

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

138344

**ARNEBIA DENSIFLORA (Nordm.) Ledeb. BİTKİSİNDEN
ELDE EDİLEN EKSTRENİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

T.C. YATIRIM MENKUL DEĞERLER A.Ş.

DOKTORA TEZİ

Dr. H. HÜSEYİN KÖŞGER

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. MUSTAFA ÖZTÜRK

EKİM, 2002

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
RESİMLER DİZİNİ	iv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YARA	3
YARA İYİLEŞMESİ.....	3
ELEKTROCERRAHİ	8
YARA İYİLEŞMESİNİN HIZLANDIRILMASI.....	14
ARNEBİA.....	17
MATERYAL VE METOD	26
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	53
SONUÇLAR.....	69
ÖZET	70
SUMMARY.....	72
KAYNAKLAR.....	74
ÖZGEÇMİŞ	83
TEŞEKKÜR	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. β,β -Dimetilakrilalkannin'in kimyasal formülü	22
Şekil 2. α -metil-n-butilalkannin'in kimyasal formülü.....	22
Şekil 3. İzovalerilalkannin'in kimyasal formülü.....	23
Şekil 4. Terakrilalkannin'in kimyasal formülü	22



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Elektrocerrahi dalga formlarının özellikleri.....	11
Tablo 2. <i>Arnebia</i> türlerinden izole edilen naftakinonlar.	21
Tablo 3. <i>A.densiflora</i> 'nın naftakinonlarının formülleri.....	22
Tablo 4. Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri.....	24
Tablo 5. % 10 <i>A. densiflora</i> kök ekstresi içeren merhem (pomat) bileşimi.	27
Tablo 6. Çalışmada kullanılan ratların dağılımı.....	29



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. <i>Arnebia densiflora</i> bitkisinin görünümü	26
Resim 2. Soxhlet cihazı.....	27
Resim 3. Servotome, Satelec marka elektrokoter ucu.....	28
Resim 4. Ratlarda oluşturulan koter yarası.	28
Resim 5. BK4 grubu ratlarda kesi yeri	31
Resim 6. BK4 grubunda kesi bölgesine yakın kanama	32
Resim 7. BK4 grubunda epiderminin yara bölgesinin kapanması.....	32
Resim 8. BK4 grubu hayvanlarda kesi bölgesi	33
Resim 9. BK4 grubunda kollajen yapımı	33
Resim 10. BK7 grubunda yara iyileşmesi seviyesi	34
Resim 11. BK7 grubunda epidermis ve dermis.....	35
Resim 12. BK7 grubunda kollajen yapımı	35
Resim 13. BK7 grubunda hemoraji ve epidermal hiperplazi	36
Resim 14. BK7 grubunda dermis içerisine doğru ayakçıkların uzanması	37
Resim 15. BK7 grubunda kollajen lifler	37
Resim 16. BK14 grubunda yara kapanması	38
Resim 17. BK14 grubunda kollajen lif yapımı.....	38
Resim 18. BK14 grubunun bazı hayvanlarında epidermiste görülen epitelyoma.	39
Resim 19. BK14 grubunda kesi bölgesi	39
Resim 20. BK14 grubunun bir başka kesitinde kesi yeri	40
Resim 21. BK21 grubunda kesi yeri	41
Resim 22. BK21 grubunda dermiste kollajen yapımı	41

Resim 23. BK21 grubunda epidermiste hiperkeratozis	42
Resim 24. BD21 grubunda epitelyal dejenerasyon	42
Resim 25. BD21 grubunda kesi bölgesinde epitelyoma.....	43
Resim 26. KK4 grubunda boşluk bölgesinde eritrositler	44
Resim 27. KK4 grubunda dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu.....	44
Resim 28. KK4 grubunda epidermal hiperplazi	45
Resim 29. KD4 grubunda epidermis-dermis arasında boşluklar.....	45
Resim 30. KD4 grubunda epitel ve belirgin akantoz	46
Resim 31. KK7 grubunda epidermis	47
Resim 32. KK7 grubunda kollajen yapımı	47
Resim 33. KD7 grubunda kesi bölgesi	48
Resim 34. KK14 grubunda dermiste kollajen lif yapımı.....	49
Resim 35. KK14 grubunda epidemis	49
Resim 36. KD14 grubunda yara yeri	50
Resim 37. KD14 grubunda dermiste yara bölgesindeki bağ dokusu	50
Resim 38. KK21 grubunda kollajen lif yapımı	51
Resim 39. KK21 grubunda kesi bölgesi ve akantoz.....	51
Resim 40. KD21 grubunda lokal olarak soluk boyanan epidermal bölgeler.....	52
Resim 41. KD21 grubunda dermiste kollajen	52

GİRİŞ

Travma ve operasyon başta olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmanın içinde veya dış yüzünde organ veya dokuların devamlılığının bozulması yara olarak tanımlanmaktadır. Yaralar kesici, delici aletlerle mekanik olarak, travma sonucu (darbe, kazalar) veya hekim tarafından tedavi amacıyla (insizyonlar, cerrahi operasyonlar) oluşabileceği gibi; kimyasal ajanlarla (aspirin yaraları, arsenik nekrozu); fiziksel olarak (ultraviyole ışınları, röntgen ışınları, termal olarak) ve mikroorganizmalar tarafından (patojen mikroorganizmaların vücudun devamlılığını bozması ve harabiyeti sonucu) oluşturulabilmektedir.

Ağız insanın konuşma, yemek yeme, nefes alma gibi günlük fonksiyonlarını sürdürmede en önemli organlarından biridir. Dolayısıyla ağız içinde oluşabilecek bir yara insanın beslenme, nefes alma gibi hayati fonksiyonlarını veya konuşmada olduğu gibi iş ve sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Bütün cerrahi işlemlerde olduğu gibi ağızda da yara oluştuğunda, yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesi istenilmektedir. Araştırmacılar son yıllarda farklı yara tiplerinde farklı yara iyileştirici ajanların etkilerini incelemişlerdir.

Türkiye bitkisel flora açısından çok zengin bir yapı arz etmektedir. Doğal olarak yetişen dokuz binden fazla bitki türü göz önüne alındığında ülkemiz sayısal olarak bile büyük bir potansiyele sahiptir. Ülkemizin coğrafi konumu, iklim özellikleri ve değişik ekolojik şartlarının yarattığı bu zenginlikler ile ekonomik

kalkınmaya aktarılabilecek çok çeşitli imkanları sakladığı görülmektedir. Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılması çok eski devirlere kadar gitmektedir. Yüzyıllar boyunca geleneksel olarak kullanılmış olan bitkisel kaynaklı ilaçların bu yöndeki etkilerinin ve varsa toksik özelliklerinin olup olmadığının belirlenmesi araştırmalar arasında yer almaktadır. Bu bağlamda, Boraginaceae familyasına ait bir bitki türü olan *Arnebia densiflora* (Eğnik otu) etken madde olarak naftakinon içermektedir. Naftakinonların antitümoral, antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada; Türkiye’de Sivas yöresinde yaygın olarak bulunan *A. densiflora* bitkisinin kök ekstresinin ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraoral yaralara; topikal olarak uygulanması sonucunda, yara iyileşmesindeki değişikliklerin histopatolojik olarak kontrol grubuyla karşılaştırılarak incelenmesi ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek yeni ajanların geliştirilmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

YARA

Yara genel anlamıyla dokunun hücresel, anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır.^{23,45} Yara iyileşmesi ise bu devamlılığın tekrar sağlanması için oluşan kompleks bir biyokimyasal ve hücresel olaylar dizisidir. Yara iyileşmesi yapılan cerrahi işlemin başarısını direkt olarak etkiler. Bu yüzden de yara iyileşmesi, çok eski zamanlardan beri araştırılan ve hala günümüzde de bir çok araştırmaya konu olan bir süreçtir.

YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi üç fazda gerçekleşir.²⁷

1-İnflamatuar Faz

İnflamatuar faz yaralanmadan hemen sonra başlar ve 3-5 gün devam eder. Bu fazda vasküler ve hücresel değişimler görülür. Plazma eksudasyonu, fibrin formasyonu, lökositlerin göçü ve ödem oluşumu bu fazda görülen olaylardır. Yara bölgesindeki kanama; damar çeperlerindeki vazokonstrüksiyonla azalır ve daha sonra histamin, prostaglandin E₁ ve prostaglandin E₂ bölgeye gelerek vazodilatasyona neden olurlar. Vazodilatasyonla beraber endotel hücreleri arasında ufak boşluklar açarak plazmanın bu boşluklara sızmasını ve lökositlerin göçünü sağlarlar. Sızan plazmanın birikmesiyle ödem oluşur. İnflamasyonla

birlikte rubor (kızarıklık), calor (sıcaklık), dolor (ağrı), tumor (şişlik) ve fonksiyon kaybı gibi semptomlar görülür.²⁷

İnflamasyon sonucu görülen hücresel olaylar ise polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), makrofajların ve lenfositlerin yara bölgesine göçüdür. Bölgeye 48-96 saat içinde makrofajlar gelirler ve hasara uğramış ve nekrotik dokuları fagosite ederek ortadan kaldırırlar. Makrofajlar bu safhada başarılı yara iyileşmesi için büyük önem taşır.²⁷

Ayrıca trombositlerden salgılanan tromboplastin faktörü ve fibroblastlardan salgılanan fibroplastin, hücreleri proliferasyona hazırlar ve bu faz sonlanır.

2-Proliferasyon Fazı

Yara oluşumundan sonra 3-5. günlerde başlar, 15-21. günlere kadar devam eder. Bu faz granülasyon dokusunun ve yeni bağ dokusunun oluşmasıyla karakterizedir. Bu da fibroblast ve endotelial hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşir. Ayrıca bu dönemde makrofajların fagositoz işlemleri maksimum düzeye ulaşmıştır. Fibroblastlar mezenşimal hücrelerden kaynaklanarak, kollajen üretmeye başlarlar. Kollajenler ilk önce düzensiz bir şekilde oryante olurlar. Ayrıca fibroblastlar fibronektini salgırlar. Fibronektin fibrinin stabil durmasına, yabancı ajanın tanınmasına yardımcı olur, fibroblastlar için kemotaktik faktör gibi davranır ve fibrinin makrofajlar tarafından fagositozu sırasında makrofajlara rehberlik eder. Aynı anda endotelial hücre proliferasyonu gerçekleşir. Damar tomurcukları meydana gelir ve yeni damarlar oluşur. Bir süre sonra yara

bölgesinde damar dallarını, fibroblastları, makrofajları, lökositleri ve plazma hücrelerini içeren ince kırmızı nodüller görülür. Daha sonra bu nodüller birleşerek granülasyon dokusunu oluştururlar. Tam bu dönemde neovaskülarizasyon fazı başlar. Bu fazda damarlar azalmaya ve düzenlenmeye başlar.²⁷

3-Maturasyon Fazı

Bu faz ikinci evrenin tamamlanmasıyla başlar ve aylarca sürebilir. Bu fazda skar formasyonu gözlenir. Kollajen üretimi devam eder ve kollajen fibrilleri oryante olurlar. İlk başta çok sayıda damar içermesinden dolayı skar dokusu kırmızı veya pembe görünümündedir. Fakat zamanla fibroblastların ve damarların azalmasına bağlı olarak daha fibröz bir görünüm alır ve rengi soluklaşır. En sonunda hücre ve damardan fakir ve primer olarak kollajen lifleri içeren, normal bağ dokudan daha yoğun ve fibröz bir yapıya dönüşür. Proliferasyon fazında kollajen liflerin üretiminin başlamasıyla, yara kontraksiyonu başlar ve bu fazda daha belirgin bir hal alır. Bu fazda kapiller damarlarda kan akımı düzenlenir. Ayrıca kollajenler düzgün bir hal alır ve olgunlaşır. Bu fazda yara dayanıklılığı daha da artar. Fakat normal doku dayanıklılığının % 80-85' ini hiçbir zaman geçemez.²⁷

