100] insanlarda 100-300 mg/kg hümkik asit dozunun kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, trombin zamanı ve platelet agregasyonu üzerine bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca kırmızı kan hücreleri (RBC) ve hemoglobin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur[101]. Literatür, hümkik asit varlığında kırmızı kan hücrelerinin daha fazla oksijen taşıma kapasitesine sahip olduğunu ispatlamaktadır. Fazla oksijen taşınmasının sonucu olarak yara iyileşmesi daha hızlı gerçekleşmektedir[77]. Dabovich ve ark.[102] hümkik asit ürünü olan Promax'ın nötrofil aktivitesini stimüle ettiğini ve böylece bakteriyel patojenlere karşı koruma sağlanabildiğini ve akut bakteriyel enfeksiyon esnasında mortalitenin azaltılabildiğini ileri sürmüşlerdir.

## Mineral Transferi Üzerine Etkileri

Hümik asit hücre duvarı geçirgenliğini arttıran bir dilatör olarak rol oynamaktadır. Bu artmış geçirgenlik kandan kemik ve hücrelere mineral transferini kolaylaştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada hümik asitin sığır kaynaklı greftlerin kalsifikasyonunu %16 oranında arttırdığı gösterilmiştir[18].

## İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Hümik asit immünomodülatör etkisi dolayısıyla Escherichia coli gibi patojenlere karşı immün sistemi geliştirmektedir[77]. Ayrıca hümik asit ürünlerinin tümör hücrelerinin büyümesini baskıladığı da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, antitümör aktivitesi doğal bağışıklığı arttırmasıyla ilişkili olabileceği düşüncesi savunulabilmektedir[103].

Vucskits ve ark.[104] ratlarda yaptığı çalışmada hümik asit ve fulvik asit diyetinin hem immün yanıtı arttırdığını hem de immün yanıt süresini uzattığını belirtmişlerdir. Ayrıca plazmada antikor düzeyini de arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

### 2.7.3. Hümik Asit İçeriği

Çalışmamızda kullandığımız hümik asit turbadan elde edilmiştir. İçeriği aşağıda gösterilmiş olup, içerisinde radyoaktif maddeye rastlanılmamıştır. Ağır metaller ise eser miktarda olup güvenlik dozunun oldukça altında bulunmaktadır[70].

Hümik asitler	% 15
Organik C	%28,5
pH	11–12
Yoğunluk	1.12 kg/L
Katyon Değişim Kapasitesi	400–600 mval/100 g
Koloit partiküllerinin boyutu	<100 µm
Renk Koyu	kahve-siyah
Ürün türü	Sıvı süspansiyon
Enerji	195 kcal/100 g



Protein	2,6 g/100 g
Yağ	yok
Karbonhidrat	46,1 mg/kg
Demir (Fe)	6776 mg/kg
Çinko (Zn)	40,2 mg/kg
Magnezyum (Mg)	2017 mg/kg
Selenyum (Se)	18587 µg /kg
Molibden (Mo)	2300 µg /kg
Radyoaktif elementler	yok
Ağır metaller	eser miktarda

#### 2.7.4. Sitotoksosite

Bilim adamları hümik asidin kan, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem ve diğer önemli organlara zararının olmadığını tespit etmişlerdir[77]. Yapılan bir çalışmada da doğal hümik asidin kemikliliği hücrelerine zararlı bir etkisinin olmadığını bulunmuştur[105].

Dos Santos ve ark.[106] oral yolla verilen 512 mg/kg'lık hümik asit dozunun ratlarda toksik olmadığını belirtmişlerdir.

Hümik asitin farelerde LD50 (lethal dose, ortalama öldürücü doz, %50 öldürücü doz) değeri 11500 mg/kg olarak belirtilirken, 163.5-205.8 mg/kg dozun parenteral yolla farelerin ve tavşanların karın zarına enjekte edildiği zaman toksik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Farelerde 30 gün boyunca 100 mg/kg/gün ve köpeklerde 90 gün boyunca 1000 mg/kg/gün oral yolla hümik asit verilmesinin herhangi bir toksik etkiye neden olmadığı görülmüştür. Ayrıca 50-150 mg/kg konsantrite hümik asit ve 500-15000 mg/ml sodyum humatın insan fibroblastları ile hamster ve tavşan böbrek hücrelerinde herhangi bir toksik etkiye sebep olmamıştır[65].

Rensburg ve ark.'nın[107] yaptıkları bir çalışmada 30 gün boyunca günlük 1000 mg/kg hümik asit solüsyonunun ratlarda herhangi bir toksik etki göstermediği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmanın devamında hamile ratlara hamileliklerinin 5. ve 17. günlerinde verilen 500

mg/kg hümik asit solüsyonunun herhangi bir teratojenik ya da sitotoksik etkiye neden olmadığı belirtilmiştir. 30 günlük çalışma süresince hiçbir ratın ölmediği görülmüştür.

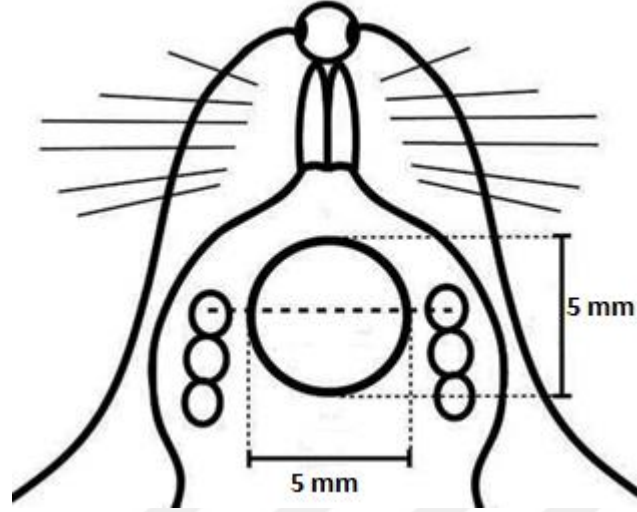
Domuzlara 30 gün boyunca 500 ve 2000 mg/kg/gün, koyunlara 30 gün boyunca 1000 ve 2000 mg/kg/gün oral yolla hümik asit verilmesi sonucunda kan plazmasında, karaciğerde, kaslarda ve böbrekte hümik asit bulunmamıştır[65].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu araştırma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu tarafından 01.02.2018 tarih ve 136 sıra numarası ile onay alındı. Denek olarak 12 haftalık, ortalama ağırlıkları 280-300 g olan Wistar cinsi 72 adet rat kullanıldı. Deney hayvanlarının seçiminde genel sağılıklarının iyi olması ve önceden üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamış olması gibi şartlara özen gösterildi. Her bir gruptaki ratlar ayrı kafeslerde aynı şartlarda beslendi. Tüm ratlar 12 saat gece/gündüz, 21±1°C sıcaklık ve %40-60 nem oranı gözetilerek standart diyet ve su ile beslendiler. Ratlar çalışma öncesi yeni yaşam koşullarına hazırlanması için 10 gün metal kafeslerde tutuldu. Çalışmamızın deney aşamaları Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

#### **3.1. Cerrahi Yöntem**

Veteriner hekim kontrolünde yapılan işlemlerde yara oluşturulmadan önce ratlar kas içi 30 mg/kg Ketamin-HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer, Almanya) enjeksiyonuyla anestezi altına alındı. Ratlarda palatinal bölgede, 5 mm çapında mukozal defekt oluşturuldu (Şekil 3.1). Bu işlemde, yuvarlak, paslanmaz çelik bir punch kullanıldı. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra yaralar sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yaraların oluşturulduğu ilk gün sıfırncı gün olarak kaydedildi.



**Şekil 11:** Palatinal bölgede yara oluşturma modeli [108]

### 3.2. Hümik Asit Uygulaması

Ratların ağırlıkları göz önünde tutularak her bir gruptaki ratlar için uygun hümik asit konsantrasyonu hazırlandı (Resim 3.1). Lokal uygulama yapılacak gruplar için belirlenen hümik asit miktarı (0.5 cc) künt uçlu enjektör ile uzaktan topikal olarak uygulandı.



**Resim 3.1:** Çalışmamızda kullanılan hümik asit

### 3.3 Grupların Oluşturulması

Ratlar rastgele seçilerek kontrol grubu (K), klorheksidin glukonat (%0.12) grubu (CHX), 80 mg/kg hümik asit grubu (HA80) ve 150 mg/kg hümik asit grubu (HA150) olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı. Ratların palatinal bölgelerinde yara oluşturulmasını takiben kendi içerisinde 7., 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilmek üzere 3 alt gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1:** Ratların gruplandırılması

Gruplar	n	
Kontrol (K) n=18	Grup 1- Kontrol Grubu-7.Gün (K-7)	6
	Grup 2- Kontrol Grubu-14.Gün (K-14)	6
	Grup 3- Kontrol Grubu-21.Gün (K-21)	6
Klorheksidin (%0.12) (CHX) n=18	Grup 4- Klorheksidin Grubu-7.Gün (CHX-7)	6
	Grup 5- Klorheksidin Grubu-14.Gün (CHX-14)	6
	Grup 6- Klorheksidin Grubu-21.Gün (CHX-21)	6
Hümik Asit 80 mg/kg (HA80) n=18	Grup 7- 80 mg/kg Hümik Asit Grubu-7.Gün (HA80-7)	6
	Grup 8- 80 mg/kg Hümik Asit Grubu-14.Gün (HA80-14)	6
	Grup 9- 80 mg/kg Hümik Asit Grubu-21.Gün (HA80-21)	6
Hümik Asit 150 mg/kg (HA150) n=18	Grup 10- 150 mg/kg Hümik Asit Grubu-7.Gün (HA150-7)	6
	Grup 11- 150 mg/kg Hümik Asit Grubu-14.Gün (HA150-14)	6
	Grup 12- 150 mg/kg Hümik Asit Grubu-21.Gün (HA150-21)	6

### **3.4 Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması**

Postoperatif olarak deney hayvanlarına analjezik olarak Carprofen 4mg/kg (Rimadyl, Pfizer) ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche) 5 gün süre ile intramusküler yöntemle uygulandı. Deney hayvanları işlem sonrası 7.,14. ve 21. günlerde 200mg/kg sodyum pentobarbital (Petothal, Abbot, ABD) kullanılarak sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası ratların palatinal bölgelerine oluşturulan defektlerden diseksiyonla doku örnekleri çıkarıldı. Çıkarılan örnekler histopatolojik inceleme için %10'luk formolün içine konuldu.

### **3.5. Değerlendirme Yöntemleri**

#### **3.5.1. Histopatolojik İnceleme**

Tüm gruplarda palatinal bölgelerde oluşturulan yaralardan 7.,14 ve 21. günlerde 1x1 cm'lik sağlam dokuyu da içerecek şekilde tam kat örnekler alındı.

Alınan doku örnekleri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Biyopsi ile ratlardan alınan örnekler ışık mikroskobu incelemesi için %10'luk formalin çözeltilisinde 48 saat boyunca fikse edildi ve rutin parafin bloklama yöntemi kullanılarak bloklandı. Bloklardan mikrotomla (Leica D80 LX, Germany) 3-4 µm'lik üçer kesit alınarak preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar iyileşen yaralardaki enflamatuvar değişiklikleri gözlemek ve morfolojiyi göstermek için Hematoksilen Eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme, aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi (kör değerlendirme). Histopatolojik değerlendirmede; epitelizasyon, ülserasyon, polimorfo nükleer lökositler (PNL), mononükleer hücreler (MNL), fibroblast ve vaskülarizasyona bakılıp, her parametre ayrı ayrı skorlandırıldı(Tablo 3.2).

**Tablo 3.2:** Histolojik değerlendirme kriterleri ve skora

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Ülserasyon	Yok	Var	.....	.....
Epitelizasyon	Yok	Var	.....	.....
Polimorf Nükleer Lökositler (PNL)	Yok	Az Sayıda	Fazla Sayıda	Çok Fazla
Mononükleer Hücreler (MNL)	Yok	Az Sayıda	Fazla Sayıda	Çok Fazla
Fibroblast Sayısı	Yok	Az Sayıda	Fazla Sayıda	Çok Fazla
Vaskularizasyon	Yok	Hafif	Orta	Belirgin

### 3.5.2. Yara Yüze Alanının Değerlendirilmesi

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

### **3.5.3. İstatistiksel Yöntem**

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinden (Kolmogorof – Simirnov) ölçümle elde edilmiş, ikiden fazla bağımsız gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Varyans Analizi ve analiz sonucunda gruplar arası farklılık önemli bulunduğunda farklılık yaratan grup ve grupları bulmak için Tukey testi kullanıldı. Değişik zamanlardaki şiddet skorları karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi, analiz sonucunda farklılık önemli bulunduğunda farklılık yapan grup ya da gruplar bulunurken Man-Whitney U testi kullanıldı. Sayımla elde edilmiş niteliksel verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak ele alınmıştır.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Histopatolojik Bulgular**

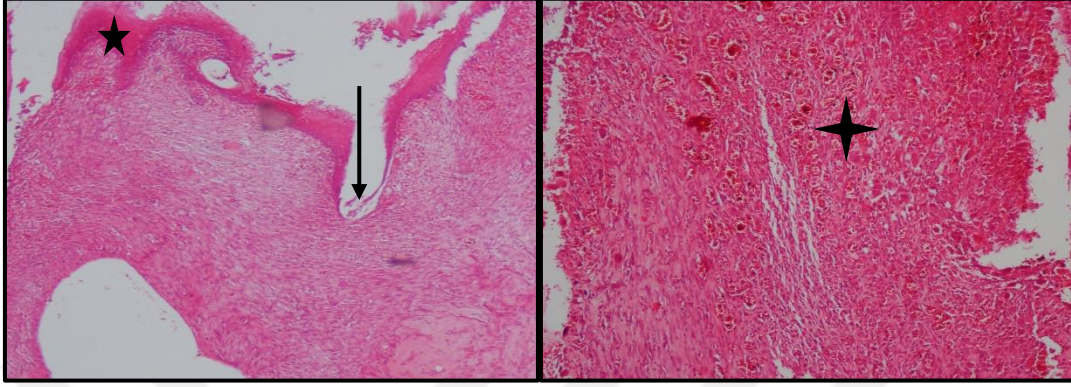
Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi için gruplar arasındaki epitelizasyon, ülserasyon, PNL, MNL, fibroblast sayısı ve vaskülarizasyon parametreleri karşılaştırıldı. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kesitlerin ışık mikroskopuyla incelenmesinde epitelizasyon, ülserasyon, parametreleri var/yok şeklinde değerlendirilirken diğer parametreler skorlandırıldı.

#### **4.1.1. Grupların Histopatolojik Bulguları (7. Gün)**

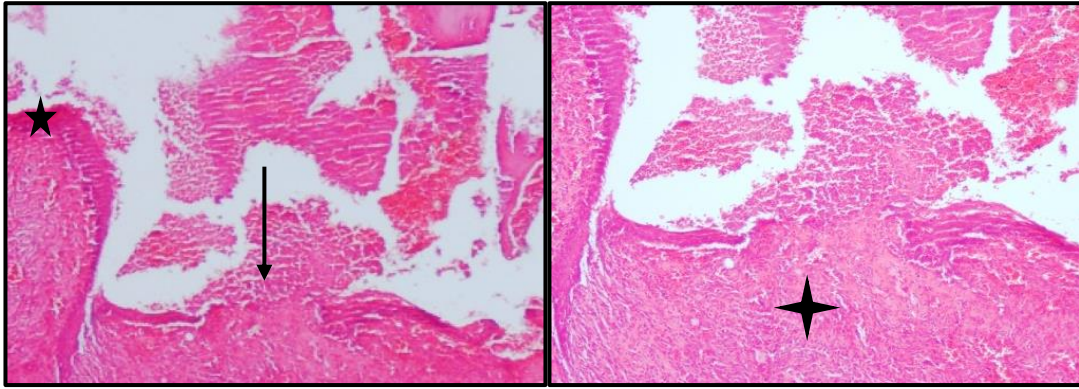
7. günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde; tüm gruplarda epitelizasyonun başlangıç döneminde olduğu gözlemlendi. K grubunda diğer gruplara oranla daha düşük seviyede epitelizasyona sahip olduğu tespit edildi. Ülserasyonun HA150 grubunda ise diğer gruplara göre daha az seviyede olduğu görüldü. CHX grubunda ise ülserasyon seviyesinin orta düzeyde olduğu gözlemlenirken, HA80 ve K grubunda yoğun miktarda ülserasyon vardı. Tüm gruplarda fibroblast sayısı, PNL ve MNL değerleri birbirine yakındı. Vaskülarizasyon seviyesi bakımından ise K, HA80 ve HA150 grubu CHX grubundan daha iyi durumda olduğu görüldü (Resim 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

Sonuç olarak 7. günde K,CHX ve HA80 grubunda iyileşme benzer seviyede iken, HA150

grubunda diğer gruplara kıyasla daha iyi seviyede bir iyileşmeye sahip olduğu gözlemlendi.

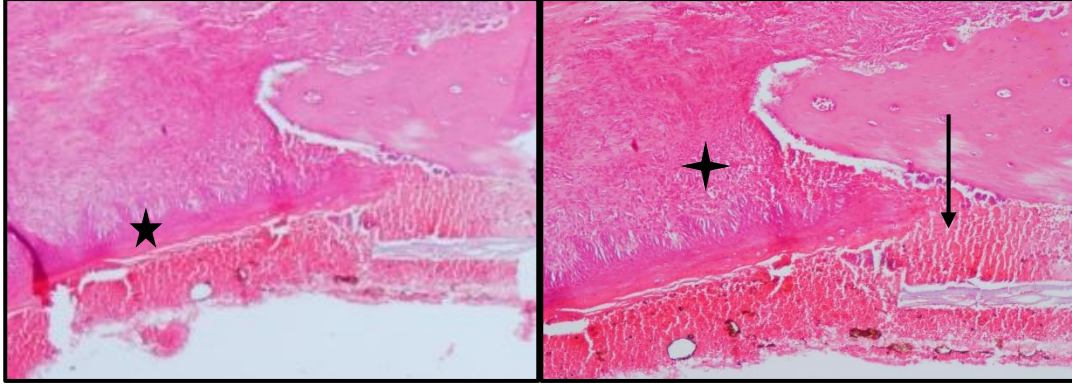


**Resim 4.1:** 7. gün K grubuna ait yüzey epiteli (★), ülserasyon (↓) ve iltihabi granülasyon Dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

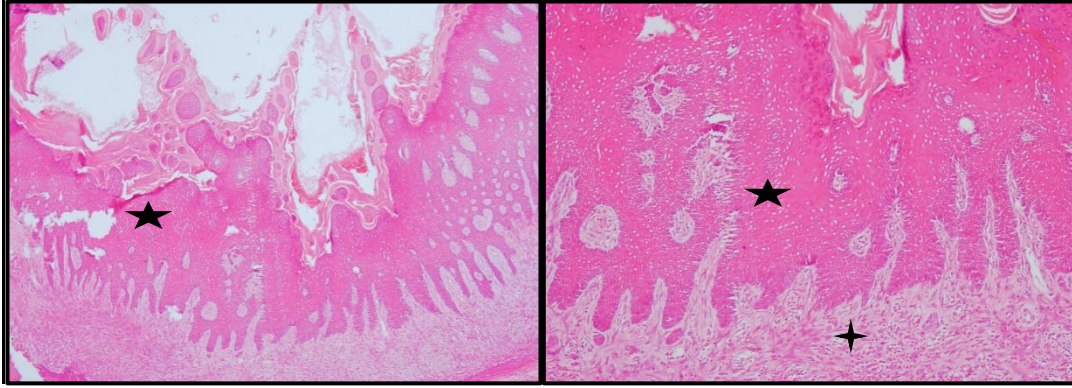


**Resim 4.2:** 7. gün CHX grubuna ait yüzey epiteli ( ✦ ), ülserasyon (★) ve iltihabi granülasyon dokusu ( ↓ ) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)





**Resim 2.3:** 7. gün HA80 grubuna ait yüzey epiteli (★), ülserasyon (↓) ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

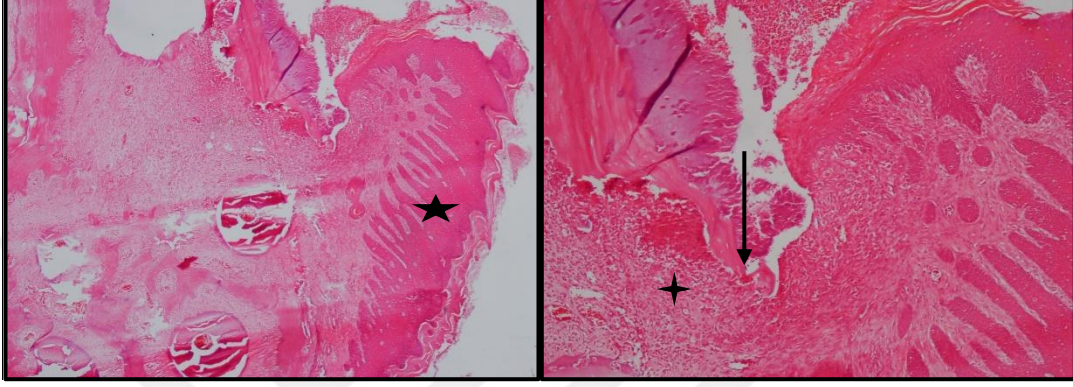


**Resim 4.4:** 7. gün HA150 grubuna ait yüzey epitelinde psödöepitelyomatöz kalınlaşma (★) hemen altında lamina propria'da damardan zengin iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

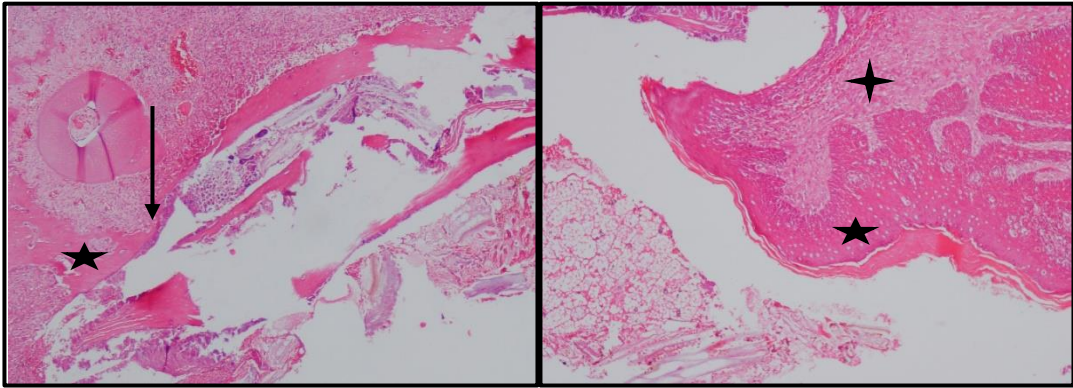
#### 4.1.2. Grupların Histopatolojik Bulguları (14. Gün)

14. günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskop altında incelemesinde; HA150 grubu epitelazasyonunu büyük oranda tamamlamışken, diğer gruplarda aynı seviyedeydi. Ülserasyona HA150 grubunda hiç rastlanmazken, diğer gruplarda benzer seviyedeydi. Gruplar arası PNL ve MNL seviyeleri

benzerdi. Fibroblast ve vaskülarizasyon seviyeleri K grubunda diğer gruplara oranla daha az seviyedeydi. Sonuç olarak HA150 grubundaki iyileşme diğer gruplara oranla daha iyi seviyede olduğu gözlemlendi (Resim 4.5,.4.6,.4.7,.4.8).

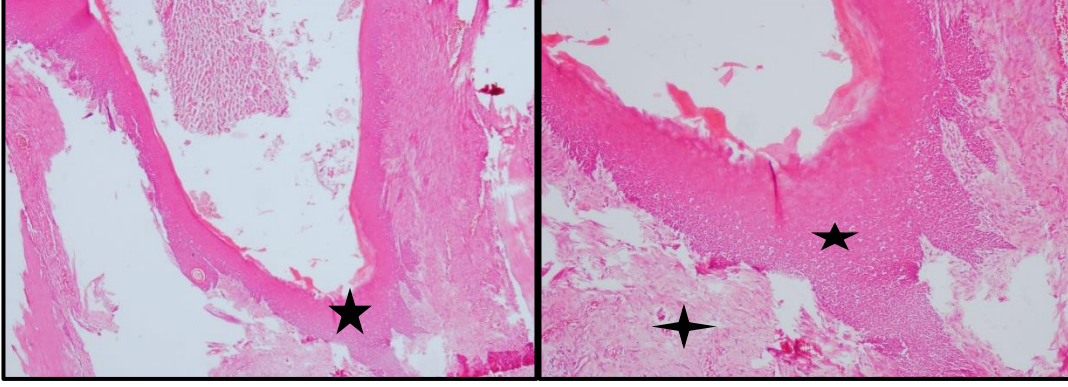


**Resim 4.5:** 14. gün K grubuna ait yüzey epiteli (★), ülserasyon (↓), ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

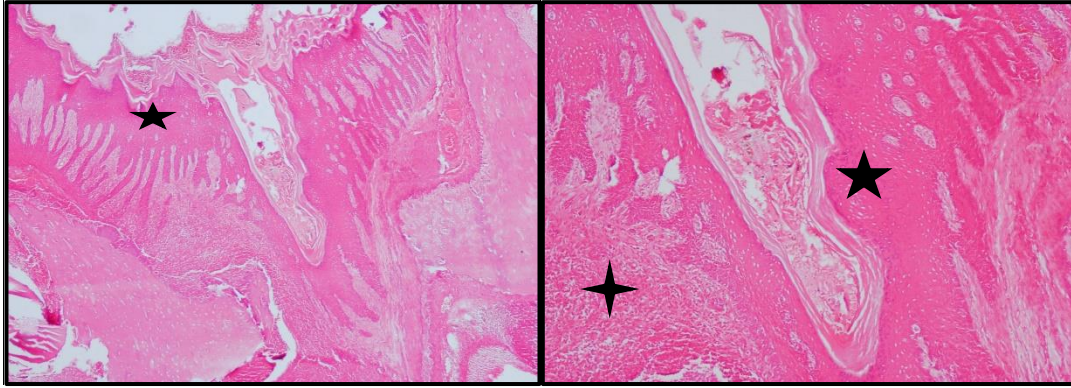


**Resim 4.6:** 14. gün CHX grubuna ait yüzey epiteli (★), ülserasyon (↓) ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)





**Resim 4.7:** 14. gün HA80 grubuna ait yüzey epitelinde güçlü iyileşme belirtisi olarak kalınlaşma (★), altında iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

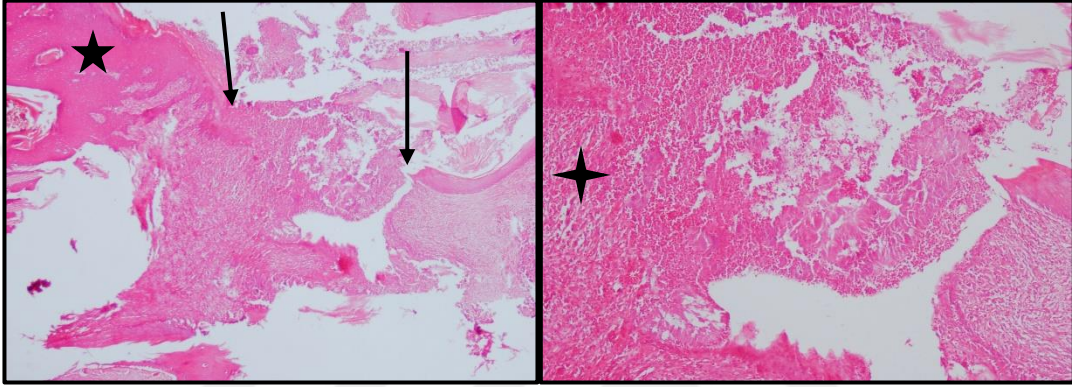


**Resim 4.8:** 14. gün HA150 grubuna ait yüzey epitelinde kuvvetli psödöepitelyomatöz kalınlaşma(★) , altında iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

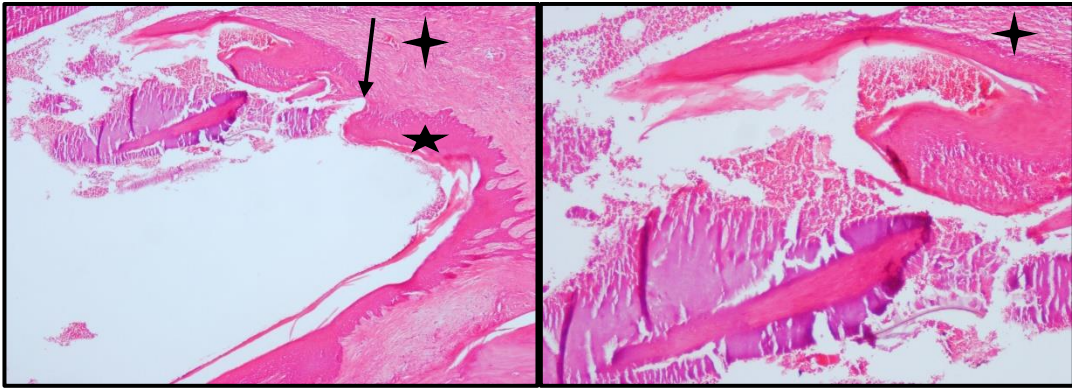
#### 4.1.3. Grupların Histopatolojik Bulguları (21. Gün)

21. günde sakrifiye edilen gruplardan elde edilen örneklerin boyalı kesitlerinin ışık mikroskobu altında incelemesinde; HA150 grubu epitelizasyonunu tam olarak bitirirken, HA80 grubunun ise büyük oranda epitelizasyonunu tamamladığı görüldü. CHX grubundaki epitelizasyon seviyesinin K grubundan biraz daha iyi olduğu görüldü. Ülserasyon HA150 grubunda gözlenmezken, HA80 grubunda çok az miktarda kaldığı tespit edildi. CHX ve K

grupların her ikisinde de ülserasyonlar mevcuttu. Ayrıca grupların PNL, MNL, ödem, vaskülarizasyon ve fibroblast sayısı değerleri birbirine yakındı (Resim 4.9, 4.10, 4.11, 4.12). Sonuç olarak HA150 grubundaki iyileşme diğer gruplara oranla daha iyi olduğu tespit edildi.

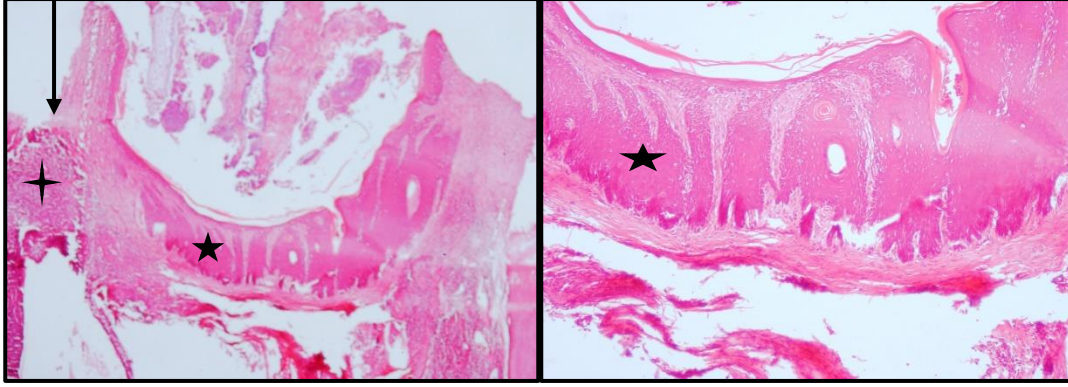


**Resim 4.9:** 21. gün K grubuna ait epitelde geniş ülser (↓), ülser tabanında polipoid kitle oluşturan iltihabi granülasyon dokusu (✦), belirgin epitel kalınlaşması (★) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

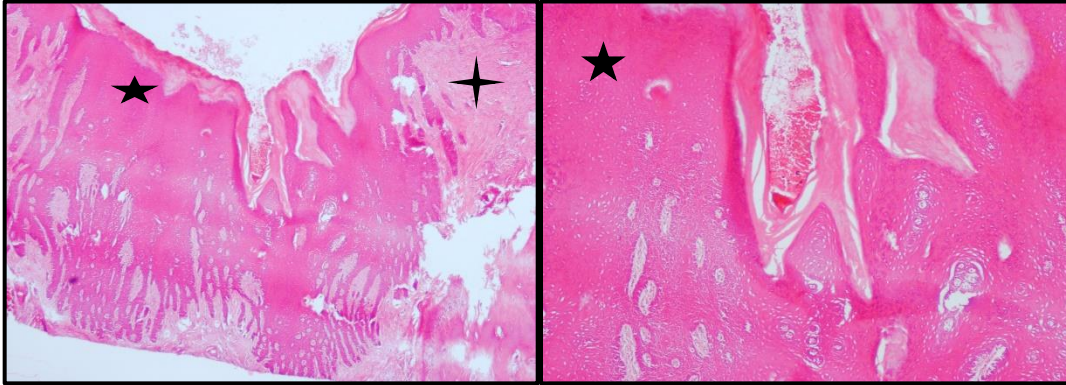


**Resim 4.10:** 21. gün CHX grubuna ait yüzey epitelini (★), küçük ülserasyonu (↓) ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)





**Resim 4.11:** 21. gün HA80 grubuna ait yüzey epiteli (★), ülserasyon (↓) ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)



**Resim 4.12:** 21. gün HA150 grubuna ait epitelde kuvvetli psödöepitelyomatöz hiperplazi (★) ve iltihabi granülasyon dokusu (✦) (Hematoksilen-Eozin x40 ve x100)

## 4.2. Histopatolojik Analiz Sonuçları

Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarında 7.,14. ve 21. günlerde histopatolojik inceleme ile değerlendirilen epitelizasyon, PNL ve MNL ve fibroblast değerlerinin hepsinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0,05$ ), ülserasyon açısından 7.,14. ve 21. günlerde HA150 grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Vaskülarizasyon açısından incelendiğinde ise 7. günde K ve HA150

grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak daha iyi bir fark bulunurken ( $p<0,05$ ), 14. ve 21. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.2.1. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri

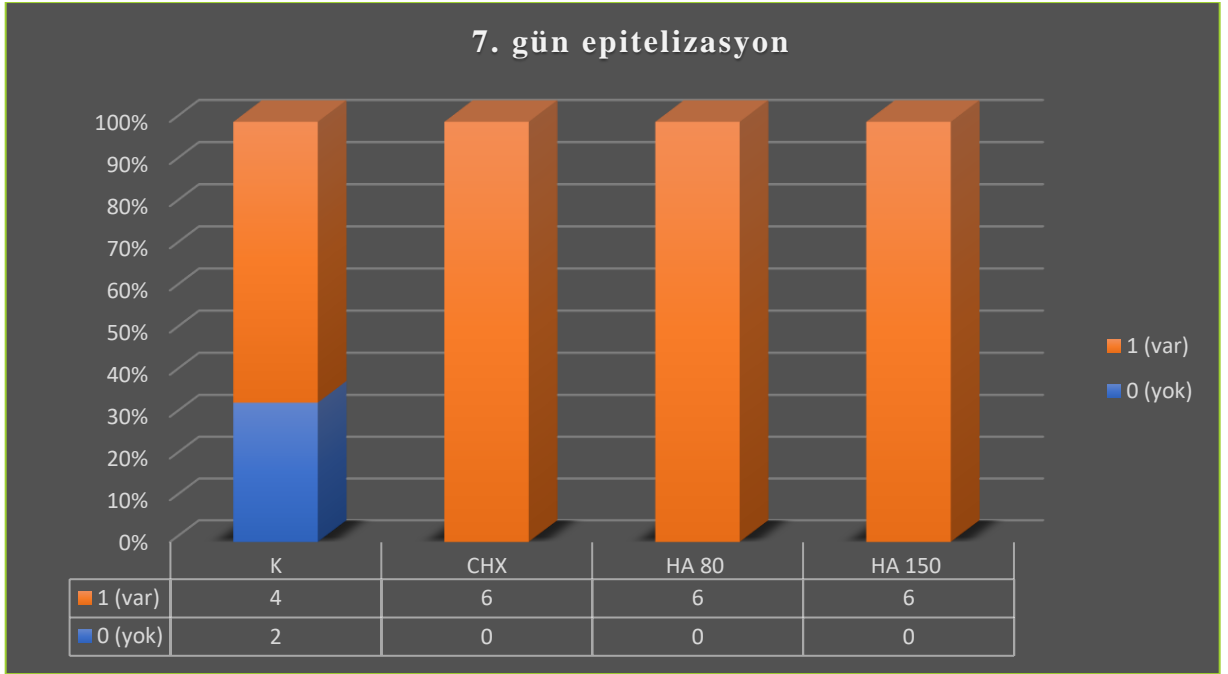
##### Epitelizasyon

7.,14 ve 21.günlerde gruplara ilişkin epitelizasyon değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1, 4.2, 4.3) (Şekil 4.1, 4.2, 4.3).

**Tablo 4.1:** 7. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Toplam
			K	CHX	HA80	HA150	
7.gün epitelizasyon	,00	S	2	0	0	0	2
		%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	8,3%
	1,00	S	4	6	6	6	22
		%	66,7%	100,0%	100,0%	100,0%	91,7%
Toplam		S	6	6	6	6	24
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=4,03$   $p=0,223$   $p>0,05$  anlamsız

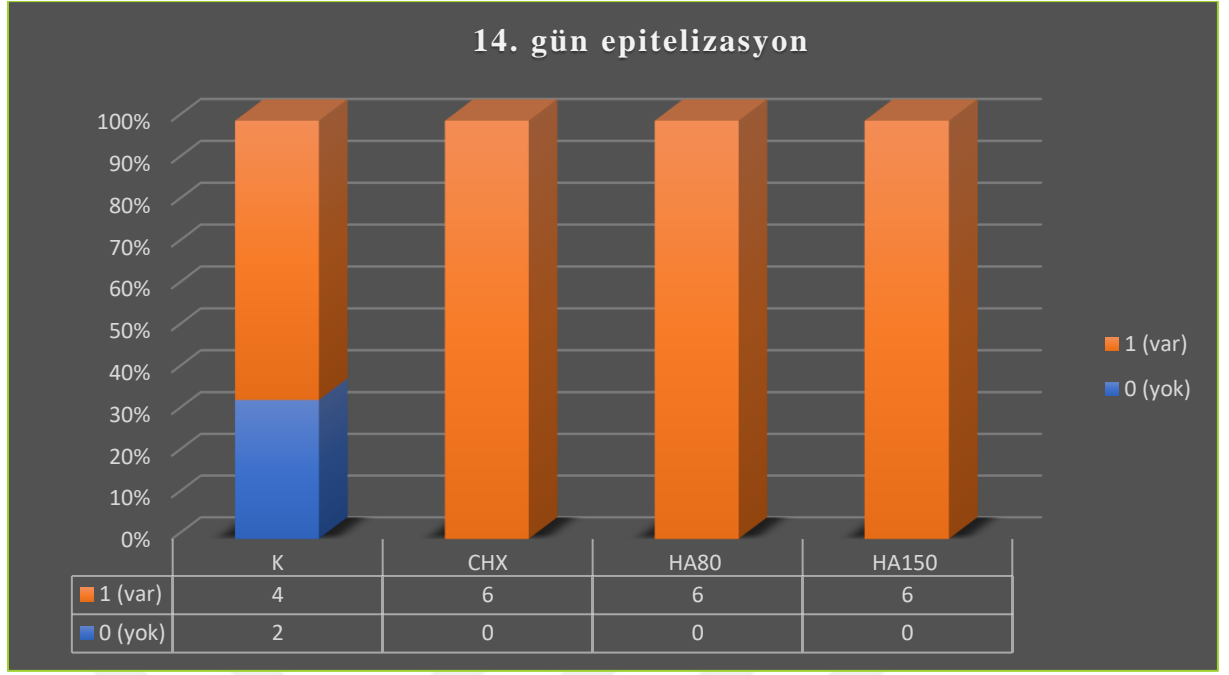


**Şekil 4.1:** 7. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.2:** 14. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Toplam
			K	CHX	HA80	HA150	
14.gün epitelizasyon	,00	S	2	0	0	0	2
		%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	8,3%
	1,00	S	4	6	6	6	22
		%	66,7%	100,0%	100,0%	100,0%	91,7%
Toplam		S	6	6	6	6	24
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=4,03$   $p=0,223$   $p>0,05$  anlamsız



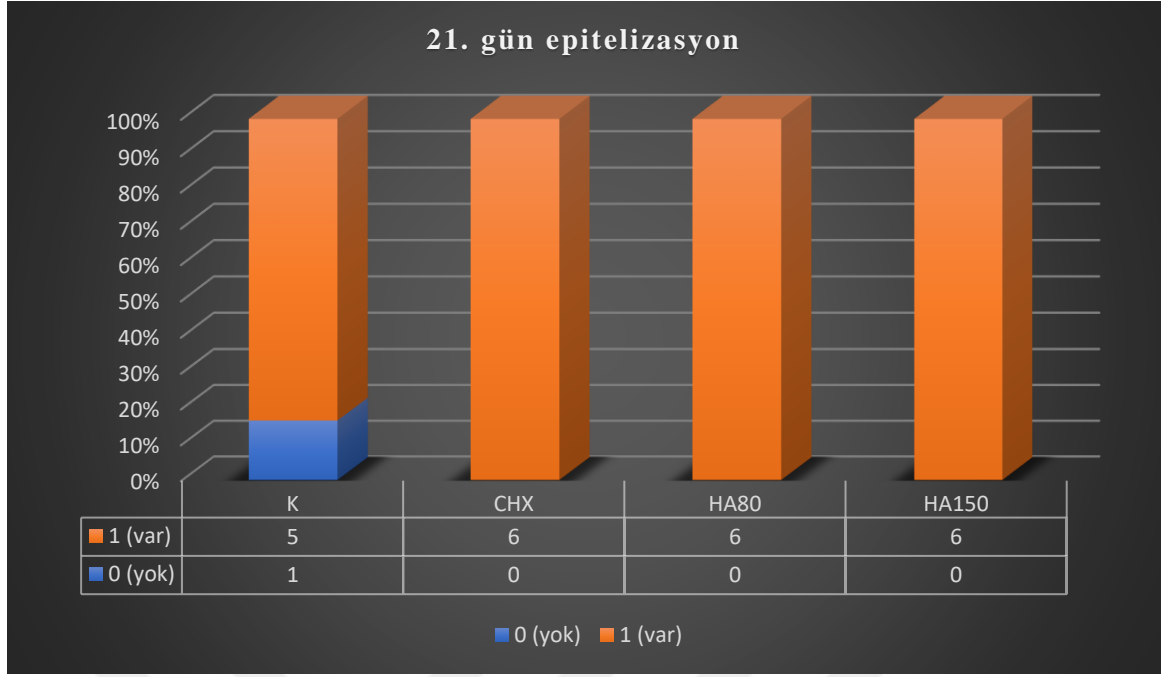
**Şekil 4.2:** 14. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.3:** 21. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Toplam
			K	CHX	HA80	HA150	
21.gün epitelizasyon	,00	S	1	0	0	0	1
		%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	4,2%
	1,00	S	5	6	6	6	22
		%	83,3%	100,0%	100,0%	100,0%	95,8%
Toplam		S	6	6	6	6	24
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=2,93$      $p=0,406$      $p>0,05$  anlamsız





**Şekil 4.3:** 21. günde epitelizasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

### Ülserasyon

7. günde gruplara ait ülserasyon değerleri karşılaştırıldığında HA150 ile diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Ayrıca CHX ile K ve HA80 arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.4) (Şekil 4.4).