Yara İyileşmesi Tipleri

İyileşme yara kenarlarının durumuna göre ikiye ayrılır:²⁷

1-Primer Yara İyileşmesi

Yara kenarları kendiliğinden düzgün olarak karşı karşıya gelmiş veya sütürle birleştirilmiş ise yani yaralanmadan önceki anatomik yapı hemen hemen sağlanmış ise bu tip yaralar primer yaralar olarak tanımlanır. Sütürlerle kapatılan cerrahi insizyonlar ve plaklarla hemen redükte edilen kemik fraktürleri primer iyileşme örnekleridir.^{27,45}

Primer yara iyileşmesinde ilk 24 saatte hafif bir eksuda meydana gelir. Yaranın olduğu bölgede hafif bir ödem ve hiperemi vardır. Daha sonra 2-3 gün içinde çevredeki sağlam dokulardan ince kapillerler çoğalarak yara aralığını kapatırlar ve bu aralıkta bir granülasyon dokusu meydana getirirler. Primer yarada yara kenarlarında nekrotik kısımlar çok azdır, açıklık yoktur, meydana gelen granülasyon dokusu dar bir alanı kaplar ve bakteri kontaminasyonu çok azdır.²³

2-Sekonder Yara İyileşmesi

Yara kenarları birbirinden uzak, doku harabiyetinin olduğu, açık ve enfeksiyona uğramış yaralarda sekonder iyileşme meydana gelir. İyileşme için büyük miktarda granülasyon dokusu gerekir. Nekrotik kısımların atılması veya rezorbe edilerek temizlenmesi uzun zaman aldığından, oldukça şiddetli bir iltihabi reaksiyonun varlığından ve doku kaybının fazlalığından dolayı bu yaraların iyileşmesi uzun ve karmaşıktır. Esasen iyileşme fazları her iki iyileşme tipinde de aynıdır. Yalnız sekonder iyileşmeyi primer iyileşmeden ayıran en önemli fark deri ve mukozanın hareketli kısımlarında oluşan kontraksiyondur.²³

Bazı cerrahlar gereken yara tamiri miktarını azaltmak için tercih edilen doku greftlerinin kullanıldığı yara iyileşmesi şeklini tersiyer yara iyileşmesi veya gecikmiş primer kapama olarak tanımlamışlardır.^{27,45}



ELEKTROCERRAHI

Bistüri cerrahi insizyon yapmak için en yaygın kullanılan enstrümandır. Ancak bistüri insizyonlarının kanama sonucu cerrahi sahanın görülebilirliğinin bozulması ve fazla kan kaybı ihtimalinden dolayı bazı dezavantajları da vardır. Bunun sonucu olarak lazer ve elektrocerrahi cihazları gibi kesilen damarlarda koagülasyon yapan enstrümanların kullanımı artmaktadır.³

Elektrocerrahi kontrol edilebilir bir cerrahi etki elde etmek için yüksek frekanslı akımın bilinçli olarak vücut dokularından geçirilmesidir.²¹ Elektrocerrahi oral kavitede yıllardan beri insizyon yapmak için kullanılmaktadır. Cerrahi sırasında kanamayı azalttığı için bistüriye alternatif olarak yaygın kullanımı vardır. Elektrocerrahi sonrası iyileşmeyi histolojik olarak değerlendiren araştırmalarda uyuşmazlıklar mevcuttur. Bazı araştırmacılar elektrocerrahi insizyonları sonrası iyileşmenin bistüri ile yapılanlara benzer olduğunu göstermişler, kimi yazarlar da aralarında önemli farklar olduğunu bildirmişlerdir. Elektrocerrahi insizyonları sonrası iyileşme sürecindeki değişikliklerin genel olarak lateral ısı birikimine bağlı olarak oluşan doku denatürasyonu sonucu olduğu genel kabul görmektedir.³¹

Elektrocerrahi cihazı 4 komponentten oluşur.²²

1- Akım kaynağı: 1-4 MHz arasında değişen yüksek frekanslı dalga formu oluşturur. Daha yüksek frekanslar daha az lateral ısı oluşturduğundan daha iyidir. Elektrocerrahi cihazlarının güç çıkışları 70-100 W arasında değişir.

2- Aktif elektrot: İşlem yapılan dokuya yüksek frekanslı dalga formunu ileten parçadır. Farklı tipleri vardır, esasen üç şekilden birine benzerler: Tek telli elektrotlar; insizyon veya eksizyon yapmak için kullanılırlar. Loop (halka) elektrotlar doku düzeltmesi için; küre şeklindeki elektrotlar koagülasyon için kullanılırlar.

3- Pasif elektrot (topraklama plakası): Hastanın vücuduyla geniş bir yüzey şeklinde temasta tutulan düz plakadır. Bir anten gibi, hastanın vücuduna giren dalgayı alır ve cihaza tekrar dönmesini sağlar. Pasif elektrot yerleştirilmeden yapılan elektrocerrahi insizyonlarında insizyon hattına komşu alanda önemli olarak daha geniş denatüre bölge mevcuttur.^{22,31}

4- Açma-kapama düğmesi: Elektrocerrahi cihazını açar veya kapatır. Cihaz ayak kontrolüyle veya handpiece'deki düğme yoluyla kullanılabilir. Düğmeye basma ile kesim hareketini aynı elle aynı zamanda yapmanın zorluğundan dolayı ayak kontrolü tercih edilmektedir.

Lateral Isı

Aktif elektrodun ucu doku ile temasa geçtiğinde elektrot önemli bir ısı oluşturmaz tersine şiddetli ısı dokuyla temasa geçen elektrot ucunun istenilen cerrahi etkisini yapabilmesi için gereklidir. Bu intraselüler ısı insizyon ve/veya koagülasyon hattında hücrelerin ayrılmasına yol açarken, bir miktar ısı komşu hücre tabakalarına da yayılır. Bu ısı, lateral ısı olarak adlandırılır. Lateral ısı tüm insizyon sahalarına komşu olan hücre tabakalarında koagülasyon nekrozuna neden olur. Ancak bu nekroz minimaldir ve istenmeyen doku destrüksiyonuna aşırı

lateral ısı sebep olur. Bundan dolayı elektrocerrahi kullanımı ile asıl amaç minimal lateral ısı ile temiz insizyon ve/veya koagülasyon meydana getirmektir. Bu amaç birkaç faktörün kontrolü ile elde edilebilir.^{22,31,32}

Aktif elektrodun boyutu ve tipi: Birçok elektrot tipi mevcuttur. Elektrot ne kadar kalın olursa, lateral ısı miktarı da o kadar büyük olur. Elektrocerrahi bölgesinde meydana gelen nekrozun genişliği kullanılan aktif elektrodun tipine göre değişir. Elektrocerrahi yaraları ile ilgili çalışmalarda insizyon için kullanılan iğne tipindeki elektrotların 0.12 mm genişliğinde bir nekroz; doku düzeltmesinde kullanılan loop elektrot ile 0.31 mm genişliğinde nekroz rapor edilmiştir. Büyük elektrodun küçük olandan daha fazla doku hasarına yol açtığı da ifade edilmiştir.

Güç ayarı: Güç ayarı (seviyesi) yeterli değilse, elektrot ucuna küçük doku parçaları yapışır ve dokuyu çeker. Yüksek güç ayarı yüzey dokuda kıvılcım ve yakarak kömürleşmeye yol açar. Optimum güç ayarı deneyimler sonrası elde edilebilir. Daha kalın elektrotlar daha yüksek güç gerektirir ki bu da lateral ısıyı artırır.^{22,31}

Dalga formu: Dalga formu seçiminde aşağıdaki kriterler gözönünde bulundurulmalıdır.

1- Gereken cerrahi etki: Doku kesimi veya hemostaz mı gerektiğine dikkat edilmelidir.

2- Kemiğin cerrahi sahaya yakınlığı.

Tam rektifiye dalga formu minimum lateral ısı ile mükemmel doku kesimi oluşturur ancak çok az hemostaz sağlar. Alttaki kemikle uzun bir temastan kaçınarak periostu içeren insizyon da güvenli bir şekilde yapılabilir. Tam rektifiye filtre edilmemiş dalga formu iyi bir hemostazla birlikte iyi bir doku kesimi de sağlar. Bu dalga formu doku büzülmesi ve biraz daha fazla lateral ısıya neden olduğundan, kemikle sıkı yakınlık içinde olan dokularda kullanılamaz. Parsiyel rektifiye dalga formu tam rektifiye filtresiz dalga formuna göre daha fazla lateral ısı oluşturur. Bundan dolayı sadece yumuşak dokudaki kanamaların kontrolünde kullanılır, kemik yakınında kullanımından kaçınılmalıdır. Fulgurasyon dalga formu enükleasyon sonrası kist artıklarının destrüksiyon ve uzaklaştırılması için idealdir. Elektrot daima doku yüzeyinden yaklaşık 0.5 mm uzakta tutulduğundan, kemik yakınındaki yumuşak dokuda kullanılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Elektrocerrahi dalga formlarının özellikleri.

	Tam rektifiye filtreli	Tam rektifiye filtresiz	Parsiyel rektifiye	Fulgurasyon
Akımın karakteri	Sürekli	Pulsatif	Fasıllı	Yarım dalga module
Uygulama yeri	Sadece kesi	Koagülasyonlu kesi	Sadece koagülasyon	Yüzeysel karbonizasyon
Kesme etkinliği	Çok iyi	İyi	Zayıf	Yok
Koagülasyon gücü	Minimal	İyi	Çok iyi	Mükemmel
Lateral ısı üretimi	Minimal	Az	Daha fazla	En yüksek
Dokunun büzülmesi	Minimal	Az	Daha fazla	En yüksek

Uygulama süresi: Elektrot dokudan ne kadar hızlı geçerse lateral ısı da o kadar az olur. Lateral ısıyı minimumda tutarak efektif bir insizyon yapmak için elektrodun doku üzerinde 7 mm/sn hızında geçmesi gerektiği tahmin edilmektedir. Aktif elektrot bir noktada 1-2 saniyeden fazla temasta tutulmamalıdır aynı nokta üzerinde elektrot uygulaması 10-15 saniye aralıklarla olmalıdır. Bu ara, yara üzerinde oluşan ısının dağılmasına ve elektrotun bir sonraki uygulamasından önce doku yüzeyinin aşırı ısınmasını önler. Daha kalın elektrot daha fazla lateral ısı meydana getirdiğinden tekrarlar arasında geçmesi gereken süre elektrodun kalınlığına bağlı olarak artırılmalıdır.

Yüzey dokusunun durumu: Doku yüzeyi ısı dağılmasına imkan vermesi için nemli olmalıdır. Dehidrate doku yüzeyi kıvılcım çıkmasına, elektrodun dokuyu çekmesine ve iyileşme gecikmesine yol açar. Bundan dolayı doku yüzeyinin hastanın kendi tükrüğü, su veya serum fizyolojikle ıslatılmış olması arzu edilir. Elektrocerrahi sonrası sahanın hemen irrigate edilmesi de lateral ısıyı minimize etmeye yardım edecektir.

Kalkwarf ve ark³¹, elektrodun penetrasyon derinliğinin de, lateral ısı oluşumundaki değişkenlerden olduğunu ifade etmektedir.

Elektrocerrahinin avantajları

- Çok az kanama veya hiç kanama olmadan temiz doku kesimi sağlar.
- Net cerrahi saha görüşü sağlar.

- Yumuşak doku düzeltmesi mümkündür.
- Ulaşılması zor sahalara erişim daha iyidir.
- İyileşme rahatsızlığı ve skar formasyonu minimaldir.
- Basıncsız ve hassas bir tekniktir.