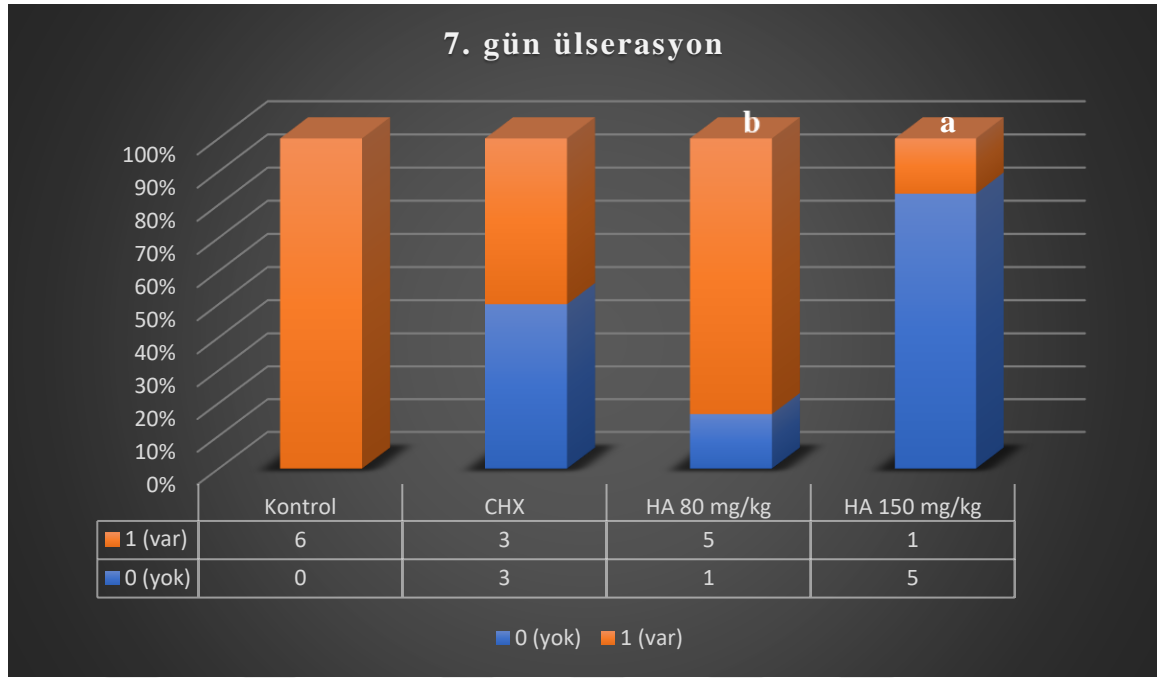
**Tablo 4.4:** 7. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Toplam
			K	CHX <sup>b</sup>	HA80	HA150 <sup>a</sup>	
7. gün ülserasyon	,00	S	0	3	1	5	9
		%	0,0%	50,0%	16,7%	83,3%	37,5%
	1,00	S	6	3	5	1	15
		%	100,0%	50,0%	83,3%	16,7%	62,5%
Toplam		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=9,85$        $p=0,016$        $p < 0,05$  anlamlı

*a= HA150 ile diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*

*b= CHX ile K ve HA80 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*



**Şekil 4.4:** 7. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

*a= HA150 ile diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*

*b= CHX ile K ve HA80 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*

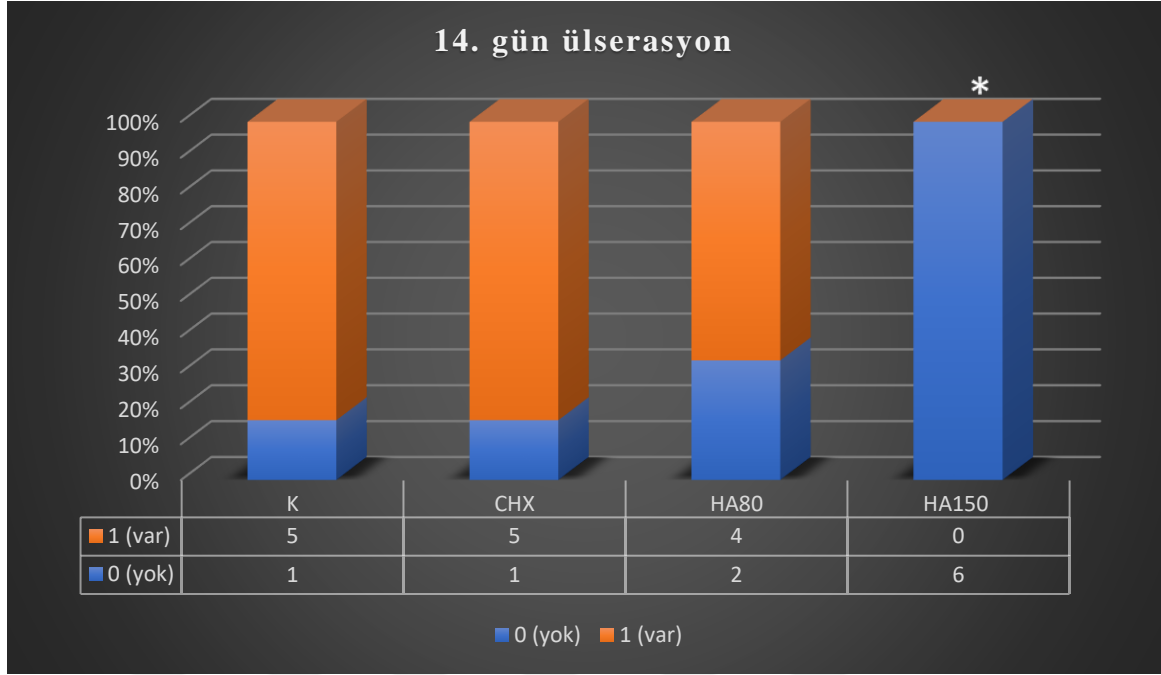
14. günde ülserasyon değerlerine bakıldığında HA150 ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p < 0,05$ ), K, CHX ve HA80 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.5) (Şekil 4.5).

**Tablo 4.5:** 14. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Toplam
			K	CHX	HA80	HA150	
14. gün ülserasyon	,00	S	1	1	2	6	10
		%	16,7%	16,7%	33,3%	100,0%*	41,7%
	1,00	S	5	5	4	0	14
		%	83,3%	83,3%	66,7%	0,0%	58,3%
Toplam			S	6	6	6	6
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=11,36$      $p = 0,014$      $p < 0,05$  anlamlı

\*= HA150 ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı



**Şekil 4.5:** 14. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

\*= HA150 ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

21. güne ait ülserasyon değerleri karşılaştırıldığında HA150 ile K, HA150 ile CHX, HA 80 ile K, HA80 ile CHX arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Ancak HA80 ile HA150 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6) (Şekil 4.6).

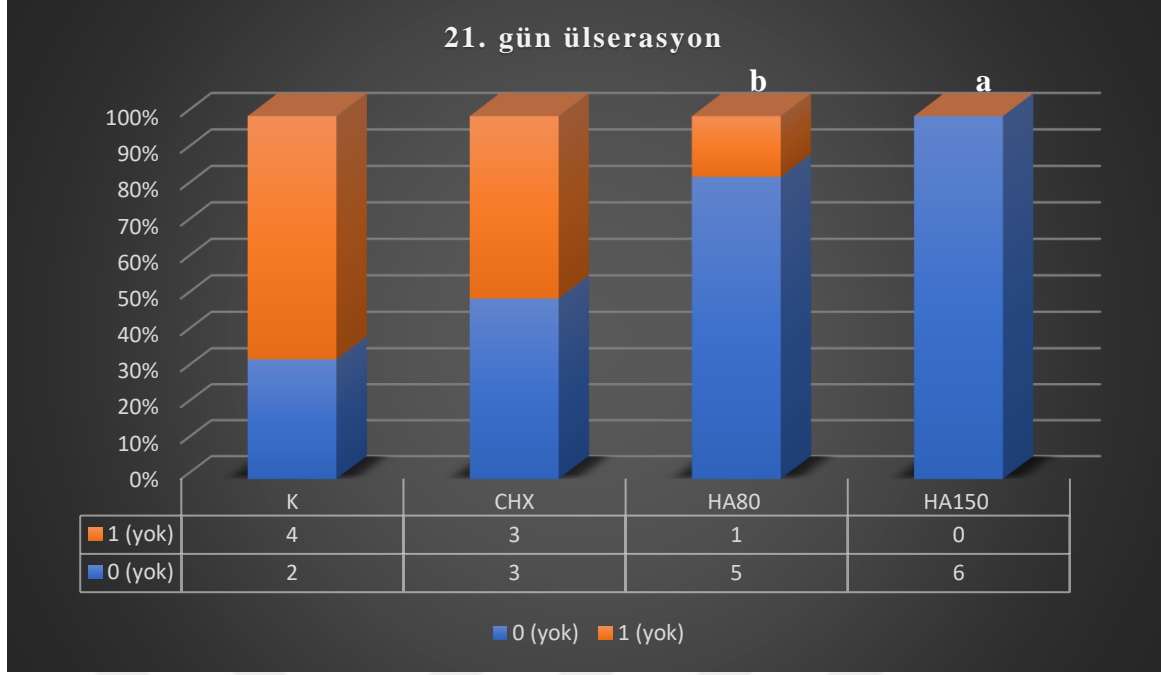
**Tablo 4.6:** 21. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Toplam
			K	CHX	HA80 <sup>b</sup>	HA150 <sup>a</sup>	
21. gün ülserasyon	,00	S	2	3	5	6	16
		%	33,3%	50,0%	83,3%	100,0%	66,7%
	1,00	S	4	3	1	0	8
		%	67,7%	50,0%	16,7%	0,0%	33,3%
Toplam		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=14,14$   $p=0,002$   $p < 0,05$  anlamlı

*a=HA150 grubu ile CHX ve K grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*b=HA80 grubu ile CHX ve K grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*



**Şekil 4.6:** 21. günde ülserasyonun gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

*a=HA150 grubu ile CHX ve K grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*  
*b=HA80 grubu ile CHX ve K grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

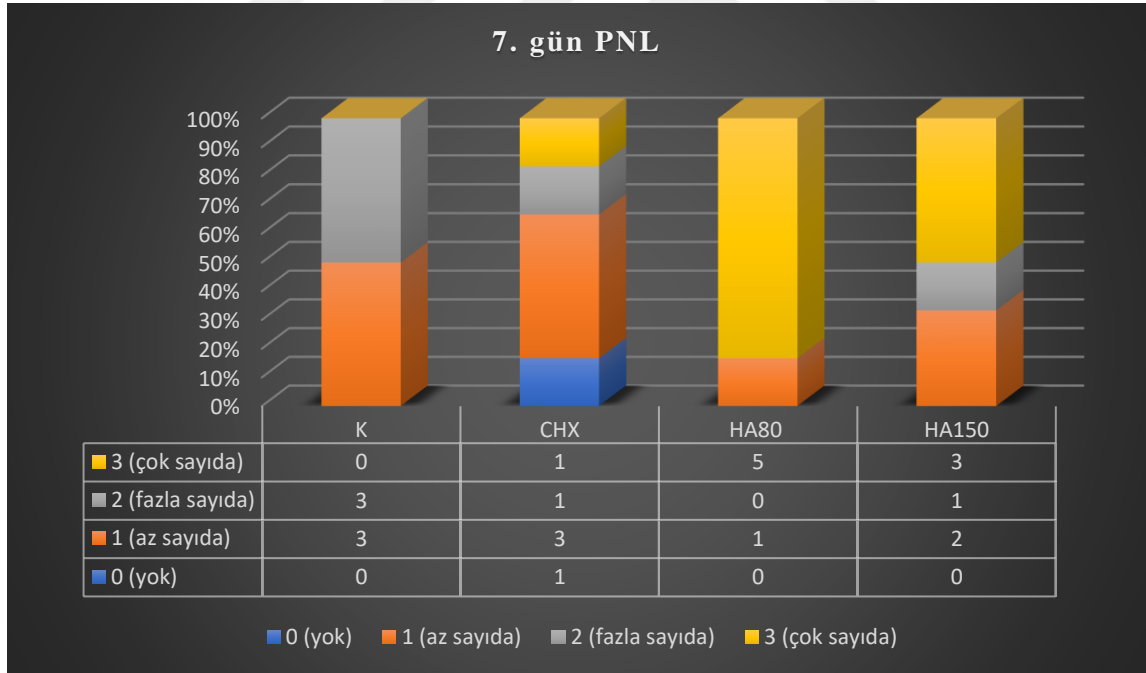
### PNL

7.,14. ve 21. günlere ait PNL değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7, 4.8, 4.9) (Şekil 4.7, 4.8, 4.9).

**Tablo 4.7:** 7. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
7. gün PNL	,00	S	0	1	0	0	1
		%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	4,2%
	1,00	S	3	3	1	2	9
		%	50,0%	50,0%	16,7%	33,3%	37,5%
	2,00	S	3	1	0	1	5
		%	50,0%	16,7%	0,0%	16,7%	20,8%
3,00	S	0	1	5	3	9	
	%	0,0%	16,7%	83,3%	50,0%	37,5%	
Total		S	6	6	6	6	24
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=13,06$   $p=0,080$   $p>0,05$  anlamsız

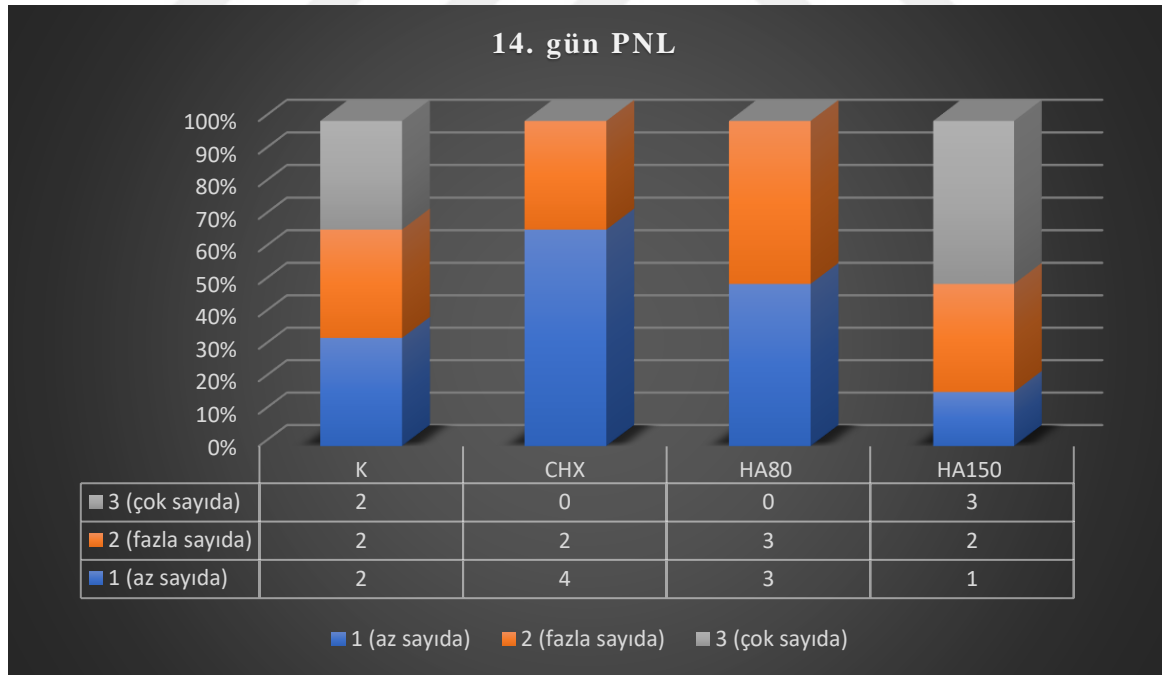


**Şekil 4.7:** 7. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.8:** 14. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total	
			K	CHX	HA80	HA150		
14. gün PNL	1,00	S	2	4	3	1	10	
		%	33,3%	66,7%	50,0%	16,7%	41,7%	
	2,00	S	2	2	3	2	9	
		%	33,3%	33,3%	50,0%	33,3%	37,5%	
	3,00	S	2	0	0	3	5	
		%	33,3%	0,0%	0,0%	50,0%	20,8%	
Total			S	6	6	6	6	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=6,85$        $p=0,375$        $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 4.8:** 14. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

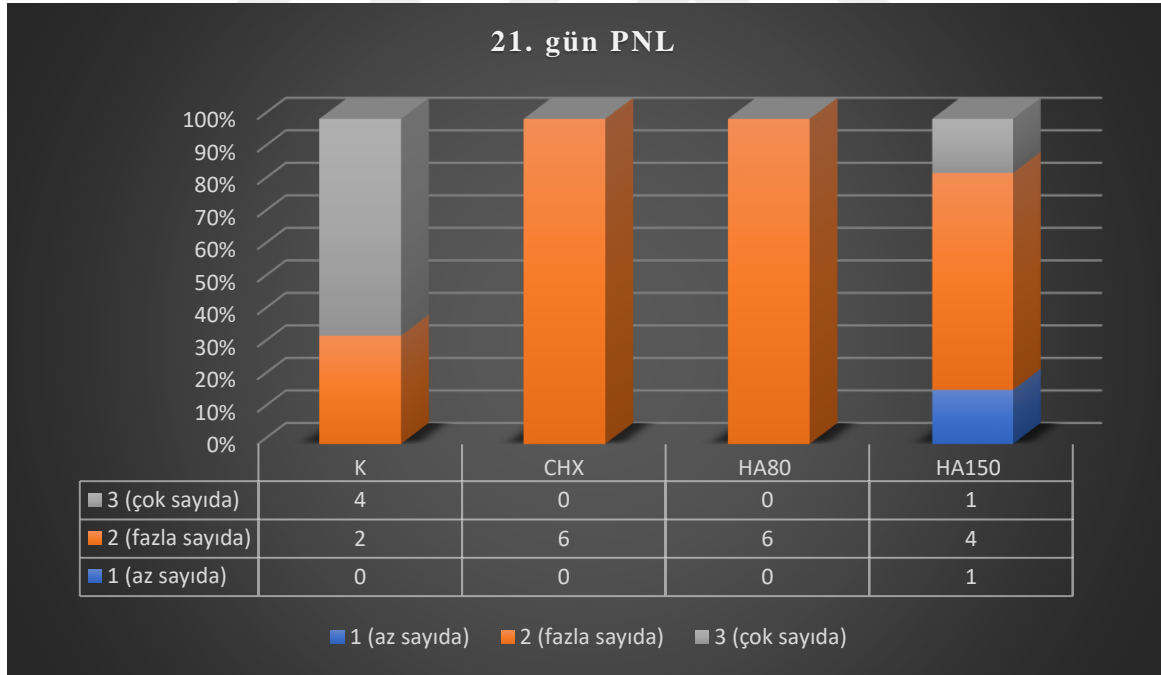
**Tablo 4.9:** 21. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
21. gün PNL	1,00	S	0	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	4,2%
	2,00	S	2	6	6	4	18
		%	33,3%	100,0%	100,0%	66,7%	75,0%
	3,00	S	4	0	0	1	5
		%	66,7%	0,0%	0,0%	16,7%	20,8%
Total		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=10,58$