Elektrocerrahinin Dezavantajları

- Başlangıçta cihazın maliyeti yüksektir.
- Yüksek volümlü aspiratör kullanılmazsa yanık doku kokusu olur.
- Elektrodun sterilizasyonuna dikkat edilmezse bakteriyel veya viral enfeksiyonun yayılma ihtimali vardır.
- Elektrocerrahi cihazları günümüzde modern pacemaker'ların çoğu ile uyumlu olsa da, dış etkilere karşı korunması olmayan eski pacemaker'lı hastalarda kullanılmamalıdır.
- Elektrocerrahi cihazı yanıcı gazların yakınında kullanılmamalıdır.^{22,41}

ELEKTROCERRAHİDE YARA İYİLEŞMESİ

Elektrocerrahinin histolojik etkisi, cihazın çıkış gücü ve frekansı, seçilen dalga formu ve aktif elektrodun ebat ve şekline bağlı olarak değişir. Elektrocerrahi yaralarının histolojik analizi düşük frekanslı cihazların yüksek frekanslı cihazlardan önemli derecede büyük doku değişikliği yaptığını göstermiştir. Elektrocerrahi elektrodunun kemikle kontakta gecikmiş yumuşak doku

iyileşmesiyle ve alttaki kemikte nekrozla sonuçlanır. Minimum postoperatif rahatsızlık için elektrodun periosta temasından kaçınmak gerektiği tavsiye edilmektedir.²²

YARA İYİLEŞMESİNİN HIZLANDIRILMASI

Araştırmacılar fizyolojik olarak ilerleyen yara iyileşmesini hızlandırmak için pek çok madde üzerinde çalışmışlardır. Amaç enfeksiyona uğramamış ve hızlı bir iyileşmeyle, fonksiyonların daha çabuk normale dönmesi, estetiğin yeniden kazanılması ve sosyal hayata kısa sürede dönebilmektir. Oluşmuş bir yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesi insanın bu fonksiyonlarını rahat bir şekilde sürdürebilmesi açısından oldukça önemlidir. Ağızda tükürük salgısı mevcudiyetinin intraoral yaraların iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir.⁹

Yapılan çalışmalar sonucu yumuşak doku ve kemikte yara iyileşmesini artırıcı pek çok büyüme faktörü ve greft materyali sentez edilmiştir. Bunlara örnek olarak Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor, Platelet Derived Growth Factor, Transforming Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Tumor Necrosis Factor, Insulin-like Growth Factor ve Bone Morphogenetic Protein'leri sayabiliriz.^{4,25,33,35,38,42,43,52,59,60}

Yine yara iyileşmesini hızlandırmak için bu tür özelliği bilinen bitkilerden hazırlanan ekstreler de farklı tipteki yaralara uygulanmış ve etkili oldukları tespit edilmiştir. Çin'de 5000'den fazla tıbbi bitkinin kullanıldığı ve bitkisel ilaç üreten 1500 fabrika bulunduğu bildirilmektedir.⁵⁵ Türkiye 9000'i aşan bitki türü sayısı ile Avrupa kıtasının en zengin floralarından birine sahiptir.⁵⁰

Dolayısıyla ülkemiz çok zengin bir bitkisel kaynaklı ilaç hammaddesi potansiyeline sahiptir. Ülkemizde halk arasında yüzyılların getirdiği tecrübeyle yaygın olarak kullanılan bitkilerden elde edilen ilaçların derlendiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte sahip olduğumuz potansiyele göre henüz yeterli olduğu söylenemez.^{28,44,53,54} Dünyanın pek çok bölgesinde tıbbi bitkiler yara iyileştirici, antibakteriyel,^{49,50} antiinflamatuvar,³⁰ antifungal,¹⁸ antiviral,²⁶ antikanser ve antioksidan^{19,39} aktivitelerinden dolayı kullanılmıştır.^{46,47,48} Farmakolojinin bir alt bilim dalı olan farmakognozi bitkisel kaynaklı işlenmemiş ilaçları, bunların fiziksel ve kimyasal özelliklerini konu almaktadır.⁶

Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonunun yaşlanma ve bir çok hastalığın sebebi olarak önemli potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir. Bundan dolayı serbest radikallerin neden olduğu patolojik durumlarla savaşmak için bitkilerden doğal ürünler aramak günümüz stratejilerinden biridir. Antioksidanlar, oksidize olabilir substratla karşılaştığında (karbonhidratlar, lipid, DNA, protein) bu substratın oksidasyonunu önemli derecede geciktiren veya önleyen maddeler olarak tanımlanmıştır. Bitki ekstraktlarının eski zamanlardan beri antioksidan, antibakteriyel ve antifungal özellikler gibi biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Doğal antioksidanların ateroskleroz, karsinogenezis ve yaşlanma süreci gibi birçok hastalıkta lipid peroksidasyon hasarını önlemek amacıyla kullanımı önemli olmaktadır.¹⁹ Oksijen radikalleri ve lipid peroksidleri yaşlanma, kanser, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, senil demans ve otoimmün bozuklukları içeren hastalıkların etyolojisinde düşünülmektedir.^{38,55}

Arnebia da tıbbi bitkilerden biridir ve Asya, Kuzey Afrika ve Türkiye’de yetişmektedir.^{7,17} Arnebia türlerinin içerdikleri naftakinonlar^{12,13,36} ile ilişkili olarak antibiyotik ve antikanser aktiviteleri olduğu, yanıklar ve cilt hastalıklarının tedavisinde haricen kullanıldığı rapor edilmiştir.³⁰ Aynı zamanda kırmızı boyar madde olarak kumaş boyamacılığında kullanılmaktadır.^{1,51}



ARNEBIA

Arnebia Forssk. cinsi bitkiler Boraginaceae familyasına aittir. Tek yıllık veya çok yıllık bitkilerdir. Kökleri mor renkli boya taşır. Gövdeleri basit veya dallanmış; tüylü, dikenli veya kadife tüylüdür. Çiçek durumları çok yıllık olanlarda yoğun olarak bir terminal başçıkta; tek yıllık olanlarda ise gövdenin üst kısmında pek çok dal üzerindedir. Kaliks derin olarak ikiye bölünmüştür, loblar ince-uzun veya mızraksıdır. Korolla (taç yapraklar) sarı renklidir; krater formu ile huni şekli arasında olup boğaz pulsuz ve kıvrımsızdır. Annulus (yüzüksü halka) her zaman mevcut değildir. Çiçekler heterositülözdür, halka dizilişli yapraklar içerisinde veya farklı seviyelerde düzensiz olarak dizilmiş stamenleri (erkek organ) vardır.^{5,17}

Arnebia cinsinin Türkiye florasında 4 türü kayıtlıdır. Bunlar:

1. *Arnebia densiflora*,
2. *Arnebia pulchra*,
3. *Arnebia decumbens*,
4. *Arnebia linearifolia*'dır.

ARNEBIA DENSIFLORA'NIN BOTANİK ÖZELLİKLERİ

Arnebia densiflora (Nordm.) Ledeb. Boraginaceae familyasının *Arnebia* cinsine dahil bir türdür. Çok yıllık, kalın odunsu gövdeli bir bitkidir. Gövdesi basit, 25-40 cm uzunluğunda, kadife tüylü ve dikenlidir, yaprak sapının (petiol)

tabanı hariç tabanda tüylerle çevrilmiştir. Yapraklar basık kıllı ve kadife tüylüdür; şeritsi mızraksıdan şeritsi elips şekilliye kadar değişik şekilleri vardır. Yaprığın tabanı ortalama 4 cm'lik bir petiole doğru incelmiştir, yaprağın ayası 10-15 x 0.8-1.3 cm ebadındadır. Gövde yaprakları sapsız ve aşağıya kıvrıktır. Çiçek durumu yoğundur ve 6-12 cm çapındadır. Kaliks (çanak yaprak) çiçekte 15-20 mm, meyvede 30 mm'ye kadardır ve tabana doğru ikiye bölünmüştür. Çanak kambursu durumlu değildir ve lobları künt uçludur. Korolla sarıdır ve 35-45 mm'dir, tüpü dış yüzeyde seyrekçe tüylüdür. Annulus yoktur, kenar 12-16 mm çapında ve beneksizdir. Stamenler bir halkada toplanmıştır. Nutletler (findıkçık) 4-5 mm, basık-yumurta şekilli, yeşilimsi-kahverengi arasında, tüberkülat siğilli-buruşuk yüzeyli ve ventral omurgalıdır. Mayıs-Ağustos ayları arasında çiçek açarlar. Yetiştirme alanları sarp kayalık alanlar, kayalık çıkıntılar, kayalık kireçtaşı ve volkanik yamaçlar olan bu bitki deniz seviyesinden yaklaşık 750-2600 m yükseklikte bulunur. *Arnebia densiflora* bitkisinin Türkiye florasında yedi adet sinonimi verilmiştir. Bunlar:

- *Lithospermum densiflorum*,
- *Arnebia cephalotes*,
- *Munbya cephalotes*,
- *Munbya densiflora*,
- *Munbya conglobata*,
- *Macrotomia cephalotes*,
- *Arnebia macrothyrsa*'dır.

Arnebia densiflora'nın Türkiye'de yetiştiği bölgeler şu şekildedir: Bursa Uludağ; Manisa Kırkağaç; Eskişehir Kepen; Kayseri Bakır Dağı; Adana Saimbeyli, Bozoğlan Dağı; Erzincan Keşiş Dağı; Konya Hamitseydi, Ermenek, Boğaz-Beşkuyu; Niğde Aladağ, Ulupınar Yaylası; Kahramanmaraş Berit Dağı; Sivas Ulaş, Kangal ve Gürün'dür.^{10,17} Türkiye dışında Yunanistan'da da yetişmektedir.

ARNEBİA TÜRLERİNİN NAFTAKİNONLARI

Bitkiler ve hayvanlar aleminde bulunan fenolik bileşiklerin bir grubunu naftakinonlar oluşturmaktadır. Naftakinonlar bitkiler aleminde çok yaygın değildirler. Bilinen naftakinon türevlerinin hepsi renkli maddelerdir ve boya maddesi olarak kullanılırlar. Örneklerin çoğu Boraginaceae familyası bitkilerine aittir. En fazla naftakinon ihtiva eden türler bu familyanın *Lithospermum*, *Echium*, *Onosma*, *Alkanna*, *Cynoglossum* ve *Arnebia* cinslerine aittir. 60 türü ile *Lithospermum* cinsi naftakinonlarca en zengin cinsdir. Naftakinonlar aynı familyadan *Alkanna tinctoria*'nın köklerinden izole edilen ilk naftakinon olan alkannin'den dolayı alkanninler adı ile de bilinmektedirler.

Naftakinonlar;

1. Polarize ışığı çevirmelerine,
2. Zincirde bulunan alkolik grubun pozisyonuna,
3. Esterleşmiş alkolik grubun pozisyonuna, göre farklı olarak isimlendirilmişlerdir.¹⁰

Bütün naftakinonlar biyolojik olarak son derece aktif bileşiklerdir. Bu tür maddelerin antibakteriyel, antitümör ve yara iyileştirici aktiviteleri çok belirgindir. Bu grubun bütün üyelerinin sahip olduğu yara iyileştirici etkileri, belki de en fazla klinik öneme sahip özelliğidir. Naftakinonların biyolojik aktivitelerinde kayıplar özellikle ışık, hava ve ısının etkisiyle meydana gelen polimerizasyonlarda görülmüştür. Naftakinonların bozunma hızının bazik ortamda daha fazla olduğu görülmüştür. Bu maddeler asidik ortama sahip (pH:2-3) bir tıbbi formülasyonda kullanılabilir. Nötr veya bazik ortamda ise stabiliteyi sağlayıcı maddelerle birlikte kullanılabilir.¹¹ Bozan¹¹ 5°C' de saklanması halinde terakrilalkannin'in pH 3.05' te yarılanma ömrünü ($t_{%50}$) 478 gün (16 ay), pH 2.2' de 332 gün (11 ay) olarak tespit etmiştir. Hekzanlı kök ekstresinin akut toksisite çalışmalarında LD₅₀ değeri (Letal doz: Deney hayvanı grubunun % 50'sinin ölümüne neden olan dozdur) 17.83 mg/kg olarak bulunmuştur.

Arnebia türlerinden izole edilen naftakinonlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁰

Tablo 2. *Arnebia* türlerinden izole edilen naftakinonlar.

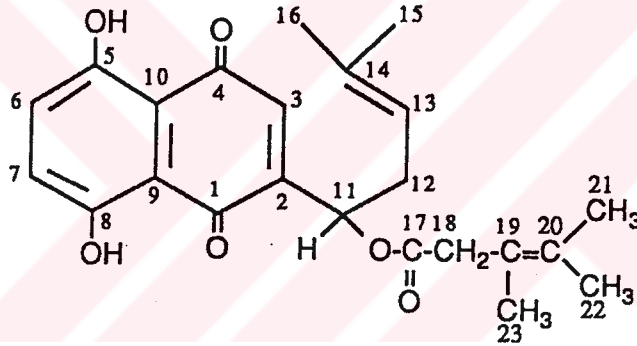
Alkannan
Anhidroalkannin
Alkannin, Şikonin
Deoksialkannin, Arnebin-7
Asetilalkannin, Asetilşikonin, Arnebin-3
İzobutilalkannin , İzobutilşikonin
İzovalerilalkannin , İzovalerilşikonin
α -metil-n-butilalkannin , α -metil-n-butilşikonin
β , β - Dimetilakrilalkannin; β , β - Dimetilakrilşikonin, Arnebin-1
Terakrilalkannin, Terakrilşikonin
Anjelikalkannin , Anjelikşikonin
β –Hidroksiizovalerilşikonin
β –Asetoksiizovalerilalkannin
Hidroksialkannin(Arnebin-5)
Asetilhidroksialkannin(Arnebin-6)
β , β -Dimetilakril hidroksialkannin(Arnebin-2)
<u>Monoterpenil benzokinonlar</u>
Arnebinon
Arnebinol
Arnebifuranon

Bozan¹⁰ çalışmasında naftakinonların izolasyonu için Sivas Kangal'dan toplanan *Arnebia densiflora* bitkisinin köklerinden elde edilen ekstreyi kullanmıştır. *A. densiflora* bitkisinin köklerinin n-hekzanlı ekstresinden, ince tabaka kromatografisi kullanılarak izole edilen naftakinonlar Tablo 3 ve Şekil 1, 2, 3, 4'te gösterilmiştir.

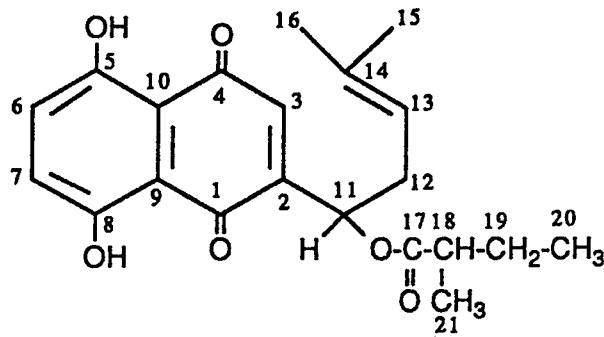
Tablo 3. *A.densiflora*'nın naftakinonlarının formülleri.

Naftakinon	Formül
Terakrilalkannin	$R=O-CO-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$
β,β -Dimetilakrilalkannin	$R=O-CO-CH=C(CH_3)_2$
α -metil-n-butilalkannin	$R=O-CO-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$
İzovalerilalkannin	$R=O-CO-CH_2-CH(CH_3)_2$

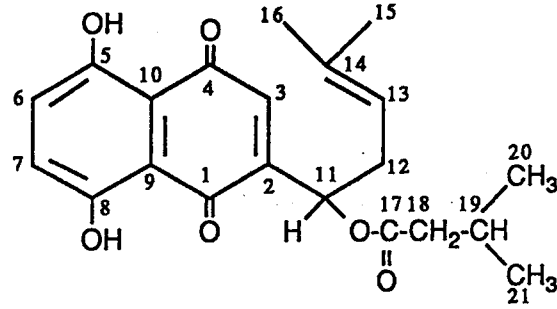
İzovalerilalkannin ile α -metil-n-butilalkannin karışım halinde izole edilmişlerdir.¹⁰



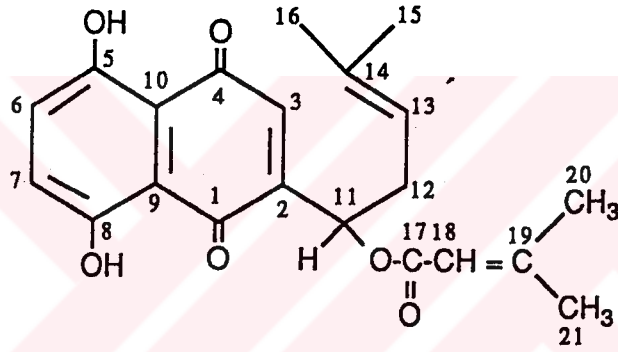
Şekil 1. Terakrilalkannin'in kimyasal formülü



Şekil 2. α -metil-n-butilalkannin'in kimyasal formülü



Şekil 3. İzovalerilalkannin'in kimyasal formülü



Şekil 4. β,β -Dimetilakrilalkannin'in kimyasal formülü

Bozan ve ark.¹² HPLC (high-performance liquid chromatography) kullanarak *A. densiflora* köklerindeki naftakinonların kantitatif olarak belirlendiği çalışmada Bozan'la aynı sonuçları elde etmişlerdir.

Bozan ve ark.¹³ tarafından Eskişehir-Sivrihisar'dan toplanan materyalden TLC-densitometry kullanarak *A. densiflora* köklerindeki naftakinon içeriğinin kantitatif olarak belirlendiği çalışmada bir önceki araştırmalarıyla benzer sonuçları elde etmişlerdir. Araştırmacılar TLC ile elde ettikleri bu bulguları HPLC kullanılarak bulunan verilerle karşılaştırmışlar ve belirlenen naftakinon içerikleri arasında önemli bir fark tespit edememişlerdir.

Bozan¹¹ *A. densiflora* ekstresinin ve izole edilen terakrilalkannin ile izovalerilalkannin ve α -metil-n-butilalkannin karışımının antibakteriyel etkisini Microbroth Dilüsyon yöntemi kullanarak *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Bacillus subtilis* mikroorganizmalarına karşı incelediği araştırmasında; test materyallerinin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) kuvvetli antibiyotik olarak bilinen ampisilin (8 $\mu\text{g/ml}$) ve eritromisin (12 $\mu\text{g/ml}$) değerlerine göre daha düşük olmasına rağmen, antibakteriyel sınır olarak kabul edilen MİK değerleri içinde yer almakta idi. MİK değerleri 10-200 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişen maddeler antibakteriyel olarak kabul edilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri

Mikroorganizma	Ekstre	Terakrilalkannin	İzovalerilalkannin- α -metil-n-butilalkannin
<i>E. coli</i>	64	32	32
<i>S. aureus</i>	128	64	64
<i>S. agalactiae</i>	64	32	32
<i>B. subtilis</i>	128	32	32

A. densiflora köklerinin maksimum ekstraksiyon verimi çözücü olarak n-hekzan kullanılarak Soxhlet cihazı ile yapılan ekstraksiyonda %5.65 olarak bulunmuştur. Soxhlet cihazında ilk yarım saat içinde naftakinonların yaklaşık %80'i, ilk iki saatte ise %86-90'ı ekstre edilebilmektedir. Köklerin parçacık boyutu ekstraksiyon verimi üzerine yaklaşık %3 etki etmektedir.¹¹

Arnebia türlerinin çeşitli farmakolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. *Arnebia euchroma* köklerinde bulunan monoterpenilbenzokinon yapısında bulunan arnebinon, arnebinol ve arnebifuranon'un prostaglandin sentezini inhibe edici etkisinin olduğu saptanmıştır^{57,58}



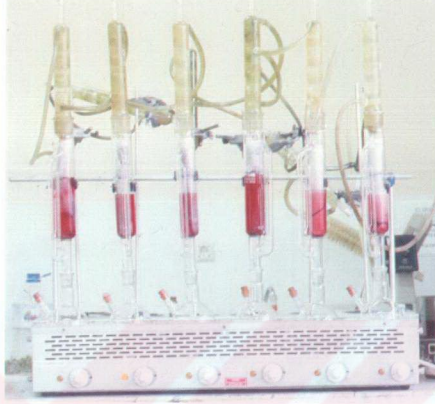
MATERYAL VE METOD

Çalışmada, etkisini araştırmak için kullandığımız ekstreyi hazırlamak için *Arnebia densiflora* bitkisinin kökleri kullanıldı. Sivas ili sınırları içinde özellikle Ulaş, Kangal ve Gürün civarında yayılış gösteren *A. densiflora* bitkisi (Resim 1) Ulaş ilçesi (yükseklik 1400 m) kırsalından 2001 Haziran ayı başında toplandı.



Resim 1. *Arnebia densiflora* bitkisinin görünümü

Toplanan bitkiler Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvarında kök, gövde, yaprak ve çiçekleri ayrıldıktan sonra kökler açık havada kurutuldu, blender kullanılarak (Waring Commercial Laboratory Blender) kaba toz haline getirildi ve daha sonra n-hekzan (Merck, Germany) ile bitki materyali Soxhlet cihazında (Resim 2) ekstraksiyona tabi tutuldu. Ekstraksiyona, çözeltiyeye renkli madde geçmeyinceye kadar devam edildi.



Resim 2. Soxhlet cihazı.

Elde edilen *A. densiflora* kök ekstresinden % 10'luk merhem (pomat) hazırlandı (Tablo 5). Hazırlanan pomat içermiş olduğu ekstreten dolayı mor renk aldı.

Tablo 5. % 10 *A. densiflora* kök ekstresi içeren merhem (pomat) bileşimi.

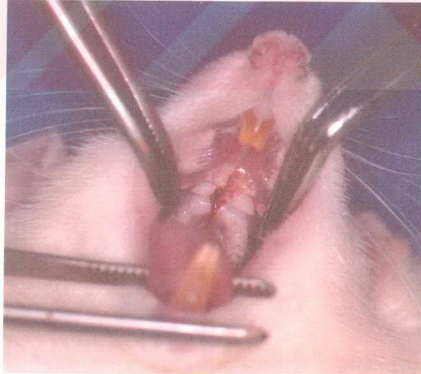
İçerik	Miktar
<i>A. densiflora</i> kök ekstresi	5,00 gr
Lanolin	22,50 gr
Vazelin	22,50 gr

Çalışmanın deneysel kısmı 96 adet rat üzerinde, C. Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Ortalama ağırlıkları 200-230 gr arasında değişen Wistar albino türü ratlar kullanıldı. Ratların anestezisi 90 mg/kg ketamine hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) ve 5 mg/kg xylazin (Rompun %2, Bayer Türk Kimya

Sanayi Ltd. Şti.) kombinasyonu, insülin enjektörü (Hayat, 100 IU) ile IM yoldan enjekte edilerek sağlandı. Ratlarda intraoral olarak üst çene palatinal bölge anteriorda orta hatta 10 mm uzunluğunda primer yara (15 numaralı bistüri ile insizyon) ve iğne elektrot (I 22 CA kod numaralı Ø 0,22 mm Servotome, Satelec, France) (Resim 3) ile elektrokoter yarası (Micro Elektrodenal Unit, cut modu ayar 4'te insizyon) oluşturdu (Resim 4). Yaralar 4/0 katgüt (Doğsan) ile tek sütür atılarak kapatıldı.