$p=0,178$

$p>0,05$  anlamsız

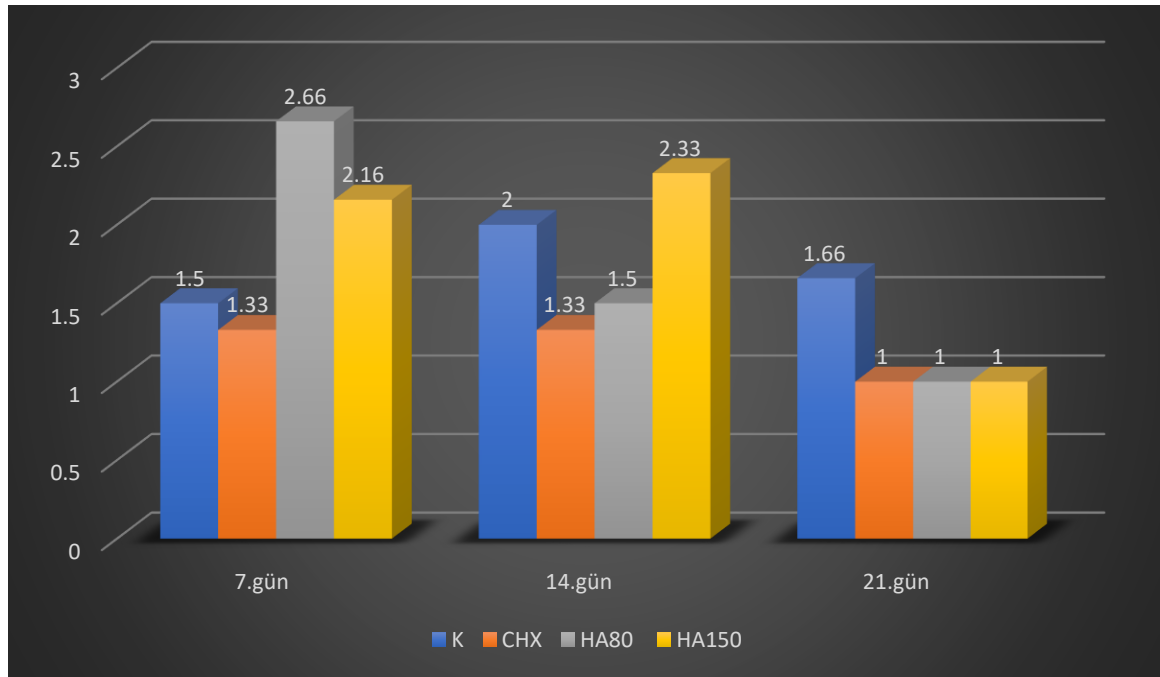


**Şekil 4.9:** 21. günde PNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

Şiddet skorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında ise 7.,14. ve 21. günlerde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10) (Şekil 4.10).

**Tablo 4.10:** PNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Max	Sonuç
7. gün PNL	K	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	KW=7,19 p=0,066
	CHX	6	1,33	1,03	1,00	,00	3,00	
	HA80	6	2,66	,81	3,00	1,00	3,00	
	HA150	6	2,16	,98	2,50	1,00	3,00	
14. gün PNL	K	6	2,00	,89	2,00	1,00	3,00	KW=5,80 p=0,121
	CHX	6	1,33	,51	1,00	1,00	2,00	
	HA80	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	
	HA150	6	2,33	,81	2,50	1,00	3,00	
21. gün PNL	K	6	1,66	,51	2,00	1,00	2,00	KW=9,02 p=0,052
	CHX	6	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	
	HA80	6	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	
	HA150	6	1,00	,63	1,00	,00	2,00	



**Şekil 4.10:** PNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının grafik üzerinde gösterilmesi



## MNL

7.,14. ve 21. günlere ait MNL değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11, 4.12, 4.13) (Şekil 4.11, 4.12, 4.13).

**Tablo 4.11:** 7. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
7. gün MNL	1,00	S	3	2	1	1	7
		%	50,0%	33,3%	16,7%	16,7%	29,2%
	2,00	S	3	2	0	2	7
		%	50,0%	33,3%	0,0%	33,3%	29,2%
	3,00	S	0	2	5	3	10
		%	0,0%	33,3%	83,3%	50,0%	41,7%
Total		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=9,51$   $p=0,128$   $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 4.11:** 7. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.12:** 14. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
14. gün MNL	1,00	S	3	3	3	1	10
		%	50,0%	50,0%	50,0%	16,7%	41,7%
	2,00	S	3	2	3	2	10
		%	50,0%	33,3%	50,0%	33,3%	41,7%
	3,00	S	0	1	0	3	4
		%	0,0%	16,7%	0,0%	50,0%	16,7%
Total		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=6,05$        $p=0,395$        $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 12:** 14. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.13:** 21 günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total	
			K	CHX	HA80	HA150		
21. gün MNL	1,00	S	3	6	6	5	20	
		%	50,0%	100,0%	100,0%	83,3%	83,3%	
	2,00	S	3	0	0	1	4	
		%	50,0%	0,0%	0,0%	16,7%	16,7%	
Total			S	6	6	6	6	24
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=5,38$        $p=0,145$        $p>0,05$  anlamsız

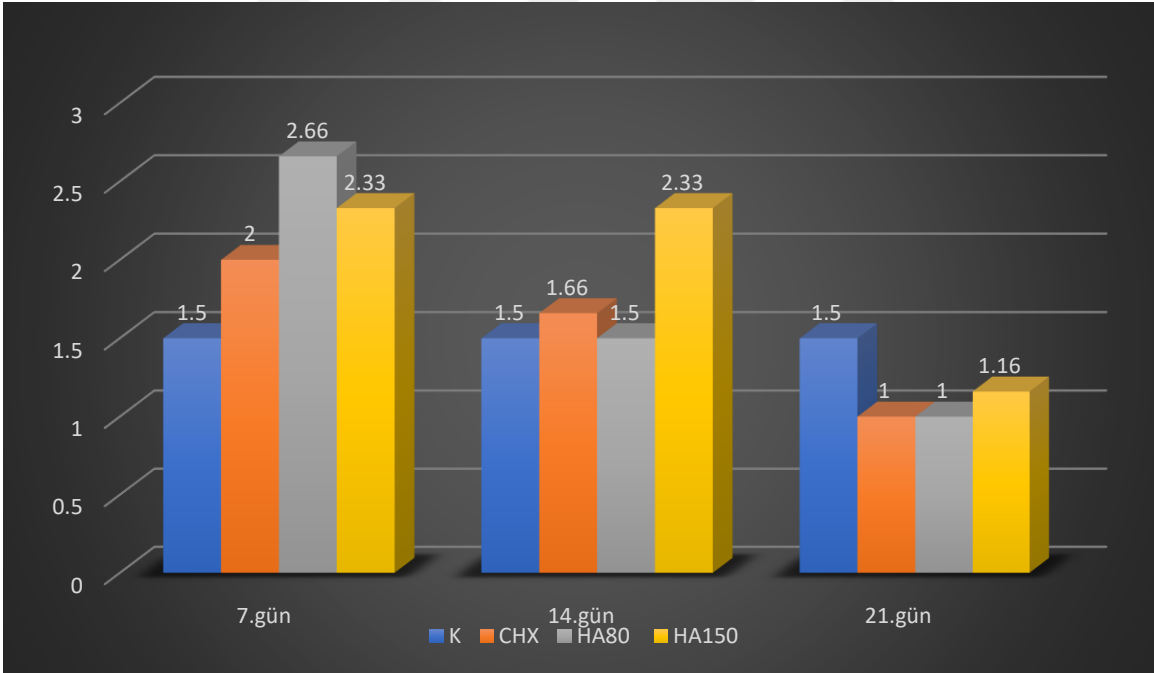


**Şekil 4.13:** 21. günde MNL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

Şiddet skorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında ise 7.,14. ve 21. günlerde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.14) (Şekil 4.14).

**Tablo 4.14:** MNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Max	Sonuç
7.gün MNL	K	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	KW=6,55 p=0,088
	CHX	6	2,00	,89	2,00	1,00	3,00	
	HA80	6	2,66	,81	3,00	1,00	3,00	
	HA150	6	2,33	,81	2,50	1,00	3,00	
14.gün MNL	K	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	KW=5,51 p=0,211
	CHX	6	1,66	,81	1,50	1,00	3,00	
	HA80	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	
	HA150	6	2,33	,81	2,50	1,00	3,00	
21.gün MNL	K	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	KW=6,90 p=0,075
	CHX	6	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	
	HA80	6	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	
	HA150	6	1,16	,40	1,00	1,00	2,00	



**Şekil 4.14:** MNL değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının grafik üzerinde gösterilmesi

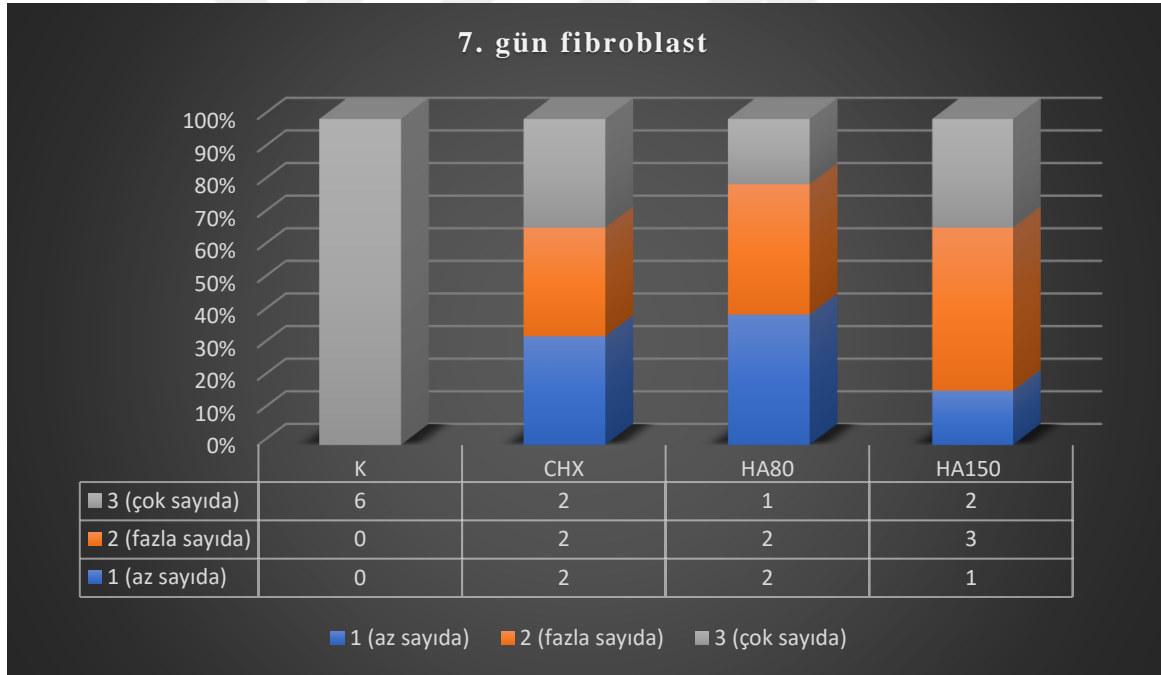
### Fibroblast

7.,14. ve 21. günlere ait fibroblast değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.15, 4.16, 4.17) (Şekil 4.15, 4.16, 4.17).

**Tablo 4.15:** 7. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
7. gün fibroblast	1,00	S	0	2	2	1	5
		%	0,0%	33,3%	33,3%	16,7%	20,8%
	2,00	S	0	2	3	3	8
		%	0,0%	33,3%	50,0%	50,0%	33,3%
	3,00	S	6	2	1	2	11
		%	100,0%	33,3%	16,7%	33,3%	45,8%
Total			S	6	6	6	6
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=9,74$   $p=0,106$   $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 4.15:** 7. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

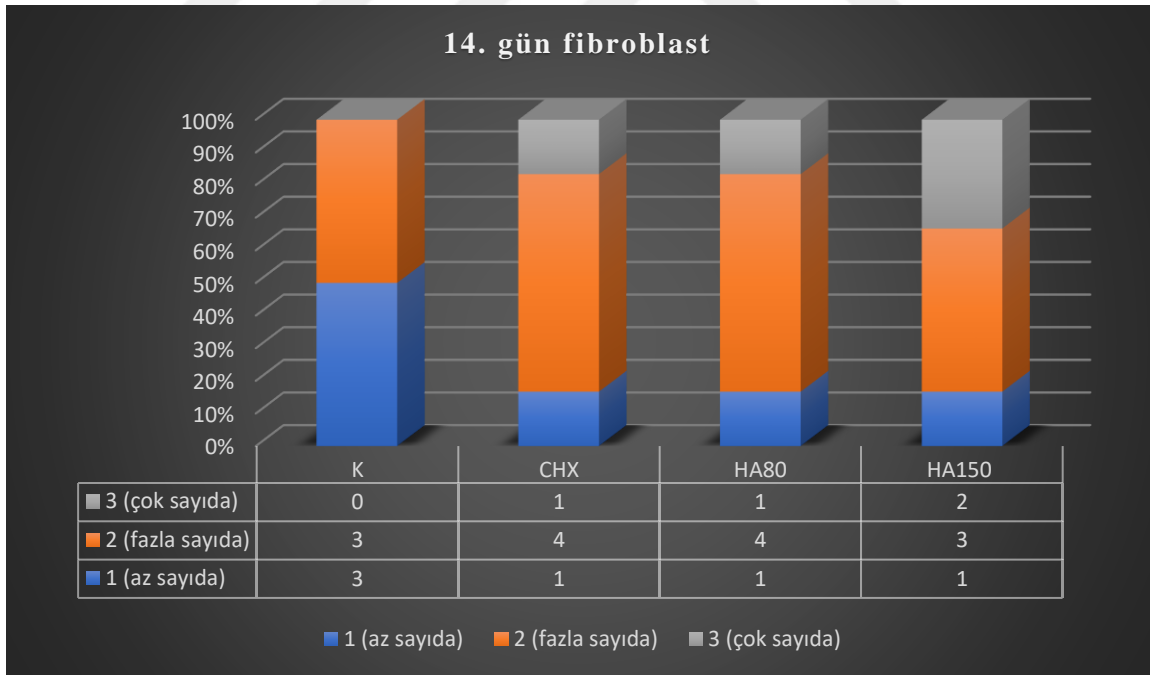
**Tablo 4.16:** 14. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
14. gün fibroblast	1,0	S	3	1	1	1	6
		%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	25,0%
	2,0	S	3	4	4	3	14
		%	50,0%	66,7%	66,7%	50,0%	58,3%
	3,0	S	0	1	1	2	4
		%	0,0%	16,7%	16,7%	33,3%	16,7%
Total			S	6	6	6	6
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$\chi^2=4,03$

$p=0,754$

$p>0,05$  anlamsız

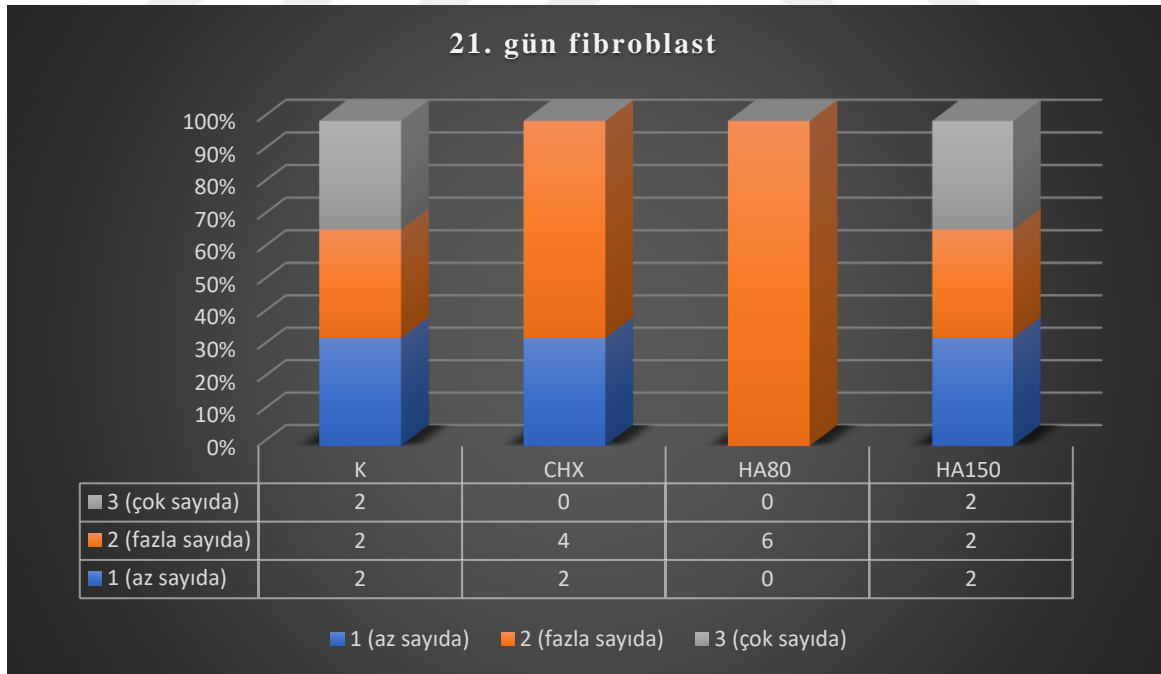


**Şekil 4.16:** 14. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.17:** 21. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total	
			K	CHX	HA80	HA150		
21. gün fibroblast	1,00	S	2	2	0	2	6	
		%	33,3%	33,3%	0,0%	33,3%	25,0%	
	2,00	S	2	4	6	2	14	
		%	33,3%	66,7%	100,0%	33,3%	58,3%	
	3,00	S	2	0	0	2	4	
		%	33,3%	0,0%	0,0%	33,3%	16,7%	
Total			S	6	6	6	6	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=8,40$   $p=0,126$   $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 4.17:** 21. günde fibroblast değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

Şiddet skorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında ise 7. günde K grubu ile HA80 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), 14. ve 21. günlerde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.18) (Şekil 4.18).

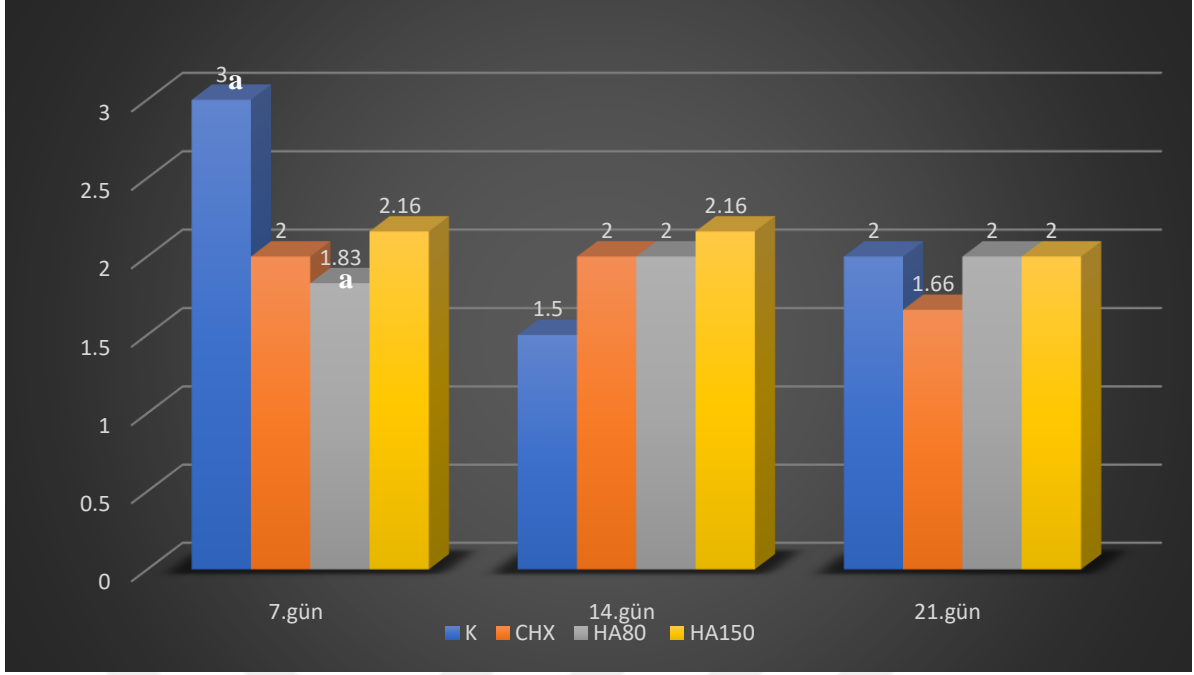
**Tablo 4.18:** Fibroblast değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Max	Sonuç
7.gün fibroblast	K	6	3,00	,00	3,00	3,00	3,00	KW=8,37 p=0,037*
	CHX	6	2,00	,89	2,00	1,00	3,00	
	HA80	6	1,83 <sup>a</sup>	,75	2,00	1,00	3,00	
	HA150	6	2,16	,75	2,00	1,00	3,00	
14.gün fibroblast	K	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	KW=3,80 p=0,321
	CHX	6	2,00	,63	2,00	1,00	3,00	
	HA80	6	2,00	,63	2,00	1,00	3,00	
	HA150	6	2,16	,75	2,00	1,00	3,00	
21.gün fibroblast	K	6	2,00	0,89	2,00	2,00	3,00	KW=1,12 p=0,771
	CHX	6	1,66	,51	2,00	1,00	2,00	
	HA80	6	2,00	,00	2,00	2,00	2,00	
	HA150	6	2,00	,89	2,00	1,00	3,00	

\* $p<0,05$  anlamlı

*a=HA80 grubu ile K grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*





**Şekil 4.18:** Fibroblast değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

*a=HA80 grubu ile K grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

### Vaskülarizasyon

7. günde gruplara ilişkin vaskülarizasyon değerleri karşılaştırıldığında K ile CHX ve HA80 arasındaki ve HA150 ile CHX ve HA80 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.19) (Şekil 4.19).

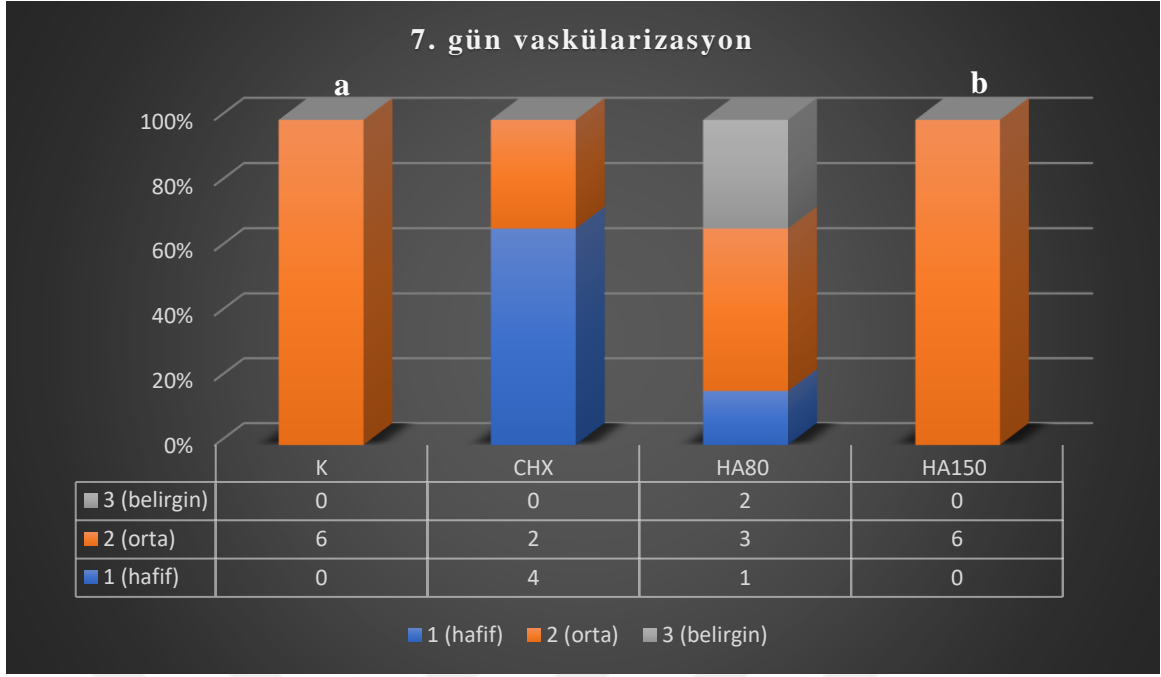
**Tablo 4.19:** 7. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
7. gün vaskülarizasyon	1,00	S	0	4	1	0	5
		%	0,0% <sup>a</sup>	66,7%	16,7%	0,0% <sup>b</sup>	20,8%
	2,00	S	6	2	3	6	17
		%	100,0%	33,3%	50,0%	100,0%	70,8%
	3,00	S	0	0	2	0	2
		%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	8,3%
Total		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=12,18$   $p=0,007$   $p<0,05$  anlamlı

*a= K grubu ile CHX ve HA80 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*b=HA150 grubu ile CHX ve HA80 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*



**Şekil 4.19:** 7. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

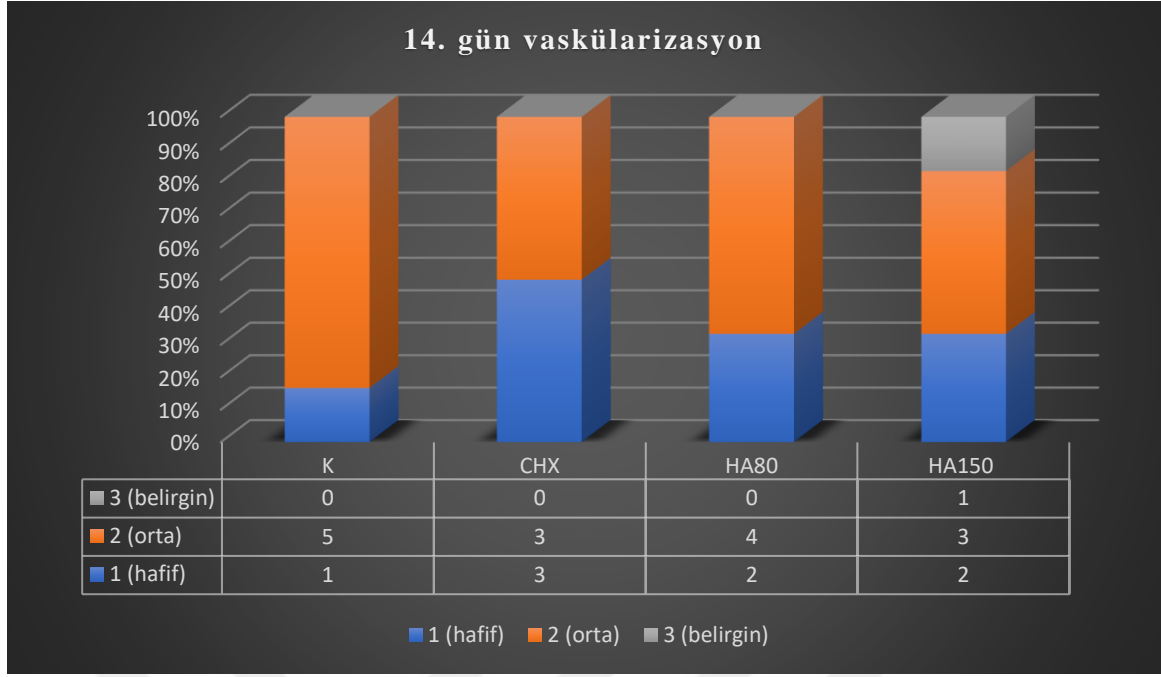
*a= K grubu ile CHX ve HA80 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*  
*b=HA150 grubu ile CHX ve HA80 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

14. ve 21. günlerdeki vaskülarizasyon değerlerine ilişkin fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.20, 4.21) (Şekil 4.20, 4.21).

**Tablo 4.20:** 14. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
14. gün vaskülarizasyon	1,00	S	1	3	2	2	8
		%	16,7%	50,0%	33,3%	33,3%	33,3%
	2,00	S	5	3	4	3	15
		%	83,3%	50,0%	66,7%	50,0%	62,5%
	3,00	S	0	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	4,2%
Total		S	6	6	6	6	6
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=4,61$   $p=0,792$   $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 4.20:** 14. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

**Tablo 4.21:** 21. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

			Gruplar				Total
			K	CHX	HA80	HA150	
21. gün vaskülarizasyon	1,00	S	5	4	2	2	13
		%	83,3%	66,7%	33,3%	33,3%	54,2%
	2,00	S	1	2	4	4	11
		%	16,7%	33,3%	66,7%	66,7%	45,8%
Total			S	6	6	6	6
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2=4,30$      $p=0,300$      $p>0,05$  anlamsız



**Şekil 4.21:** 21. günde vaskülarizasyon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

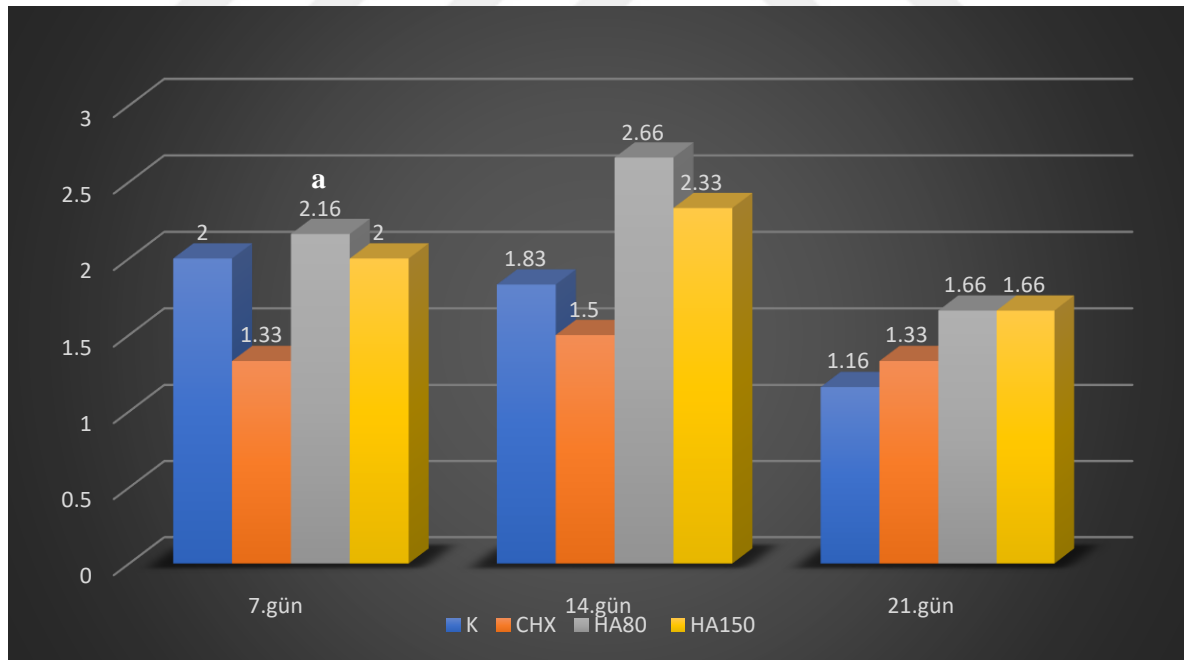
Şiddet skorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında 7. günde CHX ile HA80 arasındaki vaskülarizasyon değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p < 0,05$ ), diğer gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanılmadı ( $p > 0,05$ ). 14. ve 21. güne ait vaskülarizasyon değerlerine ilişkin gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.22) (Şekil 4.22).

**Tablo 4.22:** Vaskülarizasyon değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Max	Sonuç
7. gün vaskülarizasyon	K	6	2,00	,00	2,00	2,00	2,00	KW=8,78 p=0,032*
	CHX	6	1,33	,51	1,00	1,00	2,00	
	HA80	6	2,16 <sup>a</sup>	,75	2,00	1,00	3,00	
	HA150	6	2,00	,00	2,00	2,00	2,00	
14. gün vaskülarizasyon	K	6	1,83	,40	2,00	1,00	2,00	KW=1,44 p=0,695
	CHX	6	1,50	,54	1,50	1,00	2,00	
	HA80	6	1,66	,51	2,00	1,00	2,00	
	HA150	6	1,83	,75	2,00	1,00	3,00	
21. gün vaskülarizasyon	K	6	1,16	,40	1,00	1,00	2,00	KW=4,34 p=0,227
	CHX	6	1,33	,51	1,00	1,00	2,00	
	HA80	6	1,66	,51	2,00	1,00	2,00	
	HA150	6	1,66	,51	2,00	1,00	2,00	

\*p<0,05 anlamlı

*a= HA80 grubu ile CHX grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*



**Şekil 4.22:** Vaskülarizasyon değerlerinin gruplara ait şiddet skorlarının karşılaştırılmasının grafik üzerinde gösterilmesi

*a= HA80 grubu ile CHX grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*

### 4.3. Yara Yüzey Alanı Bulguları

#### 4.3.1. Yara Yüzey Alanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

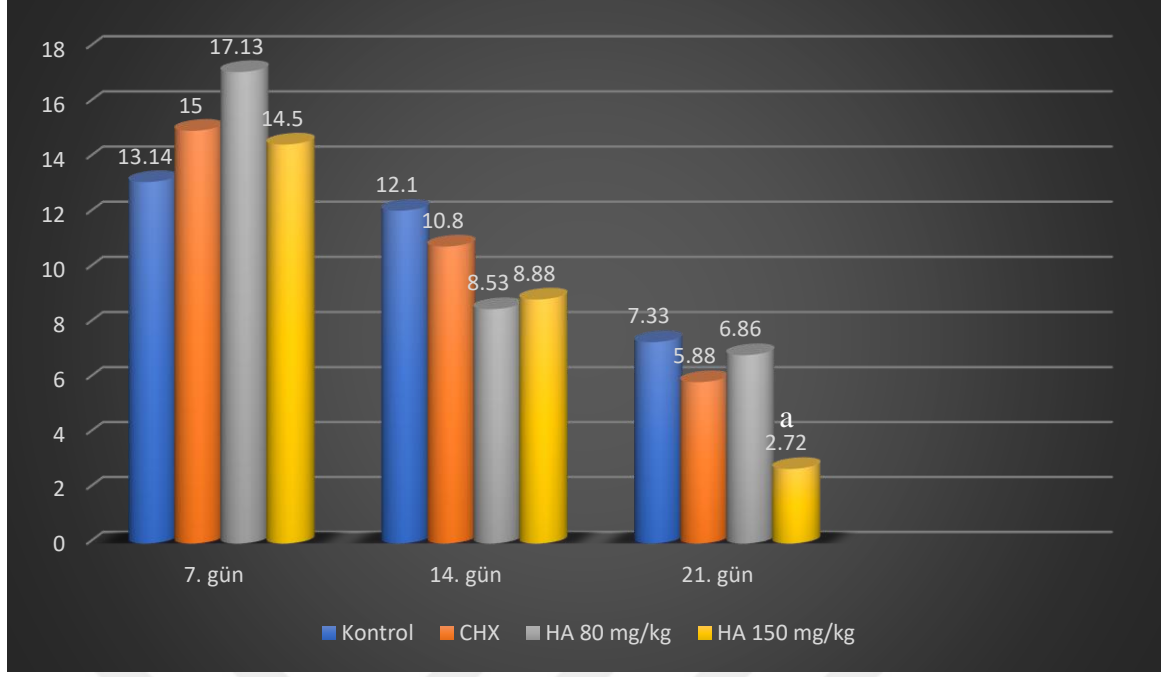
Gruplara ilişkin yara yüzey alanları karşılaştırıldığında 7. ve 14. günlerde yara yüzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). 21. güne ilişkin alan ölçümleri karşılaştırıldığında HA150 ile K, HA150 ile CHX, HA150 ile HA80 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer gruplar arasındaki ölçümler arasındaki fark anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.23) (Şekil 4.23).

**Tablo 4.23:** Gruplar arası yara yüzey alanı ölçümlerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama Alan	Std. Sapma	Sonuç
7. gün	K	6	13,14	2,64	F=0,95 P=0,432
	CHX	6	15,00	6,13	
	HA80	6	17,13	3,16	
	HA150	6	14,56	7,21	
14.gün	K	6	12,10	5,10	F=1,13 P=0,358
	CHX	6	10,80	4,93	
	HA80	6	8,53	3,55	
	HA150	6	8,88	5,62	
21.gün	K	6	7,33	3,05	F=3,50 P=0,035*
	CHX	6	5,88	1,96	
	HA80	6	6,86	3,03	
	HA150	6	2,70 <sup>a</sup>	2,72	

\* $p<0,05$  anlamlı

*a=HA150 grubu ile K, CHX ve HA80 grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*



**Şekil 4.23:** Gruplara ait yara yüzey alanı ölçümlerinin grafik üzerinde gösterilmesi  
*a=HA150 grubu ile K, CHX ve HA80 grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı*

#### 4.3.2. Yara Yüzey Alanlarının Gruplar İçi Karşılaştırılması

K grubunda 7.,14. ve 21. günlerdeki alan ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ). CHX grubunda 7. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), 7. ile 14. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark ve 14. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). HA80 grubunda 7. ile 14. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark ve 7. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), 14. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). HA150 grubunda 7. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), 7. ile 14. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark ve 14. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.24) (Şekil 4.24).

**Tablo 4.24:** Grupların kendi içindeki yara yüzey alanı ölçümlerinin karşılaştırılması

Gruplar		Ortalama alan	Std. Sapma	Sonuç
K	7. Gün	13,14	2,64	F=3,27 P=0,058
	14. Gün	12,10	5,10	
	21. Gün	7,33	3,05	
CHX	7. Gün	15,00 <sup>a</sup>	6,13	F=4,24 P=0,046*
	14. Gün	10,80	4,93	
	21. Gün	5,88 <sup>a</sup>	1,96	
HA80	7. Gün	17,13 <sup>b c</sup>	3,16	F=33,16 P=0,001*
	14. Gün	8,53 <sup>b</sup>	3,55	
	21. Gün	6,86 <sup>c</sup>	3,03	
HA150	7. Gün	14,56 <sup>d</sup>	7,21	F=9,27 P=0,005*
	14. Gün	8,88	5,62	
	21. Gün	2,70 <sup>d</sup>	2,72	

\*P<0,05 anlamlı

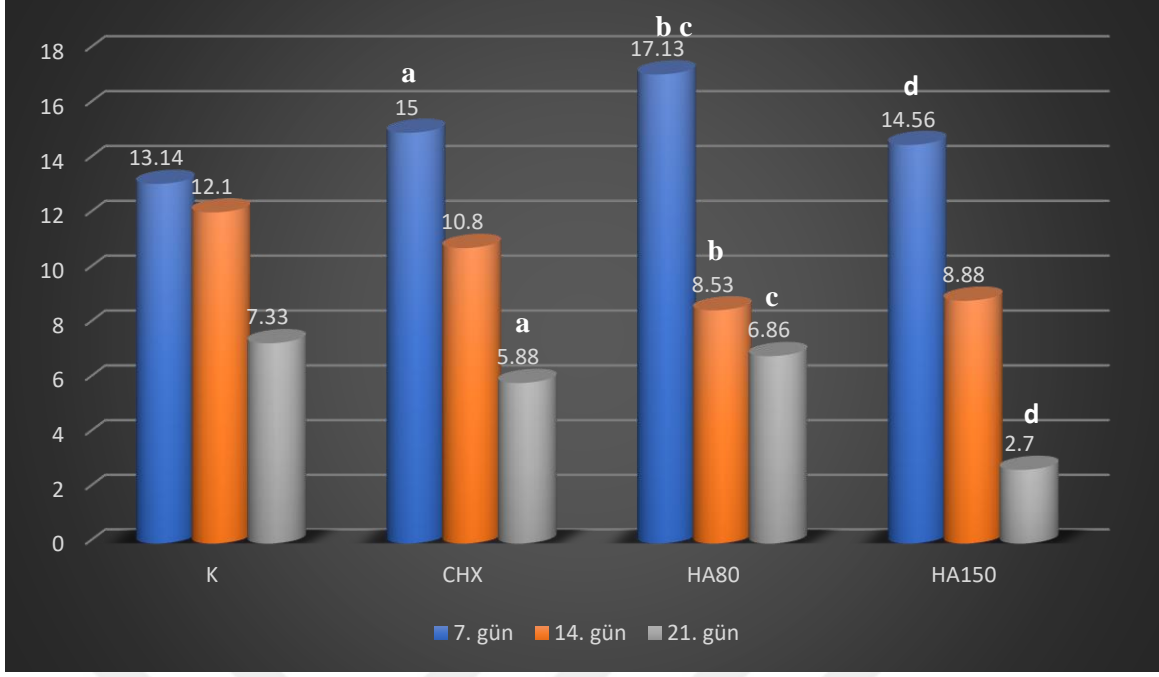
*a=CHX grubunda 7. ile 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*b=HA80 grubunda 7. ile 14. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*c= HA80 grubunda 7. ile 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*d= HA150 grubunda 7. ile 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*





**Şekil 4.24:** Grupların kendi içindeki yara yüzey alanı ölçümlerinin grafik üzerinde gösterilmesi

*a=CHX grubunda 7. ile 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*b=HA80 grubunda 7. ile 14. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*c= HA80 grubunda 7. ile 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

*d= HA150 grubunda 7. ile 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı*

## 5.TARTIŞMA

Yara tedavisinin konusu; insanlığın var oluşundan bu yana güncelliğini korumakta ve üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir[109]. Yara iyileşmesi birçok değişken faktörü içerisinde barındıran kompleks bir süreçtir. Dokunun hasarının meydana gelmesi ile başlayan bu süreç; pıhtı oluşumu, enflamatuvar hücrelerin bölgeye göçü, granülasyon dokusunun oluşumu, anjiyogenezis, yara kontraksiyonu ve dokuların yeniden şekillenmesi gibi bir çok basamağı içerir[110-112]. Cerrahi sonrasında yara iyileşmesini etkileyecek birçok çevresel faktörü barındıran ağız boşluğunda normal iyileşme süreci; heterojen ağız florası, yiyeceklerin meydana getirdiği travmalar, operasyon sonrasında mekanik temizliğin zorlaşmasına bağlı olarak artan dental plak gibi faktörler sebebiyle bozulabilmektedir.