Resim 3. Servotome, Satelec marka elektrokoter ucu.



Resim 4. Ratlarda oluşturulan koter yarası.

Bistüri ve elektrokoter grupları olarak iki ana gruptan oluşan deney hayvanları 6'şarlı olarak 4., 7., 14. ve 21. gün deney ve kontrol alt gruplarına

ayrıldı (Tablo 6). Kontrol grubundaki hayvanlara ait yaralara hiçbir madde veya ilaç uygulanmadı, deney grubundaki hayvanlarda oluşturulan yaralara ise, C.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvarında hazırlanan *A. densiflora* kök ekstresi topikal olarak günde bir kez olmak üzere eküvyon çubuğuyla uygulandı. Hayvanlara deney süresince standart hazır yem ve su verildi. Toplam 96 adet rat 6'şarlı gruplar halinde 4., 7., 14., ve 21. günlerde sakrifiye edildi. Ratların palatinal bölgelerinden diseksiyonla çıkarılan yumuşak doku (palatinal mukoza) örnekleri histopatolojik değerlendirmeye alındı.

Tablo 6. Çalışmada kullanılan ratların dağılımı

Bistüri Yarası Grubu			Elektrokoter Yarası Grubu		
Gün	Deney (n)	Kontrol (n)	Deney (n)	Kontrol (n)	Gün
4	6	6	6	6	4
7	6	6	6	6	7
14	6	6	6	6	14
21	6	6	6	6	21

Elde edilen doku örnekleri C.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda doku takip kasetlerine alınarak %10'luk nötral formalin içerisinde 48 saat süreyle tespit edildi. Dehidratasyon için, %50'lik konsantrasyondan başlayarak %100'lüğe kadar artan derecelerde etil alkol serilerinden geçirilen dokular ksilolde şeffaflandırdıktan sonra erimiş parafinde 60°C'lik etüvde bir gece tutuldu ve ertesi sabah parafin içerisine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5-7 µm'lik kesitler ya Hemotoksilen-eozin (H.E.) ya da Mallory

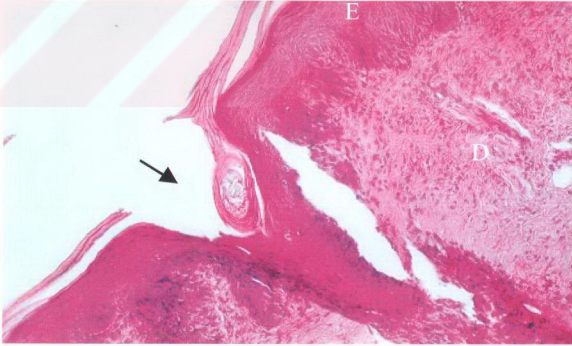
azan (M.A.) boyama yöntemleriyle boyandı. Hazırlanan kesitler Jenamed II (Carl Zeiss) fotomikroskopta değerlendirildi.

BULGULAR

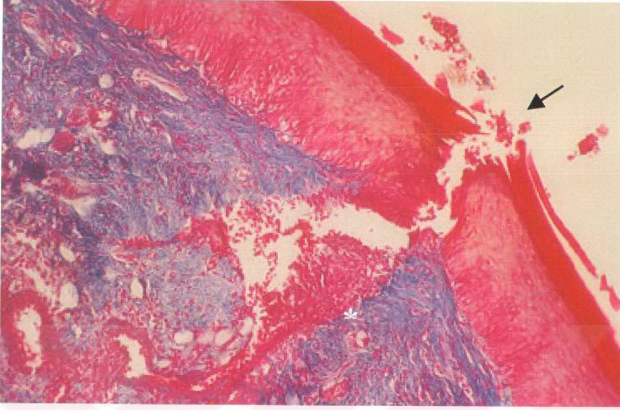
Ratlarda intraoral olarak oluşturulan bistüri ve elektrokoter yaralarına *A. densiflora* kök ekstresinden hazırlanan pomatın topikal olarak uygulanmasından sonra elde edilen bulgular şu şekildedir:

Bistüri ile Oluşturulan Yara Grubu

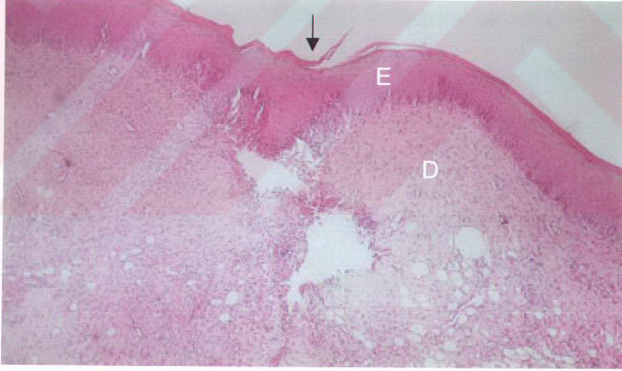
Histopatolojik inceleme sonucunda, bistüri ile yara oluşturulduktan sonra 4. günde kontrol grubunda (BK4) henüz bir iyileşme görülmedi. Kesi yerlerinin kapanmamış olduğu ve kanama belirtilerinin sürdüğü izlendi (Resim 5, 6); bazı hayvanlarda epidermal kapanma tamamlanmış olmakla birlikte dermal bölgelerde bunun henüz tamamlanmamış olduğu gözlemlendi (Resim 7).



Resim 5. BK4 grubu ratlarda kesi yerinde (→) henüz bir iyileşme gözlenmediğinin görüntüsü. Epidermis (E), dermis (D). H.E X20



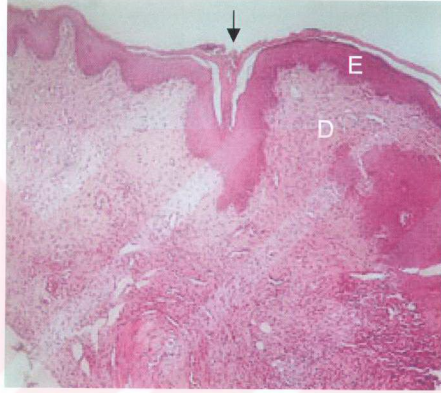
Resim 6. BK4 grubunda bir başka kesitte benzer bulgular gözlenmektedir. Bunun yanısıra kesi bölgesine yakın kanama (*) mevcuttur. Kesi bölgesi (→) M.A.X20



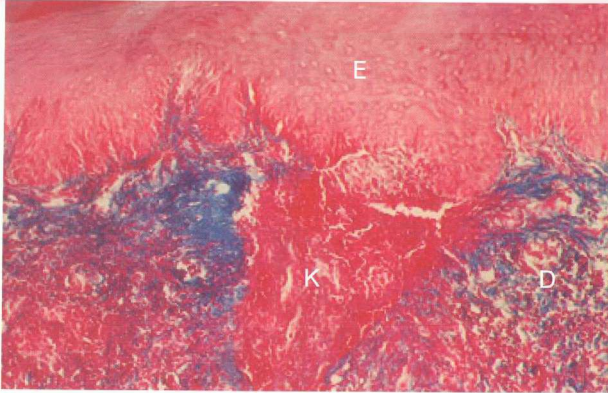
Resim 7. BK4 grubuna ait başka bir hayvanda epidermisin (E) yara bölgesinin (→) kapanmasına karşın, dermiste (D) kapanmanın gerçekleşmediği gözlenmektedir. H.E X10

Bistüri ile yara oluşturulduktan sonra dört gün boyunca *A densiflora* kök ekstresi uygulanmış hayvanlarda (BD4) kesi alanının epidermal ve dermal bölgelerinin kapandığı ancak dermis bölgesinde yoğun hemorajinin devam ettiği

gözlendi (Resim 8). Kollajen yapımı henüz retiküler lif evresinde ama tam değildi (Resim 9). Kesi alanında mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Kontrol grubuna göre daha hızlı bir iyileşme ve kesi alanında daha yoğun olmak üzere epidermal hiperplazi mevcut olduğu tespit edildi.

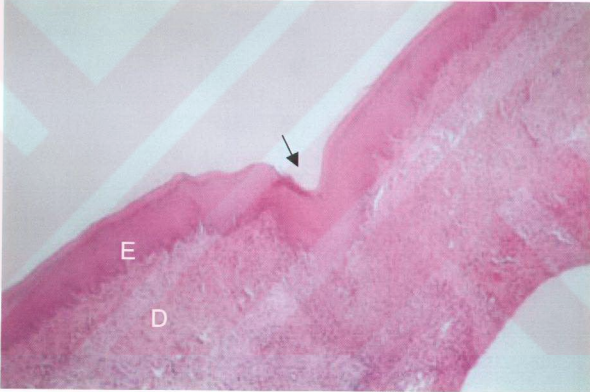


Resim 8. BD4 grubu hayvanlarda kesi bölgesinin (→) epidermal (E) ve dermal (D) bölgelerde kapanmış olduğu gözlenmektedir. H.E. X10

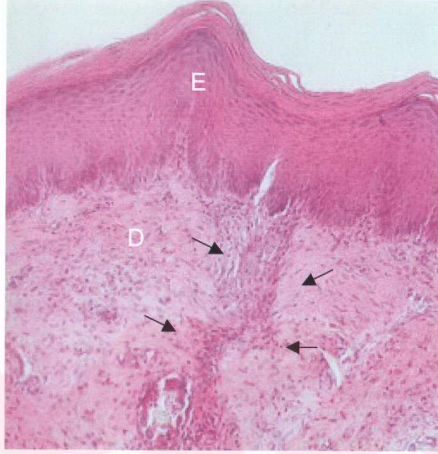


Resim 9. BD4 grubunda kollajen yapımının henüz tümüyle tamamlanmadığı gözlenmektedir. Epidermis (E), dermis (D). M.A.X20

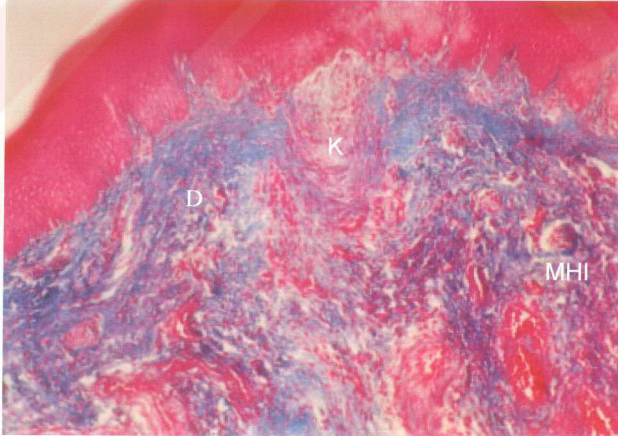
Bistüri ile yara oluşturulduktan yedi gün sonra (BK7) hemoraji hafifleyerek de olsa sürmekte idi. Yara tam olarak kapanmış, dermal bölgede kollajen yapımı henüz retiküler lif evresinde ve bu bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Bunun yanı sıra epidermal alanda tüm alanlar hiperplazik, bazı alanların ise hiperkeratik bir görünümde olduğu gözlemlendi. Epidermal iyileşme dört günlük yaralarla karşılaştırıldığında daha iyi olarak izlendi (Resim 10, 11, 12).



Resim 10. Bistüri ile yara oluşturulduktan 7 gün sonra yara (→) tümüyle kapanmış olarak gözlenmektedir. Epidermis (E), dermis (D). H.E.X10

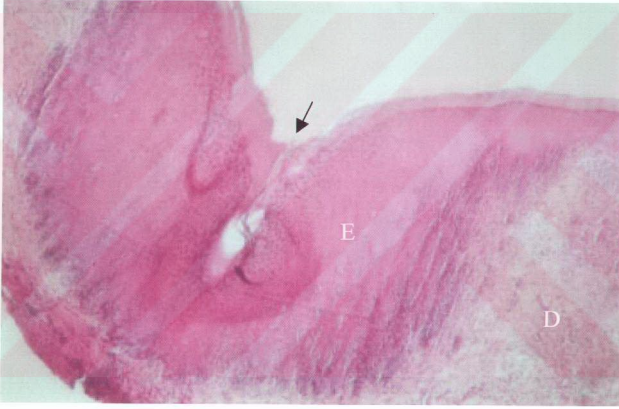


Resim 11. BK7 grubunun başka bir hayvanında epidermisin (E) hiperplazik ve hiperkeratik olduğu, dermiste (D) kesi bölgesinde oluşan yeni dermal tabakanın (→) henüz olgunlaşmamış olduğu görülmektedir. H.E.X20

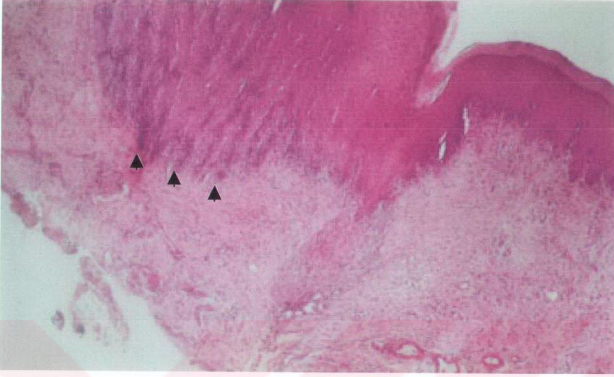


Resim 12. BK7 grubunda henüz retiküler lif evresinde olan kollajen yapımı (K) ve dermiste(D) mononükleer hücre infiltrasyonu (MHI) gözlenmektedir. M.A.X20

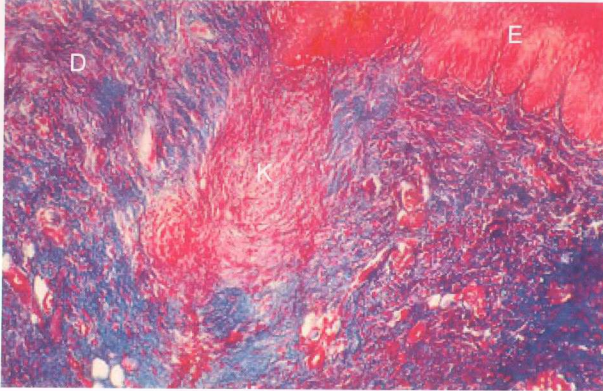
Bistüri ile kesi oluşturulduktan sonra yedi gün boyunca ekstre uygulanmış (BD7) yara bölgelerinde kesi alanında hemoraji kontrole göre daha az, kollajen lifler daha belirgin olarak izlendi. Buna karşın kesi alanında kontrole göre epidermisten dermisin iç bölgelerine doğru ayakçıkların uzandığı gözlemlendi. Dermal iyileşmenin bu grupta kontrole göre daha belirgin olduğu görüldü (Resim 13, 14, 15).



Resim 13. BD7 grubunda hemoraji kontrole göre daha az ancak epidermal (E) hiperplazi oldukça belirgin bir bulgudur. Kesi yeri (→), dermis (D). H.E.X10



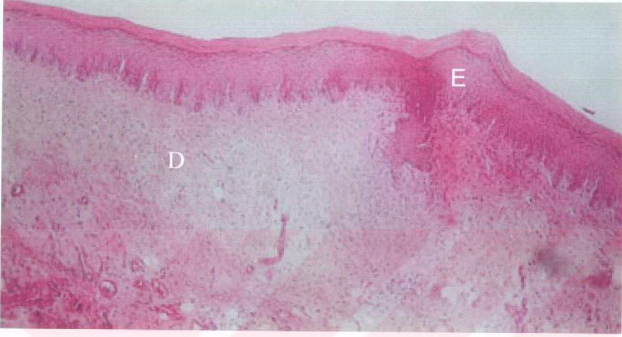
Resim 14. BD7 grubunda dermiste hemorajinin az olduğu, epidermisten dermis içerisine doğru ayakçıkların (►) uzandığı görülmektedir. H.E.X10



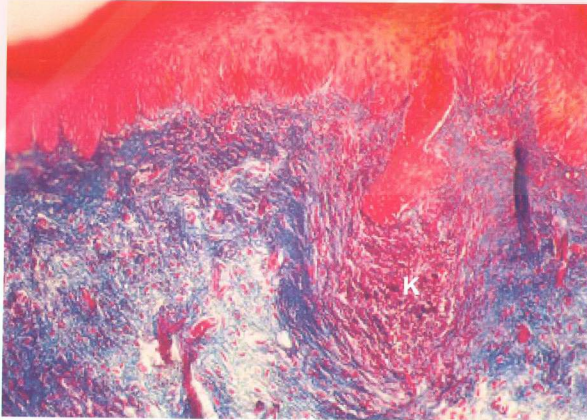
Resim 15. BD7 grubunda kollajen (K) liflerin daha belirgin olduğu gözlenmektedir. Epidermis (E), dermis (D). M.A.X20

Bistüri ile kesi oluşturulduktan 14 gün sonra kontrol grubunda (BK14) dermis iyileşmesi daha hızlanmıştı ve kollajen liflerin daha belirgin olduğu

görüldü. Örneklerin bazılarında epitelyoma benzeri kitleler gözlemlendi (Resim 16, 17, 18).



Resim 16. BK14 grubunda yara tümüyle kapanmış. Epidermis (E), dermis (D). H.E.X10

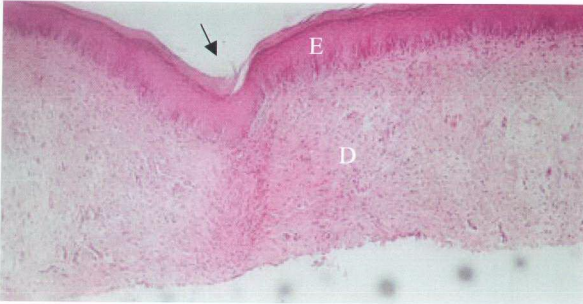


Resim 17. BK14 grubunda kollajen lif (K) yapımının artmış olduğu izlenmektedir. M.A.X20



Resim 18. BK14 grubunun bazı hayvanlarında epidermiste (E) epitelyoma (⊗) benzeri yapılar geliştiği görülmektedir. Dermis(D). H.E.X10

Bistüri ile oluşturulan kesiye 14 gün boyunca ekstre uygulanan (BD14) gruptaki hayvanların kesi alanları daha normal görünümlü olarak izlendi. Buna karşın kesi alanında mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu ve yara iyileşmesi daha olumlu bir görünümde idi (Resim 19, 20).

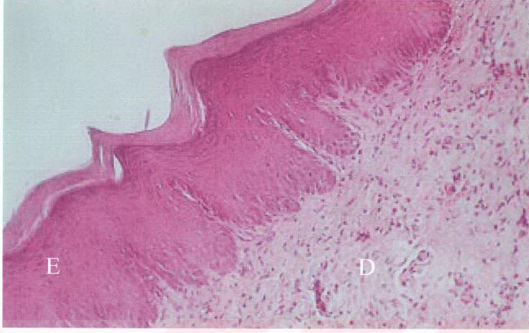


Resim 19. BD14 grubunda kesi bölgesi (→) normal görünümlüdür. Epidermis (E), dermis (D). H.E.X10

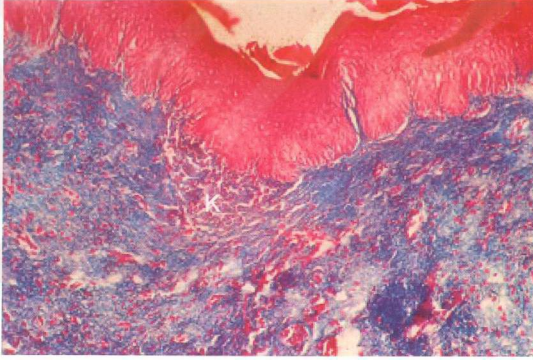


Resim 20. BD14 grubunun bir başka kesitinde kesi yeri (→) daha belirgin olarak izlenmektedir. Buna karşın dermiste (D) mononükleer hücre infiltrasyonu (MHI) mevcuttur. H.E.X10

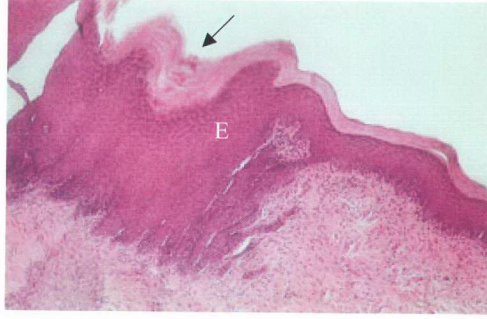
Bistüri ile kesi oluşturulduktan 21 gün sonra kontrol grubu (BK21) hayvanlarda kesi yerlerinin tümüyle kapanmış olduğu, hiperplazik epidermis ve dermisin normal görünümde olduğu görüldü. Bir örnekte geniş kesi alanında hiperplazik epidermis izlendi, bazal tabaka derin ayakçıklarla dermise tutunmakta idi (Resim 21, 22, 23).



Resim 21. BK21 grubunda kesi yerlerinin tümüyle kapanmış olduğu izlenmektedir. Epidermis (E), dermis (D). H.E.X20

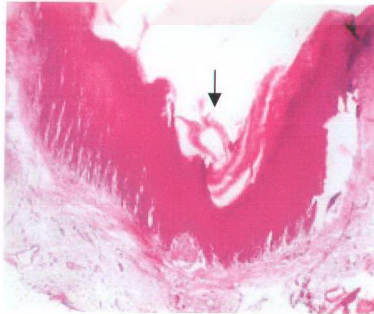


Resim 22. BK21 grubunda dermiste kollajen yapısının (K) tümüyle normal olduğu görülmektedir. M.A.X20

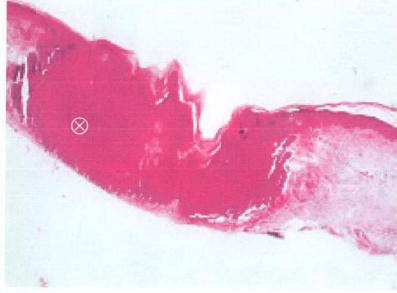


Resim 23. BK21 grubunun bir başka hayvanına ait kesitte epidermiste (E) hiperkeratozis (→) izlenmektedir. H.E.X10

Bistüri ile kesi oluşturulduktan sonra 21 gün süreyle ekstre uygulanmış (BD21) grupta epitelyal dejenerasyon dikkat çekici olarak tespit edildi. Epidermis ve dermis içerisinde kistik yapılar görüldü. Bunların yanı sıra dermiste akantoz bölgeleri ve epitelyoma bu grup için dikkat çekici bulgular olarak gözlemlendi (Resim 24, 25).