Bakteriler yara iyileşmesi üzerine enzim ve toksin üretimi yoluyla olumsuz olarak etki etmektedir[110]. Bakteriler tarafından salınan proteazlar hücre proliferasyonunda rol alan büyüme faktörlerinin yıkımına yol açmakla beraber sitotoksik enzim ve serbest radikallerin

üretimini arttırarak epitel hasarına sebep olur[113]. Epitelyal hücre migrasyonunu engelleyen bakteri ürünleri epitelizasyonu etkilemekte ve böylece yara iyileşmesinin inflamatuvar evresinin uzamasına sebep olmaktadır[114].

Dişetin ve alveolar mukozanın anatomik, travmatik ya da gelişimsel deformitelerini düzeltmek amacıyla uygulanan cerrahi işlemler periodontal plastik cerrahi olarak tanımlanmaktadır[115]. Periodontal plastik cerrahi işlemleri takiben oluşturulan yaraların sütür materyali ile kapatılamayacak kadar geniş olduğu durumlarda sekonder yara iyileşmesi gerçekleşmektedir. Yara kenarlarının karşı karşıya getirildiği, yani primer olarak iyileşen yaralar ile karşılaştırıldığında sekonder yara iyileşmesi daha yavaş seyretmektedir ve kontaminasyon riski daha fazla olmaktadır[116]. Bu sebeple periodontal plastik cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin klinik sonuçlarını geliştirmek, hasta konforunu arttırmak ve iyileşme sürecini kısaltıp sağlıklı bir doku oluşumunu sağlamak amacıyla bazı terapötik ajanlardan yararlanılabilir.

Periodontal plastik cerrahi sonrasında meydana gelen yaraların antimikrobiyal kontrolünde en yaygın olarak kullanılan antiplak ajan klorheksidindir. Klorheksidin günümüzde antiplak ajanlar arasında altın standart olarak nitelendirilmektedir [117]. Klorheksidin bakteriyel hücre zarlarına kuvvetlice bağlanır, geçirgenliği arttırır ve sızıntıyı başlatır ve / veya bakteriyel hücre ölümüne yol açan hücre içi bileşenleri çöktürür. Ne yazık ki, klorheksidin toksik nitelikleri sadece bakterilere etki etmez aynı zamanda farklı memeli hücrelerine de zararlı olabilir. Yapılan in-vitro çalışmalarda klorheksidin konsantrasyonuna ve zamana bağlı bir şekilde fibroblastları ve keratinosit hücre proliferasyonunu etkilediği rapor edilmiştir[118-121]. Bazı konsantrasyonlarda klorheksidin, insan oral epitel hücreleri, dişeti fibroblastları, kırmızı kan hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar için sitotoksik olabilir. Ayrıca klorheksidin, fibroblastların normal fonksiyonunu olumsuz yönde etkilerken, fibroblastların kollajen lifleri ile etkileşimini inhibe ederek yara büzülmesini bozabilir [121]. Basetti ve Kallenberger'in[122] yaptığı çalışmada ratlarda ağız içi mukozanın klorheksidin ile çalkalanması sonucunda yara iyileşmesinde gecikme olduğu bildirilmiştir. Ancak Kozlovsky ve arkadaşları[123] yaptıkları çalışmada klorheksidin iyileşmeyi geciktirmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca klorheksidin klinik olarak ağız, dil ve dişler üzerinde renkleşme, yüzeyi pürüzlü diş dolguları ve pürüzlü diş yüzeyleri üzerinde boyanma, tat alma duyusunda değişiklikler, içeriğindeki alkol sebebiyle kötü tat, yanma ve ağrıya sebep olabilmesi gibi yan etkilerinden de söz edilmektedir[124]. Tüm

bu bilgiler doğrultusunda klorheksidine alternatif olabileceği düşüncesiyle hümik asiti çalışmamızda kullandık.

Günümüzde çeşitli hastalıkların tanılarının konulması, patogenezinin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerinin irdelenmesi için yapılan araştırmalarda deneysel hayvan modellerinin kullanımı yaygındır. Hayvan modellerinin kullanım avantajları; anlamlı istatistiksel değerlendirme yapmaya izin verecek sayıda örnekte çalışılabilmesi, çalışmanın çok daha kısa sürede tamamlanabilmesi, çevresel faktörlerin etkilerini belirlemek için kontrollerin kullanılabilmesi şeklinde sıralanabilir[125]. Deneysel hayvan modelleri oluşturulurken rat, tavşan, fare gibi kemirgen hayvanlar sıklıkla tercih edilmektedir. Çalışmamızda yeterli sayıda deney hayvanı temin edilebilmesi, yetiştirilme, barınma ve beslenmelerinin kolay, ucuz olması, diğer deneklere göre daha dayanıklı olmaları nedeniyle ratlar tercih edilmiştir. Pek çok araştırmacı da, deney modeli olarak ratların oral dokularını kullanmışlardır[126-129].

Ratların palatal mukozası üzerine oluşturulacak eksizyonel yara defektinin boyutu hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. Zhu ve ark.[130], Çalışır ve ark.[131], Fırat ve ark.[132] ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 3 mm çapında defekt oluşturmuşlardır. Mariano ve ark. [133] ise ratlarda oluşturdukları 4mm çapındaki defekt üzerinde çalışmışlardır. Kozlovosky ve ark.[134], Maeda ve ark.[135] ratlarda 5 mm çapında defekt oluştururken, Kang ve ark.[136] ise ratlarda 6 mm çapında defekt oluşturmuşlardır. Biz çalışmamızda ratların palatal mukozası üzerinde 5 mm çapında eksizyonel yara defekti oluşturduk.

Yara iyileşme süreci histopatolojik olarak değerlendirilirken biyopsi alınacak günler konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Köşger ve ark.[137] *Arnebia densiflora*'nın rat palatal mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelerken 4, 7, 14 ve 21. günlerde; Suragimath ve ark.nın.[138] ise eksizyonel palatal yara iyileşmesini değerlendirmek için 3, 7, 14 ve 21. günlerde biyopsi aldığı tespit edildi. Durmaz ve ark.[139] ratlarda dorsa-lateral bölgede oluşturdukları yaradan 7. ve 10. günde örnek aldığı görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda araştırmacılar 4. günden itibaren 21 günlük sürenin ratlarda yara iyileşmesi ve anjiyogenezi gözlemlemek için yeterli bir süre olduğunu bildirdi[20, 40, 140-142]. Bizim çalışmamızda da iyileşmeyi değerlendirmek için ratlar 7., 14. ve 21. günde kurban edildi.

Çoğunlukla linyit, turba, toprak ve suda bulunan hümik maddeler, antiviral, antibakteriyel, antitoksik, antiülserojenik, antiartritik, antialerjik, immünomodülatör ve antiinflamatuvar

özelliklere sahiptir[143]. Hüyük asitler doğada bulunan en yaygın organik karbon formları olup, lökositlerin aktive ettiği IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  salınımını inhibe ederek güçlü anti-enflamatuvar etki gösterirler[77, 144]. Hüyük asidin insan umblikal ven endotelial hücrelerinden kültüre edilen lipopolisakkarit aracılı adezyon moleküllerini (ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin) önemli oranda azalttığı gösterilmiştir[145]. Bu, hüyük asidin enflamatuvar süreçteki olası etkilerini açıklayan yollardan bir tanesi olabilir. HIV’li bireylerin (Human Immunodeficiency Virus) 2 hafta boyunca günlük 2,4,6 ve 8 gram oksihumat ile tedavi edildiği bir çalışmada, bu süre sonunda herhangi bir toksisite belirtisine rastlanmamış ve plasebo grubuyla kıyaslandığında kilo kazancı elde edilmiştir [146].

Yapılan bir diğer çalışmada, potasyum humatın TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 üretimi üzerindeki etkileri 40 $\mu$ g/ml konsantrasyonda elde edilmiştir. Bu konsantrasyonda mononükleer lökositlerin (MNL) stimüle ettiği fitohemaglutinin(PHA) tarafından oluşturulan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 salınımını önemli derecede inhibe ettiği gösterilmiştir. Hüyük asidin komplemanın klasik ve alternatif yollarının aktivasyonu üzerindeki etkisi 10-60 $\mu$ g/ml konsantrasyonda görülmektedir. Maksimum etki 40-60 $\mu$ g/ml konsantrasyonda elde edilmiştir[144].

Ratlarda linyitten elde edilen humatın (leonardit) günlük 61 mg/kg 6 gün boyunca oral yolla kullanımının kontakt hipersensitivitesini baskıladığı gözlenmiştir. Ayrıca 1 ay boyunca 1000 mg/kg leonardit humatın oral yolla kullanımı sonucunda ratlarda herhangi bir toksisite görülmemiş. Hamile ratların hamileliğinin 5. ve 17. günleri arasında 500 mg/kg humat ile tedavisi sonucunda herhangi bir teratojenik etkiye rastlanılmamıştır[147].

Yara iyileşmesinde epitelin yenilenmesi ve tamiri önemli bir yer tutmaktadır. Epitelin major fonksiyonu vücut yüzeyi ve çevre arasında bariyer oluşturmaktır. Yaralanmanın ardından yara kenarındaki komşu hücrelerle bağlantı kopar. Durağan haldeki epitel hücreleri trombositler ve makrofajlardan salgılanan büyüme faktörlerinin etkisiyle yara alanına doğru göç eden hücrelere dönüşür. Yara kenarı ve deri eklerindeki epidermal hücrelerin göçüyle epitel oluşumu başlamış olur[44]. Süntar ve ark.[148] yara iyileşmesi üzerine yaptıkları in vivo çalışmada Hypericum perforatum’un(kantaron) epitelizasyon üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Altıparmak ve ark.[149] diyabetik ratlarda kantaronun yara yüzeyine etkisini araştırdıkları çalışmada epitelizasyon düzeyinin kantaron uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi bir iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada

ise lokal hemostatik ajanların, ülserasyonları hiç bir madde uygulamadıkları kontrol grubuyla benzer şekilde epitelize ettikleri görülmüştür[150].

Mariano ve ark.[133] ratlarda oluşturdukları palatal mukoza defektleri üzerine %0.2'lik klorheksidin uygulamasının iyileşme süresini kısalttığını ve yara epitelizasyonunu kolaylaştırdığını belirtmişlerdir. Pinheiro ve ark.[151] ratlarda oluşturdukları yara üzerinde klorheksidin ve CO<sub>2</sub> lazer uygulamasını karşılaştırmışlar ve çalışmanın 6. gününde klorheksidin grubunda ülserasyon alanlarının CO<sub>2</sub> lazer uygulanan gruba oranla daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Teixeira ve ark.[152] ise ratların dilleri üzerinde yara oluşturmuşlar ve %0.12'lik klorheksidin uygulamasının ilk günden itibaren ülserasyonlar üzerinde oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. Abshenas ve ark.[153] ile Brzozowski ve ark.[78] gastrik ülser oluşturdukları ratlarda hümitik asit uygulamasının iyileştirmeyi önemli ölçüde hızlandırdığını belirtmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada 7.,14. ve 21. günlerde epitelizasyon değerlerine baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı. Ancak HA150 grubunda epitelizasyonun diğer gruplara oranla daha iyi olduğu görüldü. En düşük seviye ise K grubundaydı.

Ülserasyon değerlerine bakıldığında ise 7. gündeki ülsere alan miktarı HA150 grubunda diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az seviyeydi. Ayrıca CHX grubunda da K ve HA80 grubuna göre daha az seviyede ülserasyona rastlanıldı. 14. günde HA150 grubunda diğer gruplara göre daha az miktarda ülserasyon tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. K, CHX ve HA80 grupları arasındaki ülserasyon miktarları ise benzer seviyeydi. 21. gün ülserasyon değerlerine bakıldığında HA80 ve HA150 grubunda diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az seviyeydi. Elde ettiğimiz sonuçlara göre epitelizasyon ve ülserasyon değerleri birlikte değerlendirildiğinde 150 mg/kg hümitik asitin iyileşmeyi önemli miktarda artırdığı görüldü. Ayrıca klorheksidinin iyileşmeyi bozmadığı sonucuna varıldı.

Yara iyileşmesi oldukça karışık bir yapıya sahip olan; enflamasyon, proliferasyon ve maturasyon gibi birbiriyle bağlantılı ve iç içe geçmiş evrelerden oluşan doku yaranmasına karşı verilmiş bir yanıttır. İyileşmenin ilk basamağı olan enflamasyon dokuya mikrobiyal kontaminasyona karşı direnç kazandırır[154]. Enflamasyon evresinin uzun sürmesi iyileşme

sürecinde gecikmeye neden olur. Yara iyileşmesinin sorunsuz gerçekleşebilmesi için yara bölgesinde enfeksiyonun önlenmesi gerekir. İyileşme süresinin kısaltılması için antienflamatuvar etki gereklidir[148]. Menegazzi ve ark.[155] yaptıkları in vivo çalışmada *Hypericum perforatum*'un metanol ekstresinin antienflamatuvar etkinliğini rapor etmiştir. Udupa ve ark.[156] yaptıkları çalışmada Aloe veranın önemli derecede antienflamatuvar etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Hindistanlı araştırmacılar da dabetik ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada kurkuminin antienflamatuvar etkinliğinin olduğunu göstermişlerdir[157].

Knuutila ve ark.da[158] yaptıkları çalışmada klorheksidinin çeşitli konsantrasyonlarının antienflamatuvar etki göstererek farklı lökosit türlerini azalttığını belirtmişlerdir. Hoffman ve ark.[159] ise %0,1 lik klorheksidinin enflamasyonu azaltmada başarılı sonuçlar gösterdiğini belirtmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise klorheksidinin CO<sub>2</sub> lazere kıyasla daha yoğun bir enflamatuvar reaksiyon gösterdiği rapor edilmiştir[151]. Van Rensburg ve ark.[147] ratlar üzerine yaptıkları bir çalışmada, potasyum humatın antienflamatuvar özelliğini tespit etmişler ve çalışmanın sonucunda linyitten elde edilen hümkik asit solüsyonunun (61 mg/kg) ratların kulaklarında oluşturulan ödemi baskılamada antienflamatuvar etki gösterdiği bilinen prednizolon (steroid grubu) kadar etkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada hümkik asitin antienflamatuvar etkinliğinin olduğunu desteklemişlerdir[144]. Junek ve ark.[16] yaptıkları çalışmada hümkik asidin konsantrasyona bağlı olarak çift taraflı etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Düşük hümkik asit konsantrasyonları (10-80 µg/ml) proenflamatuvar etki gösterirken , daha yüksek konsantrasyonları (>100 µg/ml) antienflamatuvar etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Çalışır ve ark.[160] yaptıkları deneysel periodontitis çalışmasında lokalize uyguladıkları 80 mg/kg hümkik asitin enflamatuvar hücre infiltrat oranını yükseltirken, sistemik olarak uyguladıkları 80 mg/kg ve 150 mg/kg hümkik asitin enflamatuvar hücre infiltrat oranını düşürdüğünü tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda hümkik asitin antienflamatuvar etkisi hakkında fikir sahibi olabilmek için PNL ve MNL sayılarını değerlendirdik. Polimorfonükleer lökositler ve mononükleer lökositler enflamatuvar reaksiyonlarda canlı dokunun mikrobiyal kontaminasyona karşı savunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların varlığında bu hücrelerin sayısı artar ve hızla enflamasyon bölgesine göçerler. Elde ettiğimiz bulgular sonucunda klorheksidin ve hümkik asit arasında 7. günde, 14. günde ve 21. günde PNL hücre sayısı bakımından ve 7. günde, 14. günde ve 21. günde MNL hücre sayısı bakımından benzer sonuçlar elde edildi. Aralarında

anamlı bir fark olmasada bu sonuçlar klorheksidin ve hümik asitin antienflamatuvar etkinliğinin olduğu sonucuna varıldı.

Yara iyileşmesinin proliferasyon evresinde hücrel aktivite baskındır. Enflamatuvar faz sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri proliferasyon fazının da başarılı bir şekilde tamamlanmasını sağlamaktadır[41, 42]. Bu fazın ana olayları; geçirgen bir bariyer oluşturulması, kan desteğinin sağlanması ve yaralanmış dokunun güçlendirilmesidir[161]. İlk önemli basamak yenilenen dokularda artan metabolik ihtiyacı karşılamak ve oksijen desteği sağlamak amacıyla mikro dolaşımın düzenlenmesidir[162]. Bu fazda enflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve yeni gelişmekte olan kan damarları içeren pembe granüler doku oluşumu fark edilmektedir. Yara bölgesindeki enflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörlerine cevap olarak fibroblastlar yeni hücre dışı matriks ve olgunlaşmamış Tip III kollajen sentezlemeye başlamaktadır. Ayrıca bir dizi büyüme faktörü salgılayan uyarılmış fibroblastlar bir “geri bildirim (feedback) döngüsü” oluşturarak iyileşme sürecini desteklemektedir. Kollajen birikimi yaranın gerilmeye karşı direncini hızla artırır[162]. M. Demirkol ve ark.[163] yaptıkları çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin fibroblastları uyararak kollajen üretimini artırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca anjiyogenezisi artırdığını da rapor etmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise Aleo veranın fibroblastları uyararak kollajen sentezini artırdığı ve yanık dokularda vaskülarizasyonu sağladığı belirtilmiştir[164]. Akalın ve ark.[165] ise ratların sırtlarında oluşturdukları tam kalınlıklı deri defektinde tıbbi bir bitki ekstresi olan ankaferd blood stopper uygulamış, fibroblast proliferasyon derecesinin ve damarlanma derecesinin oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Castro ve ark.[166] Hypericum perforatumun vaskülarizasyonu artırdığını ve daha geniş çaplı kan damarı oluşturduğunu bildirmişlerdir. Süntar ve ark.[148] ise bu çalışmanın aksine Hypericum perforatum’un yeni damar oluşumu ve fibroblastların proliferasyonu üzerine bir etkisi olmadığını gözlemlemişlerdir.