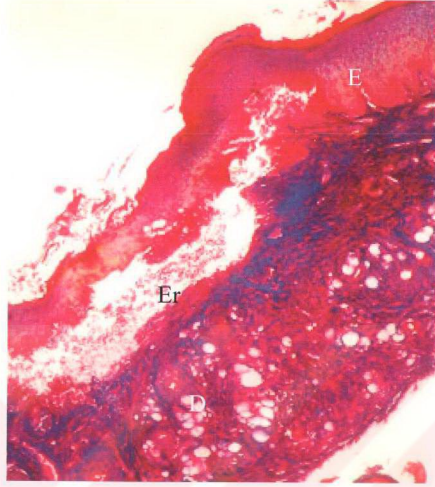
Resim 24. BD21 grubunda epitelyal dejenerasyon (→) izlenmektedir. H.E.X3.2



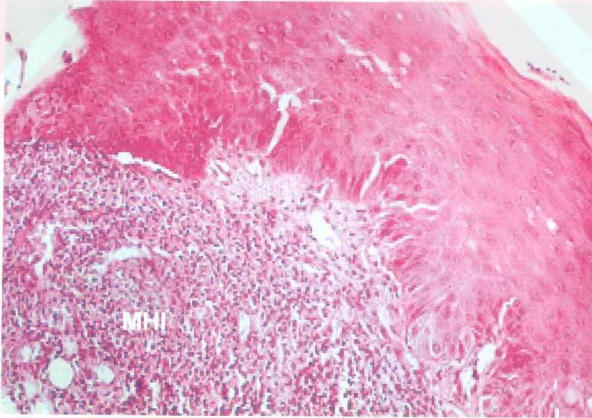
Resim 25. BD21 grubunda kesi bölgesinde epiteloma (⊗) izlenmektedir.
H.E.X3.2

Elektrokoter ile Oluşturulan Yara Grubu

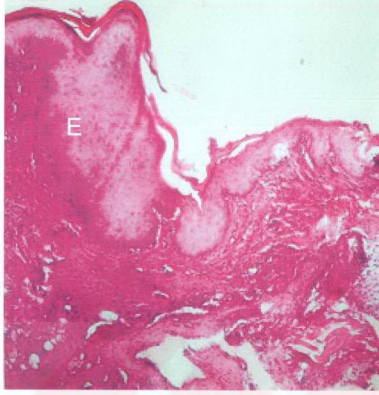
Elektrokoter ile kesi oluşturulduktan dörd g¼n sonra incelenen kontrol grubu (KK4) kesitlerinde epidermis ve dermisin kapanmış olduğu, epidermis dermis arasında boşluklar ve bu b¼lgede eritrositler g¼r¼ld¼. Dermis b¼lgesinde yoğun monon¼kleer h¼cre infiltrasyonu g¼zlendi. Kesi alanında hiperplazi olduğu ancak ¼rneklerin çoğunda epidermis morfolojisinin bozuk olduğu izlendi (Resim 26, 27, 28).



Resim 26. KK4 grubunda boşluk bölgesinde eritrositler (Er) mevcuttur. Epidermis(E), dermis (D). M.A.X10

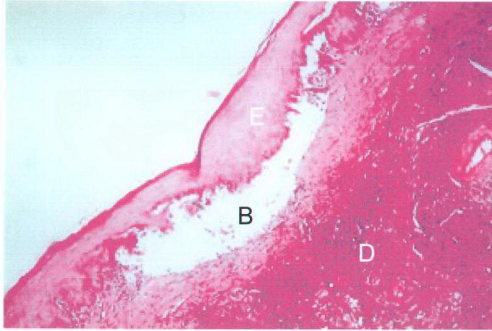


Resim 27. KK4 grubunda dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu (MHI) mevcuttur. H.E.X20

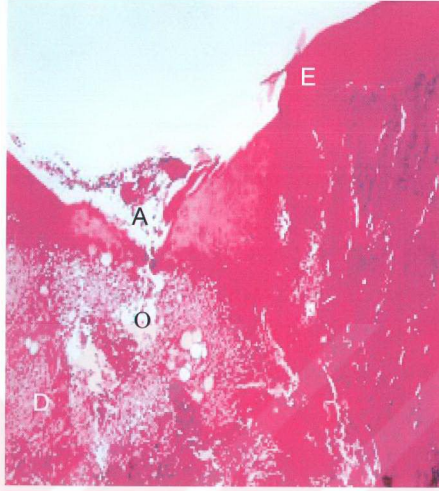


Resim 28. KK4 grubuna ait bir başka kesitte epidermal (E) hiperplazi önemli bir bulgudur. H.E.X10

Elektrokoter ile yara oluşturulduktan sonra dört gün boyunca ekstre uygulanmış (KD4) grupta kontrol grubunda olduğu gibi epidermis ve dermis arasında boşluklar olduğu, epiderminin bazı bölgelerinin dökülmüş ve belli bölgelerde akantoz mevcut olduğu görüldü. Dermiste yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem gözlemlendi. Bu grupta bir iyileşme izlenemedi (Resim 29, 30).

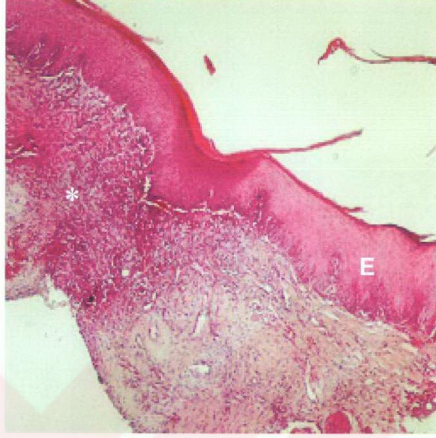


Resim 29. KD4 grubunda epidermis (E)-dermis (D) arasında boşluklar (B) izlenmektedir. H.E.X10

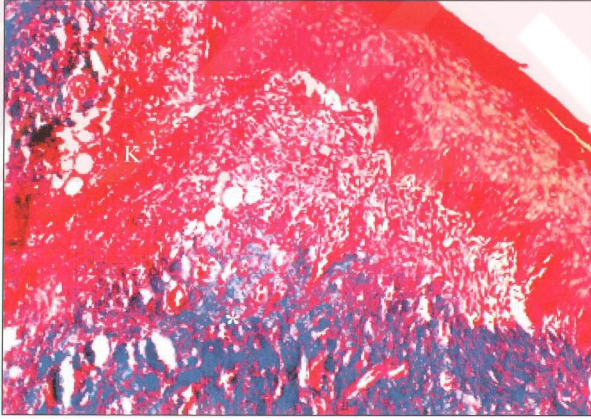


Resim 30. KD4 grubunda epitelin dökülmüş olduğu, akantoz (A) gerçekleştiği ve dermiste (D) ödem (O) varlığı gözlenmektedir. H.E.X10

Elektrokoter kesisinden yedi gün sonra kontrol grubunda (KK7) epidermal birleşimin sağlandığı, altta hemorajinin geniş alanda devam ettiği ve dermiste kollajen yapımının başlamış olduğu izlendi (Resim 31, 32).



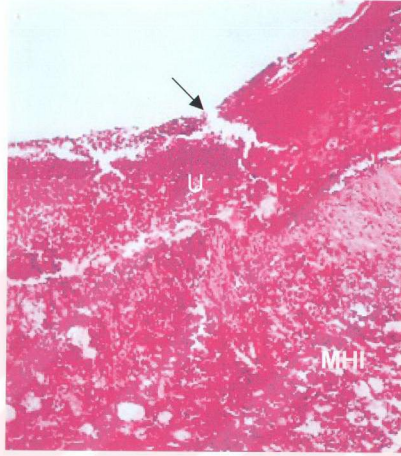
Resim 31. KK7 grubunda epidermiste (E) birleşme sağlanmış, ancak dermiste hemoraji(*) sürmektedir. H.E.X10



Resim 32. KK7 grubunda kollajen (K) yapımının başladığı gözlenmektedir. Hemoraji(*) M.A.X20

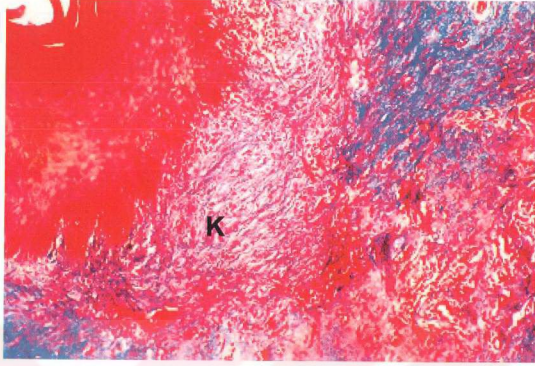
7 gün boyunca ekstre uygulanmış elektrokoter grubu (KD7) hayvanların bazılarında kesi bölgelerinin henüz kapanmamış olduğu, bazılarında ise dermis

epidermis arasında boşluklar olduğu tespit edildi. Bunun yanısıra epidermiste ülserasyon, dermiste yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji ve ödem gözlemlendi (Resim 33).

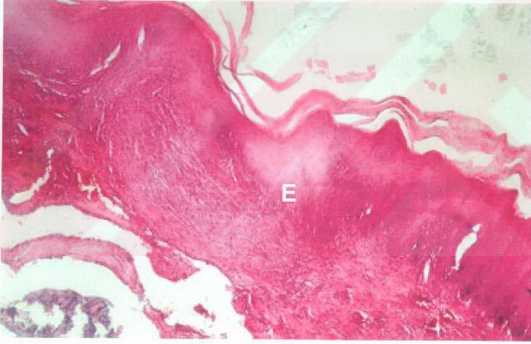


Resim 33. KD7 grubunda kesi bölgesinin (→) kapanmamış olduğu, epidermiste ülserasyon (U), dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu (MHI) gözlenmektedir. H.E.X20

Elektrokoter kontrol grubu ratların 14 gün (KK14) sonraki histolojik incelemesi sonucunda dermiste kollajen lif yapımının artmış olduğu, hemorajinin azalarak da olsa sürdüğü ve epiderminin bazı alanlarında soluk boyanan alanlar gözlemlendi (Resim 34, 35).

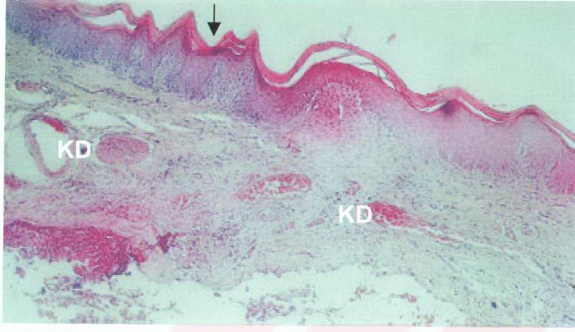


Resim 34. KK14 grubunda dermiste kollajen (K) lif yapımının arttığı izlenmektedir. M.A.X20

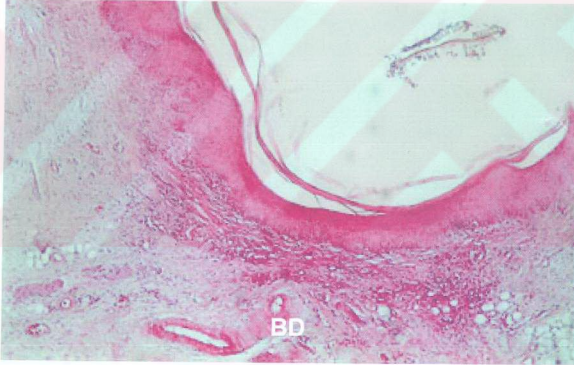


Resim 35. KK14 grubunda epidermis (E) normal görünlü olmakla birlikte soluk boyanan bölgeler de görülmektedir. H.E.X10

Elektrokoter kesisi yapıldıktan sonra 14 gün boyunca ekstre uygulanmış (KD14) hayvanlarda yara yerinin hemen hemen tümüyle kapanmış olduğu ve epidermis ile dermisen kontrole göre daha normal bir morfolojide ancak dermisteki kan damarlarının hiperemik ve dilate bir yapıda olduğu gözlemlendi (Resim 36, 37).