Goldschmidt ve ve ark.[167] yaptıkları hücre kültürü çalışmasında % 0.01 ve üzeri klorheksidinin insan dişeti fibroblastlarının hücre ölümüne yol açtığını göstermişlerdir. Alleyn[168] tarafından yapılan bir başka in-vitro çalışmada ise % 0.12 klorheksidinin dentin üzerine fibroblastların bağlanmasını azalttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Mariano ve ark.[133] ise yaptıkları çalışmada % 2’lik klorheksidin uygulanan grupta çok miktarda kollajen lifi ve az sayıda da olsa fibroblast bulmuşlardır. Cheng ve ark.[169] ise hümik asitin, insan primer fibroblastlarında oksidatif DNA hasarına, büyüme gecikmesine ve

apoptoziye yol açtığını savunmuşlardır. Kreminzki ve ark.[170] tarafından yapılan başka bir çalışmada ise hümit asitin kaynağını oluşturan turbanın proanjijogenik özellik gösterdiği iddia edilmektedir. Fakat literatürde bu çalışmaları destekleyecek ya da tam tersini ispat gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 7. güne,14. güne ve 21. güne ait fibroblast değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı. Şiddet skorları yönünden kıyaslandığında ise fibroblast seviyesi 7. günde K grubunda, HA80 grubuna oranla daha fazlaydı. 14.günde ve 21. günde gruplarda görülen fibroblast değerleri arasında bir farklılık yoktu. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde hümit asit ve klorheksidin uygulamasının fibroblastlar üzerinde olumlu yönde etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

7. günde K grubundaki vaskülarizasyon seviyesi, CHX ve HA80 grubundaki vaskülarizasyon seviyesine oranla daha fazlaydı. Benzer şekilde HA150 grubundaki vaskülarizasyon seviyesi, CHX ve HA80 grubundaki vaskülarizasyon seviyesine oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. Fakat 14. günde ve 21. günde gruplar arasında vaskülarizasyon seviyesi bakımından bir fark yoktu. Şiddet skorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında ise 7. günde HA80 grubunda vaskülarizasyon derecesi CHX grubuna göre anlamlı olarak daha iyi seviyedeydi. 14. güne ve 21. güne ait gruplar arasındaki vaskülarizasyon değerleri benzerdi. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular hümit asitin vaskülarizasyonu artırarak iyileşmeye olumlu etki yaptığını gösterirken, klorheksidinin ise vaskülarizasyon üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını gösterdi.

Yaranın uzunluk, genişlik ve derinliğinin ölçülmesi yara değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Yaranın iyileşmesi “iyi” ya da “iyiye gidiyor” gibi tanımlayıcı ifadelerle kıyaslandığında, yaranın büyüklüğünün ölçülmesi yara iyileşmesinin de objektif bir kanıtıdır[171]. Flanagan, yaranın iyileşme durumunun saptanmasında, yaranın yüzey alanındaki değişikliklerin görsel kayıtlarının tutulmasının önemli olduğu görüşündedir[172]. Bizim yaptığımız çalışmada, 7., 14. ve 21. günlerde ratların damaklarından alınan dokuların tespitinin sağlanmasından sonra, stereomikroskopta X8 büyütme altında alınan fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarılarak ölçümler yapıldı. Gruplara ait bu ölçümler karşılaştırılarak yara iyileşmesi hakkında objektif değerlendirmeler saptandı.



Mariano ve ark.[133] ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 6. günün sonunda %2'lik klorheksidin ve metronidazolun yaraları kapatmada oldukça etkili olduklarını belirtmişlerdir. Kozlovsky ve ark.[134] benzer bir çalışma modelinde %1'lik klorheksidin jelin, % 0,1'lik klorheksidin solüsyonuna oranla yara alanlarını küçültmede daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun sebebinin ise yara yüzeyi üzerinde jelin solusyondan daha uzun kalmasının sebep olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca klorheksinin yara alanlarını kapatmada negatif etkisinin olmadığını vurgulamışlardır. Hammad ve ark.[173] ise %0,2'lik klorheksidin jelin deneyin 7. ve 14. günlerinde yara yüzeyini azaltmada allantoin uyguladıkları gruba göre oldukça iyi etki gösterdiğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Çalışır ve ark.[174] %0,09'luk salin, %0,05'lik klorheksidin ve 80 mg/kg hümik asit konsantrasyonlarını kıyaslamışlar ve deneyin 7. ve 14. günlerinde klorheksidin ve hümik asit uygulanan grupların, salin uygulanan gruplara oranla yara yüzeylerini kapatmada daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada klorheksidin ve hümik asit uygulanan grupların kendi aralarında kıyaslandığında etkinliklerinin benzer derecede olduğu görülmüştür. Deneyin 21. gününde ise hümik asitin her iki gruba göre yara yüzeylerini kapatmada daha üstün olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise gruplar arası yara yüzey alanları karşılaştırıldığında 7. günde ve 14. günde yara yüzeylerinin iyileşmeleri arasında herhangi bir fark bulunmazken, 21. günde HA150 grubundaki yara yüzeyindeki iyileşme K, CHX ve HA80 gruplarına ait yara yüzeylerindeki iyileşmeye oranla daha istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyiydi. Ayrıca K, CHX ve HA80 gruplarının yara yüzeyindeki iyileşmenin benzer olduğu tespit edildi.

Gruplar içi yara yüzey alanları karşılaştırıldığında ise K grubunda 7.,14. ve 21. günlerdeki alan ölçümleri arasındaki anlamlı bir farka rastlanılmadı. CHX grubunda yapılan alan ölçümleri sonucunda 21. gündeki yara iyileşmesi 7. gündeki yara iyileşmesine oranla daha iyi seviyedeiyken, 7. ile 14. gündeki yara iyileşmesi ve 14. ile 21. gündeki yara iyileşmesi benzer seviyedeiydi. HA80 grubunda yapılan alan ölçümleri sonucunda 14. gündeki yara iyileşmesi 7. gündeki yara iyileşmesine oranla daha iyi bulundu. Aynı şekilde 21. gündeki yara iyileşmesi 7. gündeki yara iyileşmesine göre daha iyi durumdaydı. Fakat 14. ile 21. gündeki yara iyileşmesi arasındaki anlamlı bir fark bulunmadı. HA150 grubunda ise 21. gündeki yara iyileşmesi 7. gündeki yara iyileşmesine oranla daha iyi seviyedeiydi. 7. ile 14. gündeki alan ölçümleri arasındaki fark ve 14. ile 21. gündeki alan ölçümleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak çalışmamızda yara yüzeyini kapatmada 150 mg/kg hümik asitin oldukça etkili olduğunu tespit ettik. Çalışmada kullandığımız klorheksidin yara yüzeyinin kapanmasını hızlandırmasada olumsuz bir etkisinin olmadığını gördük.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Hümik asitin yara iyileşmesindeki etkisinin incelenmesi amacıyla ratların palatinal mukozalarında punch frez ile tam kalınlıklı yaralar oluşturuldu. Sonrasında her grup 7., 14. ve 21. günler olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak alınan doku örneklerinden, histopatolojik ve histomorfometrik olarak yara iyileşmesini, epitelizasyon derecesini, ülserasyon derecesini, PNL ve MNL miktarını, fibroblast sayısı ve vaskülarizasyon miktarını değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada:

- Tüm gruplar arasında 7.,14. ve 21. günlerde epitelizasyon derecesi, PNL ve MNL hücre infiltratı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak hümik asitin epitelizasyonu olumlu yönde etkilediği ve antienflamatuvar etkinliğinin olduğu görüldü.
- Ülsere alanlar 7., 14. ve 21. günde 150 mg/kg hümik asit uygulanan grupta diğer gruplara kıyasla daha düşük seviyedeydi. Ayrıca 7. günde klorheksidin uygulanan grupta, kontrol grubuna ve 80 mg/kg hümik asit uygulanan gruba kıyasla daha düşük miktarda ülsere alanlar bulunmaktaydı. Bu sonuçlara göre 150 mg/kg hümik asitin ülserasyonları azaltmada oldukça etkili olduğu görüldü.
- Fibroblast değerlerine bakıldığında 7.,14. ve 21. günlere ait gruplar arasında herhangi bir fark bulunamadı.
- Vaskülarizasyon değerlerine bakıldığında 7. günde kontrol grubunda ve 150 mg/kg hümik asit uygulanan grupta, klorheksidin ve 80 mg/kg hümik asit uygulanan gruptan daha yüksek seviyedeydi. 14. ve 21. günlerde ise vaskülarizasyon derecesi tüm gruplarda benzer seviyedeydi.
- Gruplar arası yara yüzey alan ölçümlerine bakıldığında 7. ve 14. günlerde iyileşme açısından grupların birbirine belirli bir üstünlüğü yoktu. Ancak 21. günde 150 mg/kg hümik asit uygulanan grubun yara yüzey alanını küçültmede diğer gruplara oranla daha etkili olduğu görüldü.
- Gruplar içi yara yüzey alan değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda 7.,14. ve 21. günlerdeki iyileşme benzerdi. Klorheksidin grubunda 21. gündeki iyileşme 7. gündeki iyileşmeye kıyasla anlamlı olarak daha iyi seviyedeydi. 7. gündeki ile 14. gündeki iyileşme arasındaki fark ve 14. ile 21. gündeki iyileşme benzerdi. 80 mg/kg hümik asit grubundaki alan ölçüm sonuçlarına göre, 14. gündeki iyileşme 7. gündeki iyileşmeye kıyasla ve 21. gündeki iyileşme 7. gündeki iyileşmeye kıyasla daha iyi seviyedeydi. 14. gündeki ile 21.

gündeki iyileşme arasındaki fark ise anlamlı değildi. 150 mg/kg hümik asit grubunda ise 21. gündeki iyileşme 7. gündeki iyileşmeden daha üstünken, 7. gündeki ile 14. gündeki iyileşme arasındaki fark ve 14. ile 21. gündeki iyileşme arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Hayvan çalışma modellerinin limitasyonları göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın histopatolojik ve morfometrik sonuçlarına göre hümik asitin, ağız boşluğundaki yara iyileşmesini arttırdığı görüldü. Hümik asitin, ağız yaralarının tedavisi için yaygın olarak kullanılan klorheksidinden daha üstün bir özelliğe sahip olduğu tespit edildi. Ayrıca klorheksidinin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediği saptandı.

Çalışmamızda hümik asitin ağız içerisindeki yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiş olmasına karşın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca Diş Hekimliği'nde, bizim çalışmamıza benzer hümik asitle yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Hümik asitin ağız içerisindeki yara iyileşmesini hangi mekanizma veya yollar üzerinden gerçekleştirdiğinin araştırılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda hümik asitin klinik kullanımı konusunda literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. S Halim, A., T. L Khoo, and A. Mat Saad, *Wound bed preparation from a clinical perspective*. Vol. 45. 2012. 193-202.
2. Li, J., J. Chen, and R. Kirsner, *Pathophysiology of acute wound healing*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(1): p. 9-18.
3. Duarte, T.L., M.S. Cooke, and G.D. Jones, *Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells*. Free Radical Biology and Medicine, 2009. **46**(1): p. 78-87.
4. Pereira, R.F. and P.J. Bartolo, *Traditional therapies for skin wound healing*. Advances in wound care, 2016. **5**(5): p. 208-229.
5. Han, G. and R. Ceilley, *Chronic wound healing: a review of current management and treatments*. Advances in therapy, 2017. **34**(3): p. 599-610.
6. Krausz, A.E., et al., *Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2015. **11**(1): p. 195-206.
7. Low, S.B. and S.G. Ciancio, *Reviewing nonsurgical periodontal therapy*. The Journal of the American Dental Association, 1990. **121**(4): p. 467-470.
8. Marti, S., et al., *Use of topical healing agents on scrotal wounds after surgical castration in weaned beef calves*. The Canadian Veterinary Journal, 2017. **58**(10): p. 1081.
9. Oryan, A., E. Alemzadeh, and A. Moshiri, *Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: a narrative review and meta-analysis*. Journal of tissue viability, 2016. **25**(2): p. 98-118.
10. Lev-Tov, H., *Topical valsartan increases the healing pressure on wounds*. Science Translational Medicine, 2017. **9**(415).
11. Helbig, P.D.R.K.D.r.n.B., *"Medical Aspects and Applications of Humic Substances" Regarding the Antiviral Activity of Humic Substance*. Biopolymers for Medical and Pharmaceutical Applications. WILEY-VCH Verlag GmbH & C. KGaA. Weinheim, 2005.
12. Naudé, P.J.W., A.D. Cromarty, and C.E.J. van Rensburg, *Potassium humate inhibits carrageenan-induced paw oedema and a graft-versus-host reaction in rats*. Inflammopharmacology, 2010. **18**(1): p. 33-39.
13. Helbig, R.K.a.B., *Humic Substances, Medical Aspects and Applications of," in Biopolymers Online*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2005.
14. Gastritis, K.J., *das gastroduodenale Ulkus und Neydhartinger Moor*. Bericht über den 8. Int. Kongreß für Univers. Moorund Torfforsch, 1964. **111-114**.
15. Schepetkin, I., A. Khlebnikov, and B.S. Kwon, *Medical drugs from humus matter: focus on mumie*. Drug development research, 2002. **57**(3): p. 140-159.
16. Junek, R., et al., *Bimodal effect of humic acids on the LPS-induced TNF- $\alpha$  release from differentiated U937 cells*. Phytomedicine, 2009. **16**(5): p. 470-476.
17. Yamin, G., et al., *The protective effect of humic-rich substances on atypical Aeromonas salmonicida subsp. salmonicida infection in common carp (Cyprinus carpio L.)*. Journal of fish diseases, 2017. **40**(12): p. 1783-1790.
18. Kreutz, B. and W. Schlikekewey, *Effects of implanted bovine calcium hydroxyapatite with humate*. Arch. Orthop. Trauma Surg, 1992. **111**(5): p. 259-264.
19. Diegelmann, R.F. and M.C. Evans, *Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing*. Front Biosci, 2004. **9**(1): p. 283-289.
20. Broughton, G.n., J.E. Janis, and C.E. Attinger, *Wound healing: an overview*. Plast Reconstr Surg, 2006. **117**(7 Suppl).
21. MacKay, D.J. and A.L. Miller, *Nutritional support for wound healing*. Alternative medicine review, 2003. **8**(4).

22. George Broughton, I., J.E. Janis, and C.E. Attinger, *A brief history of wound care*. Plastic and reconstructive surgery, 2006. **117**(7S): p. 6S-11S.
23. Ronan, C.A., E. İhsanoğlu, and F. Günergün, *Bilim tarihi: dünya kültürlerinde bilimin tarihi ve gelişmesi*. 2003: TÜBİTAK.
24. Tan, S., *Galen (130-201 AD): history's most enduring medic*. Singapore medical journal, 2002. **43**(3): p. 116.
25. Gürson, O. and G. Özçelikay, *Tarçın'ın Tarih Boyunca ve Günümüzdeki Kullanımı Use of Cinnamon throughout the History and Present*. Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi OTAM, 2005. **18**(18).
26. Barutçu, A., Aydın O.E., "Wound Care in Anatolia",. EWMA Journal, 2006. **6**: p. 16-17.
27. Kaufmann, S.H., *Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff*. Nature immunology, 2008. **9**(7): p. 705.
28. Sahin, M., G.A.T.A. Agız, Dis, Çene Hast. ve Cer. AD.Semineri, Ankara 1986.
29. Yazar, A.G.D.H. And İ.R. Karaca, *Yumuşak Dokuda Yara İyileşmesi, Etkileyen Faktörler Ve Skar Revizyonu*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2015. **25**(1).
30. EKMEKÇİ, P. and S. BOSTANCI, *Yara iyileşmesi*. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 2002. **12**(2): p. 114-120.
31. Edgar, W., *Saliva: its secretion, composition and functions*. British dental journal, 1992. **172**(8): p. 305.
32. S., S., *Suturing Techniques In Oral Surgery*. 1st Ed. Milano: Quintessence Publishing, 2001: p. 11-66.
33. Velnar, T., T. Bailey, and V. Smrkolj, *The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms*. Journal of International Medical Research, 2009. **37**(5): p. 1528-1542.
34. Kirsner, R.S. and W.H. Eaglstein, *The wound healing process*. Dermatologic clinics, 1993. **11**(4): p. 629-640.
35. Grinnell, F., R.E. Billingham, and L. Burgess, *Distribution of fibronectin during wound healing in vivo*. Journal of Investigative Dermatology, 1981. **76**(3): p. 181-189.
36. Noli, C. and A. Miolo, *The mast cell in wound healing*. Veterinary dermatology, 2001. **12**(6): p. 303-313.
37. Simpson, D.M. and R. Ross, *The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum*. The Journal of clinical investigation, 1972. **51**(8): p. 2009-2023.
38. Lewis, J., et al., *Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms*. Journal of leukocyte biology, 1999. **66**(6): p. 889-900.
39. Hansson, C., *Optimal treatment of venous (stasis) ulcers in elderly patients*. Drugs & aging, 1994. **5**(5): p. 323-334.
40. Akut, K.N., *kronik yara bakımı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: p. 17-20.
41. Nagy, J.A., A.M. Dvorak, and H.F. Dvorak, *VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis*. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007. **2**: p. 251-275.
42. Senger, D.R., et al., *Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through  $\alpha 1\beta 1$  and  $\alpha 2\beta 1$  integrins*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997. **94**(25): p. 13612-13617.
43. Nissen, N.N., et al., *Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing*. The American journal of pathology, 1998. **152**(6): p. 1445.
44. Singer, A.J. and R.A. Clark, *Cutaneous wound healing*. New England journal of medicine, 1999. **341**(10): p. 738-746.
45. Stadelmann, W.K., A.G. Digenis, and G.R. Tobin, *Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds*. The American Journal of Surgery, 1998. **176**(2): p. 26S-38S.
46. Guo, S.a. and L.A. DiPietro, *Factors affecting wound healing*. Journal of dental research, 2010. **89**(3): p. 219-229.
47. M, A., *Diabetik Ratlarda Kantaronun Deri Yarası Üzerine Etkisi*. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıpta Uzmanlık Tezi, , 2012: p. 69

48. CE, D., *Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulmuş Yara Yeri Üzerine Standart Heparin (Heparin Sodyum) Ve Düşük Moleküllü Heparinin (Enoksaparin) Etkilerinin Histolojik Ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2009: p. 78.
49. Cameron, A., et al., *Abdominal wound closure: a trial of Prolene and Dexon*. British Journal of Surgery, 1980. **67**(7): p. 487-488.
50. Braughler, J. and E. Hall, " *High-dose" methylprednisolone and CNS injury*. Journal of neurosurgery, 1986. **64**(6): p. 985.
51. Myers, M.B. and G. Cherry, *Blood supply of healing wounds: functional and angiographic*. Archives of Surgery, 1971. **102**(1): p. 49-52.
52. B., O., *Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Enoksaparin) Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik Ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara,(Doç. Diş Tbp. Kd. Alb. Necdet Doğan). 2009: p. 102.
53. Woessner Jr, J., *The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid*. Archives of biochemistry and biophysics, 1961. **93**(2): p. 440-447.
54. Braund, R., et al., *Distribution of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) within model excisional wounds following topical application*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2009. **61**(2): p. 193-200.
55. Chen, J.D., et al., *Interleukin-1 $\alpha$  stimulates keratinocyte migration through an epidermal growth factor/transforming growth factor- $\alpha$ -independent pathway*. Journal of investigative dermatology, 1995. **104**(5): p. 729-733.
56. Alvarez, O.M., et al., *The healing of superficial skin wounds is stimulated by external electrical current*. Journal of Investigative Dermatology, 1983. **81**(2).
57. İşçimen, A. and M. Küçüktaş, *Wound Healing and Hyperbaric Oxygen treatment*. Journal of Turkish Academy of Dermatology, 2008.
58. Beauvoit, B., et al., *Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors*. Analytical biochemistry, 1995. **226**(1): p. 167-174.
59. Conlan, M.J., J.W. Rapley, and C.M. Cobb, *Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation A review*. Journal of clinical periodontology, 1996. **23**(5): p. 492-496.
60. Devi, R.S., et al., *Gastroprotective effect of Terminalia arjuna bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer*. Chem Biol Interact, 2007. **167**(1): p. 71-83.
61. Sumitra, M., P. Manikandan, and L. Suguna, *Efficacy of Butea monosperma on dermal wound healing in rats*. Int J Biochem Cell Biol, 2005. **37**(3): p. 566-73.
62. Kumara Swamy, H.M., et al., *Wound healing activity of embelin isolated from the ethanol extract of leaves of Embelia ribes Burm*. J Ethnopharmacol, 2007. **109**(3): p. 529-34.
63. Ozgen, U., et al., *Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of Onosma argentatum roots*. J Ethnopharmacol, 2006. **104**(1-2): p. 100-3.
64. Peña-Méndez, E.M., J. Havel, and J. Patočka, *Humic substances—compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine*. J. Appl. Biomed, 2005. **3**(1): p. 13-24.
65. DİZMAN, M., et al., *humik maddelerin ilaç olarak kullanımı ve İnsan sağlığına etkileri*.
66. Perminova, I. and K. Hatfield, *Remediation chemistry of humic substances: theory and implications for technology*, in *Use of humic substances to remediate polluted environments: from theory to practice*. 2005, Springer. p. 3-36.
67. Vengerovskiı, A., et al., *Enteric sorbents potentiate hepatoprotective effect of Eplir in experimental toxic hepatitis*. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologıia, 2001. **64**(1): p. 46-48.
68. Jooné, G.K. and C.E.J. van Rensburg, *An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate*. Inflammation, 2004. **28**(3): p. 169-174.
69. Salz, H., *Salhumin-gel, a local therapeutic agent with hyperemic, antiphlogistic and analgesic effect*. Medizinische Monatsschrift, 1974. **28**(12): p. 548.

70. Çalışır, M., *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ratlarda Oluşturulan Deneysel Períodontitis Modelinde Kemik Rezorpsiyonu Ve Gingival Enflamasyon Üzerinde Sistemik Ve Lokal Olarak Uygulanan Hüyük Asidin Etkisinin Histopatolojik Ve Histomorfometrik Açıdan Araştırılması, Doktora Tezi* 2013: p. 80.
71. Klöcking, R. and B. Helbig, *Medical aspects and applications of humic substances. Biopolymers for Medical and Pharmaceutical Applications. WILEY-VCH Verlag GmbH & C. KGaA. Weinheim, 2005: p. 3-16.*
72. Bellometti, S., et al., *Cytokine levels in osteoarthritis patients undergoing mud bath therapy. International journal of clinical pharmacology research, 1997. 17(4): p. 149-153.*
73. Iubitskaia, N. and E. Ivanov, *Sodium humate in the treatment of osteoarthritis patients. Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury, 1999(5): p. 22-24.*
74. Burdon, J., *Are the traditional concepts of the structures of humic substances realistic? Soil Science, 2001. 166(11): p. 752-769.*
75. Davies, G., E.A. Ghabbour, and C. Steelink, *Humic acids: Marvelous products of soil chemistry. Journal of chemical education, 2001. 78(12): p. 1609.*
76. Kurková, M., et al., *Humic acids from oxidized coals: I. Elemental composition, titration curves, heavy metals in HA samples, nuclear magnetic resonance spectra of HAs and infrared spectroscopy. Chemosphere, 2004. 54(8): p. 1237-1245.*
77. Gropp, J., *Humic acid substances in animal agriculture. Pakistan Journal of nutrition, 2005. 4(3): p. 126-134.*
78. Brzozowski, T., A. Dembiński, and S. Konturek, *Influence of Torpa Peat Preparation on gastroprotection and on gastric and duodenal ulcers. Acta poloniae pharmaceutica, 1994. 51(1): p. 103-107.*
79. Yamada, E., T. Ozaki, and M. Kimura, *Determination and behavior of humic substances as precursors of trihalomethane in environmental water. Analytical sciences, 1998. 14(2): p. 327-332.*
80. Ansorg, R. and W. Rochus, *Studies on the antimicrobial effect of natural and synthetic humic acids (author's transl). Arzneimittel-Forschung, 1978. 28(12): p. 2195-2198.*
81. Trckova, M., et al., *Peat as a feed supplement for animals: a review. VETERINARNI MEDICINA-PRAHA-, 2005. 50(8): p. 361.*
82. Thiel, K., et al., *Comparison of the in vitro activities of ammonium humate and of enzymically oxidized chlorogenic and caffeic acids against type 1 and type 2 human herpes virus (author's transl). Die Pharmazie, 1981. 36(1): p. 50-53.*
83. Klöcking, R., et al., *Anti-HSV-1 activity of synthetic humic acid-like polymers derived from p-diphenolic starting compounds. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 2002. 13(4): p. 241-249.*
84. SCHNEIDER, J., et al., *Inhibition of HIV-1 in cell culture by synthetic humate analogues derived from hydroquinone: mechanism of inhibition. Virology, 1996. 218(2): p. 389-395.*
85. Van Rensburg, C., et al., *Investigation of the anti-HIV properties of oxihumate. Chemotherapy, 2002. 48(3): p. 138-143.*
86. Jooné, G.K., J. Dekker, and C.E.J. van Rensburg, *Investigation of the immunostimulatory properties of oxihumate. Zeitschrift für Naturforschung C, 2003. 58(3-4): p. 263-267.*
87. Tkachenko, S., V. Rutskiı, and I. Grachev, *Reparative regeneration of the bone tissue under the effect of mumie-asyl. Ortopediia travmatologiya i protezirovaniye, 1979(11): p. 49-52.*
88. Kel'ginbaev, N., et al., *Treatment of long tubular bone fractures with Mumie Assil preparations in experiments and clinical conditions. Eksperimental'naia khirurgiya i anesteziologiya, 1973. 18(4): p. 31-35.*
89. Thiel, K., et al., *In vitro studies of the antiviral activity of ammonium humate against herpes simplex virus type 1 and type 2 (author's transl). Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. Erste Abteilung Originale. Reihe A: Medizinische Mikrobiologie und Parasitologie, 1977. 239(3): p. 304-321.*
90. Schols, D., et al., *Selective inhibitory activity of polyhydroxycarboxylates derived from phenolic compounds against human immunodeficiency virus replication. Journal of acquired immune deficiency syndromes, 1991. 4(7): p. 677-685.*

91. Neyts, J., et al., *Sulfated polymers inhibit the interaction of human cytomegalovirus with cell surface heparan sulfate*. *Virology*, 1992. **189**(1): p. 48-58.
92. Tan, K.H., *Humic matter in soil and the environment: principles and controversies*. 2014: CRC Press.
93. Dürre, K., Schindler, S. , *Austestung anti-viraler Substanzen an der rezidivierenden kutanen Herpes-simplex-Virus-Infektion der Maus unter Berücksichtigung des Einflusses von Penetrationsvermittlern*. 1992.
94. Lu, F.-J., et al., *In vitro anti-influenza virus activity of synthetic humate analogues derived from protocatechuic acid*. *Archives of virology*, 2002. **147**(2): p. 273-284.
95. Schewe, C., et al., *Lipoxygenase-inhibitory action of antiviral polymeric oxidation products of polyphenols*. *Biomedica biochimica acta*, 1991. **50**(3): p. 299-305.
96. Taugner, G., *Tierexperimentelle Untersuchungen Über Ein Natriumhuminat-Salicylsaure-Bad*. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 1963. **13**(4): p. 329-&.
97. Klöcking, R., R. Hofmann, and D. Mücke, *Tierexperimentelle Untersuchungen zur entzündungshemmenden Wirkung von Humaten*. *Arzneimittelforschung*, 1968. **18**: p. 941-942.
98. Goel, R., R. Banerjee, and S. Acharya, *Antiulcerogenic and antiinflammatory studies with shilajit*. *Journal of Ethnopharmacology*, 1990. **29**(1): p. 95-103.
99. Gau, R.-J., et al., *Humic acid suppresses the LPS-induced expression of cell-surface adhesion proteins through the inhibition of NF- $\kappa$ B activation*. *Toxicology and applied pharmacology*, 2000. **166**(1): p. 59-67.
100. Buczko, W., et al., *Influence of Tołpa Peat Preparation on haemostasis in rats*. *Acta poloniae pharmaceutica*, 1993. **50**(6): p. 507-511.
101. Lotosh, T. *Experimental bases and prospects for the use of humic acid preparations from peat in medicine and agricultural production*. in *Nauchnye doklady vysshei shkoly. Biologicheskije nauki*. 1991.
102. Dabovich, L., et al. *Evaluation of nutraceutical effects on pig immunity: Effects of Promox*. in *2003 Southern Section ASAS meeting. Pork Industry Institute, Department of Animal and Food Science, Texas Tech University, Lubbock, TX*. 2003.
103. Kodama, H., *Antitumor effect of humus extract on murine transplantable L1210 leukemia*. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2007. **69**(10): p. 1069-1071.
104. Vucskits, A., et al., *Effect of fulvic and humic acids on performance, immune response and thyroid function in rats*. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 2010. **94**(6): p. 721-728.
105. Bernacchi, F., et al., *In vivo cytogenetic effects of natural humic acid*. *Mutagenesis*, 1996. **11**(5): p. 467-469.
106. Santos, A.d., et al., *Interaction between humic substances and metallic ions: a selectivity study of humic substances and their possible therapeutic application*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2007. **18**(4): p. 824-830.
107. Van Rensburg, C., et al., *Brown coal derived humate inhibits contact hypersensitivity; an efficacy, toxicity and teratogenicity study in rats*. *Inflammation*, 2007. **30**(5): p. 148-152.
108. 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.
109. Ramasastry, S.S., *Chronic problem wounds*. *Clinics in plastic surgery*, 1998. **25**(3): p. 367-396.
110. Sanz, M., et al., *Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse*. *Journal of periodontology*, 1989. **60**(10): p. 570-576.
111. Bhagat, N., et al., *Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment*. *Survey of ophthalmology*, 2009. **54**(1): p. 1-32.
112. Frantz, F.W., et al., *Biology of fetal repair: the presence of bacteria in fetal wounds induces an adult-like healing response*. *Journal of pediatric surgery*, 1993. **28**(3): p. 428-434.
113. Menke, N.B., et al., *Impaired wound healing*. *Clinics in dermatology*, 2007. **25**(1): p. 19-25.



114. Jones, S.G., R. Edwards, and D.W. Thomas, *Inflammation and wound healing: the role of bacteria in the immuno-regulation of wound healing*. The international journal of lower extremity wounds, 2004. **3**(4): p. 201-208.
115. Lindhe, J., *Mucogingival therapy-periodontal plastic surgery*. Clinical periodontology and implant dentistry, 2003: p. 588-592.
116. Kumar, V., R. Cotran, and L. Robbins, *Temel Patoloji*,(Çev. Edt: Çevikbaş U). Basım. Yüce Yayınları. İstanbul, 2000: p. 516-549.
117. Paraskevas, S., et al., *Chlorine dioxide and chlorhexidine mouthrinses compared in a 3-day plaque accumulation model*. Journal of periodontology, 2008. **79**(8): p. 1395-1400.
118. Damour, O., et al., *Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes*. Burns, 1992. **18**(6): p. 479-485.
119. Hidalgo, E. and C. Dominguez, *Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity*. Toxicology in vitro, 2001. **15**(4-5): p. 271-276.
120. Mariotti, A.J. and D.A. Rumpf, *Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production*. Journal of periodontology, 1999. **70**(12): p. 1443-1448.
121. Pucher, J.J. and C. Daniel, *The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro*. Journal of periodontology, 1992. **63**(6): p. 526-532.
122. Bassetti, C. and A. Kallenberger, *Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesions: A histomorphometric study on experimental animals*. Journal of clinical periodontology, 1980. **7**(6): p. 443-456.
123. 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.
124. Okano, M., et al., *Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate*. Archives of Dermatology, 1989. **125**(1): p. 50-52.
125. İrer, S. and G. Alper, *Deneysel diyabet modelleri*. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2004. **2**(3): p. 127-36.
126. D'Arcangelo, C., et al., *A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: a comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2007. **103**(6): p. 764-773.
127. Chinpairaj, S., et al., *A comparison of monopolar electrosurgery to a new multipolar electrosurgical system in a rat model*. The Laryngoscope, 2001. **111**(2): p. 213-217.
128. Carew, J.F., et al., *Effects of scalpel, electrocautery, and CO2 and KTP lasers on wound healing in rat tongues*. The Laryngoscope, 1998. **108**(3): p. 373-380.
129. Firat, E.T., et al., *The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2014. **43**(2): p. 103-110.
130. Zhu, T., et al., *Effects of dimethylxalylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model*. BMC Oral Health, 2015. **15**: p. 60.
131. Calisir, M., et al., *Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate*. Evid Based Complement Alternat Med, 2018. **2018**: p. 1783513.
132. Firat, E.T., et al., *The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats*. J Oral Pathol Med, 2014. **43**(2): p. 103-10.
133. Mariano, R.C., et al., *Effect of topical application of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: a clinical and histomorphometric study*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2015. **119**(5): p. 505-513.
134. Kozlovsky, A., et al., *Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats*. J Clin Periodontol, 2007. **34**(2): p. 164-71.
135. Maeda, T., et al., *Low-intensity pulsed ultrasound enhances palatal mucosa wound healing in rats*. J Prosthodont Res, 2013. **57**(2): p. 93-8.
136. Kang, M.H. and B.-H. Kim, *Oral Wound Healing Effects of Acai Berry Water Extracts in Rat Oral Mucosa*. Toxicological research, 2018. **34**(2): p. 97.

137. 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.
138. Suragimath, G., et al., *Effect of carbonated drink on excisional palatal wound healing: A study on Wistar rats*. Indian Journal of Dental Research, 2010. **21**(3): p. 330.
139. Durmaz, C.E., et al., *Comparison of effects of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on skin wound healing of rats*. Acta cirurgica brasileira, 2012. **27**(9): p. 639-644.
140. Patel, P.V., et al., *Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial*. Acta cytologica, 2012. **56**(3): p. 277-284.
141. Kondo, T., *Timing of skin wounds*. Legal Medicine, 2007. **9**(2): p. 109-114.
142. Witte, M.B. and A. Barbul, *General principles of wound healing*. Surgical Clinics of North America, 1997. **77**(3): p. 509-528.
143. de Melo, B.A.G., F.L. Motta, and M.H.A. Santana, *Humic acids: Structural properties and multiple functionalities for novel technological developments*. Materials Science and Engineering: C, 2016. **62**: p. 967-974.
144. van Rensburg, C.E.J. and P.J. Naude, *Potassium humate inhibits complement activation and the production of inflammatory cytokines in vitro*. Inflammation, 2009. **32**(4): p. 270-276.
145. Gau, R.J., et al., *Humic acid suppresses the LPS-induced expression of cell-surface adhesion proteins through the inhibition of NF-kappaB activation*. Toxicol Appl Pharmacol, 2000. **166**(1): p. 59-67.
146. Botes, M.E., J. Dekker, and C. Van Rensburg, *Phase I trial with oral oxihumate in HIV-infected patients*. Drug development research, 2002. **57**(1): p. 34-39.
147. Van Rensburg, C., et al., *Brown coal derived humate inhibits contact hypersensitivity; an efficacy, toxicity and teratogenicity study in rats*. Inflammation, 2007. **30**(5): p. 148-152.
148. Süntar, I.P., et al., *Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L*. Journal of ethnopharmacology, 2010. **127**(2): p. 468-477.
149. M., A., *Diabetik Ratlarda Kantaronun Deri Yarası Üzerine Etkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, (Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu). 2012, : p. 69 Sayfa,.
150. 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.
151. Pinheiro, A.L.B., et al., *Comparison of the effects of the CO2 laser and chlorhexidine on the decontamination of infected cutaneous wounds: a histologic study in rats*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 2002. **20**(3): p. 123-127.
152. da Silveira Teixeira, D., et al., *Topical chlorhexidine, povidone-iodine and erythromycin in the repair of traumatic ulcers on the rat tongue: Clinical, histological and microbiological evaluation*. Archives of oral biology, 2018. **87**: p. 218-225.
153. Abshenas, J., R. Kheirandish, and A.R. Salary, *Gastroprotective effect of mummy on induced gastric ulcer in rats*. Comparative Clinical Pathology, 2014. **23**(2): p. 305-309.
154. Kondo, T., *Leg Med (Tokyo)*. Timing of skin wounds, 2007. **9**(2): p. 109-14.
155. Menegazzi, M., et al., *Hypericum perforatum attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice*. Free Radical Biology and Medicine, 2006. **40**(5): p. 740-753.
156. Udupa, S., A. Udupa, and D. Kulkarni, *Studies on the anti-inflammatory and wound healing properties of Moringa oleifera and Aegle marmelos*. Fitoterapia, 1994. **65**(2): p. 119-123.
157. Kant, V., et al., *Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats*. International Immunopharmacology, 2014. **20**(2): p. 322-330.
158. Knuutila, M.L., K.U. Paunio, and H. Mielityinen, *Effect of chlorhexidine gluconate on acute nonmicrobial inflammation reaction*. Journal of periodontology, 1978. **49**(2): p. 96-101.
159. Hoffmann, T., et al., *Clinical controlled study on plaque and gingivitis reduction under long-term use of low-dose chlorhexidine solutions in a population exhibiting good oral hygiene*. Clinical oral investigations, 2001. **5**(2): p. 89-95.

160. Çalışır, M., et al., *The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered humic acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in rats.* Journal of periodontal research, 2016. **51**(4): p. 499-507.
161. Li J, C.J., Kirsner R. , *Pathophysiology of Acute Wound Healing.* J Clinics in Dermatology, 2007. **25**: p. 9-18.
162. Shettys V, B.C., *Peteron's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* 3 ed. Ontario, 2004: p. 3-16.
163. Demirkol, M., *Üzüm Çekirdeği Ekstresi (Vitis Vinifera) Ve Düşük Doz Lazer Tedavisinin (Ddl) Ağız İçi Yara İyileşmesine Olan Etkilerinin Histomorfometrik Olarak İncelenmesi* Gaziantep Üniversitesi Doktora Tezi, 2014.
164. Maenthaisong, R., et al., *The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review.* burns, 2007. **33**(6): p. 713-718.
165. Akalin, C., et al., *Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study.* International wound journal, 2014. **11**(1): p. 64-68.
166. Castro, F.C., et al., *Effects of microcurrent application alone or in combination with topical Hypericum perforatum L. and Arnica montana L. on surgically induced wound healing in Wistar rats.* Homeopathy, 2012. **101**(3): p. 147-153.
167. Goldschmidt, P., R. Cogen, and S. Taubman, *Cytopathologic effects of chlorhexidine on human cells.* Journal of periodontology, 1977. **48**(4): p. 212-215.
168. Alleyn, C.D., et al., *The effect of chlorhexidine treatment of root surfaces on the attachment of human gingival fibroblasts in vitro.* Journal of periodontology, 1991. **62**(7): p. 434-438.
169. Cheng, M.-L., et al., *Humic Acid Induces Oxidative DNA Damage, Growth Retardation, and Apoptosis in Human Primary Fibroblasts.* Experimental Biology and Medicine, 2003. **228**(4): p. 413-423.
170. Krzemiński, T.F., et al., *Angiogenesis and cardioprotection after TNF $\alpha$ -inducer-Tolpa Peat Preparation treatment in rat's hearts after experimental myocardial infarction in vivo.* Vascular pharmacology, 2005. **43**(3): p. 164-170.
171. Harding, K.G. and D. Queen, *A 25-year wound care journey within the evolution of wound care.* Advances in skin & wound care, 2012. **25**(2): p. 66-70.
172. Flanagan, M., *Wound care. Assessment criteria.* Nursing times, 1994. **90**(35): p. 76-88.
173. Hammad, H., et al., *Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study.* International journal of dental hygiene, 2011. **9**(1): p. 9-16.
174. Çalışır, M., et al., *Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate.* Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018. **2018**.

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU


Sayı : 65202830-050.04.04- 136  
Konu : Etik Kurul Kararı.

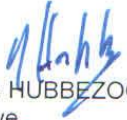
01.02.2018

Sayın Yrd.Doç.Dr.Aysun AKPINAR  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji ABD


Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 01.02.2018 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.


Yrd.Doç.Dr.Aysun AKPINAR'ın yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Prof.Dr.Fahrettin GÖZE Arş.Gör. Yusuf Ziya DÖNMEZ'in 18.01.2018 tarih ve 100 sayılı **"Ratlarda Oluşturulan Mukozal Defektlerde Lokal Hümik Asit Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi."** İsimli Uzmanlık Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

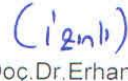
  
Prof. Dr. Bülent SARAÇ  
Üye

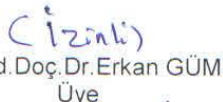
  
Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU  
Üye

  
Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT  
Üye


  
Yrd.Doç.Dr.Ahmet Duran ATAŞ  
Üye


  
Yrd. Doç. Dr. Cengiz GÜNEY  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Erhan YÜKSEL  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Erkan GÜMÜŞ  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Hakan İŞİDAN  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.M. Önder KARAYİĞİT  
Üye

  
Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN  
Üye – Başkanvekili

  
Hilmi GÜL  
Sivil Üye

  
Özcan KARATAŞ  
Sivil Üye

  
Prof. Dr. Haki KARA  
Başkan

## 8.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<i>Adı Soyadı</i>	Yusuf Ziya Dönmez
<i>Doğum Yeri ve Tarihi</i>	Sivas 13/07/1990
<i>Medeni Hali</i>	Evli
<i>Yabancı Dil</i>	İngilizce
<i>İletişim Adresi</i>	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, 58140-SİVAS

### Eğitim ve Akademik Durumu

<i>İlköğretim</i>	Vali Bekir Aksoy İlköğretim Okulu- Atatürk İlköğretim Okulu
<i>Lise</i>	Selçuk Anadolu Lisesi-2008
<i>Üniversite</i>	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi-2014
<i>Uzmanlık</i>	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD

### İş Tecrübesi

Sivas Özel Muayanehane- Diş Hekimi 2014-2015  
Şanlıurfa Karaköprü ADSM- Diş Hekimi 2015-2016