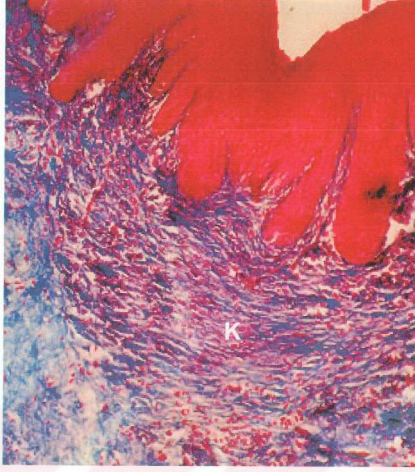


Resim 36. KD14 grubunda yara yerinin (→) tümüyle kapandığı ancak dermisteki kan damarlarının (KD) dilate görünümlü oldukları izlenmektedir. H.E.X10

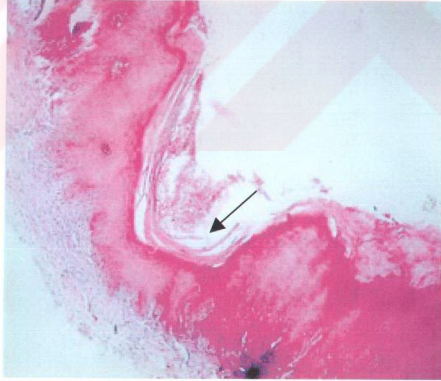


Resim 37. KD14 grubunda dermiste yara bölgesindeki bağ dokusunun (BD) normale yakın görünümlü olduğu izlenmektedir. H.E.X10

Elektrokoter kontrol grubunda 21 gün (KK21) sonra hemorajinin çok azaldığı ve kollajen lif yapımının arttığı izlendi. Epidermin spinal bölgesinde akantozu çağrıştıran bir şekilde kalınlığın oldukça azaldığı, epidermin ayakçıklarla dermis içerisine doğru uzandığı gözlemlendi (Resim 38, 39).



Resim 38. KK21 grubunda kollajen (K) lif yapımının normal düzeyde olduğu gözlenmektedir. M.A.X20



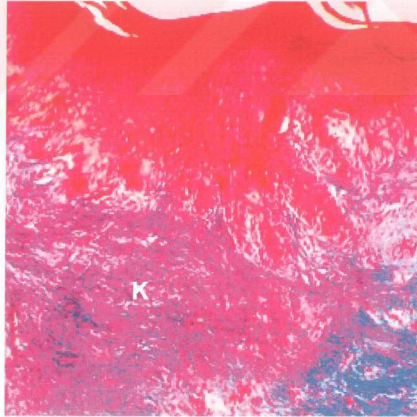
Resim 39. KK21 grubuna ait bir örnekte kesi bölgesinin (→) epidermisinde spinal bölge kalınlığının oldukça azaldığı gözlenmektedir. H.E.X10

Elektrokoter kesinden sonra 21 gün süreyle ekstre uygulanan (KD21) hayvanlarda lokal olarak soluk renkte boyanan kalın bir epidermis tabakası

izlendi. Bunun yanı sıra epidermisin normal görünümü olduğu ve kollajen yapımının sürdüğü, hemorajinin azalmış olduğu ve bunun genellikle alt bölgelerde bulunduğu izlendi (Resim 40, 41).



Resim 40. KD21 grubunda lokal olarak soluk boyanan epidermal (E) bölgeler gözlenmektedir. H.E.X10



Resim 41. KD21 grubunda dermiste kollajenin (K) normal miktarlarda olduğu, hemorajinin azalmış olduğu gözlenmektedir. M.A.X20

TARTIŞMA

Türkiye çok zengin bir bitkisel flora ya sahiptir. Ülkemizin coğrafi konumu, iklim özellikleri ve değişik ekolojik şartlarının yarattığı bu zenginlikler ile ekonomik kalkınmaya aktarılabilecek çok geniş imkanlara sahip olduğu görülmektedir. Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılması çok eski devirlere kadar gitmektedir. Günümüzde de bitkilerin tıpta tedavi alanında kullanılmasına yoğun ilgi devam etmektedir. Yüzyıllar boyunca geleneksel olarak kullanılmış olan bitkisel kaynaklı maddelerin bu yöndeki etkilerinin belirlenmesi için araştırmalar devam etmektedir.

Boraginaceae familyasına ait olan *Arnebia densiflora* tıbbi önem taşıyan bitkilerden birisidir. Etken madde olarak naftakinon içermektedir. Naftakinonların doğal boyar madde olmalarının dışında antitümoral, antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuar ve yara iyileştirici etkileri olduğu tespit edilmiştir.^{1,2,11,30,48} Ancak ülkemizde bu konu üzerinde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle pek çok madde klinik kullanıma girememektedir.⁸

Arnebia türlerinin etkilerinin incelendiği bir araştırmada Gaddipati ve ark.²¹ *Arnebia nobilis* köklerinden elde edilen ekstreden izole edilen arnebin-1 (β , β -Dimethyl acryloyl shikonin)'in antikanser, yara iyileştirici, antiinflamatuar, antitrombotik ve antimikrobiyal aktivitesi olduğunu ancak toksisitesinin arnebin-1'in klinikte kullanılabilecek bir terapötik ajan olarak geliştirilmesini kısıtladığını ifade etmişlerdir. Yazarlar bu durumun daha düşük toksisiteye sahip pek çok

analoğun geliştirilmesine sevkettiğini belirtmişlerdir. Bunlardan biri olan şikonin analoğu 93/637 'nin *in vitro* prostat kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiğini ve daha az sitotoksik olduğunu bulmuşlardır.

Chang ve ark.¹⁵ *Arnebia euchroma* köklerinden izole edilen şikonin derivelerinin yıkanmış tavşan kanında platelet agregasyonunu (etkinlik sırasıyla; asetilşikonin, terakrilşikonin, β,β -Dimetilakrilşikonin, şikonin) inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Kaith ve ark.³⁰ *Arnebia euchroma* köklerinin petrol eteri, kloroform, alkol ve su ile elde edilen ekstralarının oral 500 mg/kg dozunda carrageenin'in neden olduğu rat pençe ödemeine karşı maksimal ödem inhibisyonu gösterdiğini (sırasıyla %61.2, %45, %27.5, %60) tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar bu aktivitenin referans ilaç olan 50 mg/kg oral ibuprofen'in etkisine (%61.6) yakın olduğunu ifade etmişlerdir.

Yao ve ark.⁵⁷ *A. euchroma* köklerinin sıcak su ekstresinin 750 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda *in vitro* olarak prostaglandin sentetaz (prostaglandin sentezleyici enzim) reaksiyonunu %35 oranında inhibe ettiğini bulmuşlardır. Yazarlar organik solventlerle aktif bileşiklerin etkili olarak ekstrakte edildiğini ve kloroform ekstresinin prostaglandin biyosentezi üzerinde en güçlü inhibisyon gücü gösterdiğini tespit etmişlerdir. Kloroform ekstresinin 200 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda prostaglandin sentetazı %73.5 oranında inhibe ettiğini bulmuşlardır.

Kashiwada ve ark.³⁴ *Arnebia euchroma* köklerinin aktöz Me₂CO ekstresinden izole edilen izomerik kafeik asit tetramerlerinin sodyum ve potasyum tuzlarının akut enfekte H9 hücrelerindeki HIV replikasyonu üzerinde güçlü inhibitör aktivite ($\leq 20\mu\text{g/ml}$) gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Aktan,² *A. densiflora* kök ekstresinin antiinflamatuvar, analjezik ve yara iyileştirici etkilerini araştırdığı çalışmada; (1) *A. densiflora* kök ekstresi 1, 3 ve 5 mg/kg/gün (IP yolla) dozlarında antiinflamatuvar etki göstermiştir. Bu etki 5 mg/kg/gün dozuna kadar doz bağımlıdır ve 3 mg/kg/gün dozundaki diklofenak sodyumun etkisine eşit güçtedir. *A. densiflora* kök ekstresinin antiinflamatuvar etkisinin damar permeabilitesini azaltmasının yanında prostaglandin sentezini inhibe etmesinden kaynaklanabileceğini ifade etmiştir. (2) *A. densiflora* kök ekstresinin Modifiye Koster Testi ile yapılan araştırmalarda 1 ve 3 mg/kg dozlarında doz bağımlı olarak analjezik etki gösterdiği bulunmuştur. 3 mg/kg diklofenak sodyum ile yapılan karşılaştırmalarda *A. densiflora*'nın gösterdiği analjezik etki daha düşük bulunmuştur. Hot Plate yöntemi ile yapılan çalışmalarda da *A. densiflora* kök ekstresinin doza bağımlı olmayan ve 3 mg/kg diklofenak sodyuma göre daha düşük olmak üzere analjezik etkisinin olduğu bulunmuştur. (3) Ratların sırtlarında oluşturulan tam kalınlık cilt kesisi yaralarına 3 ve 7 gün süreyle uygulanan %2, %5, %10 oranında *A. densiflora* kök ekstresi içeren merhemler (özellikle %5 ve 10'luk dozları) yarada ödemi azaltırken, kollajen lif gelişimini ve epitel rejenerasyonunu hızlandırmış ve epitel kalınlığını artırmıştır. Sonuç olarak kontrole göre yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğu ve bu etkinin %5 deksantanol'üne benzer olduğu bulunmuştur.

Bozan,¹¹ *A. densiflora* köklerinden çözücü olarak n-hekzan kullanılarak elde edilen ekstrenin tıbbi alanda kullanımına yönelik olarak yaptığı çalışmasında *A. densiflora* kök ekstresinin antibakteriyel etkisinin kuvvetli antibiyotik olarak bilinen ampisilin ve eritromisin değerlerine göre daha düşük olmasına rağmen, antibakteriyel sınır olarak kabul edilen MİK değerleri içinde yer aldığı bulunmuştur. Ekstrenin antiinflamatuvar aktivitesinin değerlendirilmesinde; pençe ödemi oluşturulmuş rat gruplarına *A. densiflora* ekstresi günlük olarak IP yoldan verilmiştir. Ödem inhibisyonu 5. ve 10. günlerde ölçülmüştür. Ekstrenin 1 mg/kg dozda %27, 3 mg/kg dozda %38, 5 mg/kg dozda %37'lik ödem inhibisyonu oluşturduğu bulunmuştur.

Bu çalışma ile Türkiye'de Sivas yöresinde yaygın olarak bulunan, daha önce vücudun diğer bölgelerinde çeşitli yöntem ve dozlarda uygulanan *A. densiflora* bitkisinin, n-hekzan ile elde edilen kök ekstresi kullanılarak hazırlanan pomatin ratlarda oluşturulan intraoral yaralara; topikal olarak uygulanması sonucunda, yara iyileşmesinde görülen değişikliklerin incelenmesi ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek yeni ajanların geliştirilmesine yardımcı olmak hedeflenmiştir.

Yara iyileşmesini inceleyen pek çok çalışmada kullanıldığı gibi kolay temin edilebilmeleri, deneysel işlemlere dayanıklı olmaları, özellikle çok sayıda hayvanın kullanıldığı araştırmalar için dayanıklı olmaları, yetiştirme ve bakımlarının ucuz ve kolay olmasından dolayı^{2,11,14,16,24,29,40,48} bu çalışmada da rat tercih edilmiştir.

Sidhu ve ark.⁴⁸ *Arnebia nobilis* köklerinden izole edilen dört farklı naftakinondan biri olan arnebin-1 ile ratlarda cilt yarası oluşturarak yaptıkları çalışmada; arnebin-1'in etkinliğini 4, 7 ve 11. günlerde histopatolojik inceleme, immünohistokimyasal boyama, PCR (Polymerase chain reaction) analizi ve *in situ* hibridizasyon yöntemleriyle değerlendirmişler ve günde bir kez topikal arnebin-1 uygulamasının normal ve hidrokortizona bağlı iyileşmesi bozulmuş yaralarda granülasyon dokusu formasyonunu, epidermis formasyon ve migrasyonunu, TGF- β_1 salınımını sonuç olarak yara iyileşmesini artırdığını buldular. Araştırmacılar arnebin-1 veya analoglarının önemli terapötik değerler olarak kullanıma sunulabileceğini ifade etmişlerdir. Aktan² da topikal olarak uyguladığı *A.densiflora* kök ekstresinin yara iyileşmesini artırdığını tespit etmiştir. Bu çalışmada da bu sonuçlara dayanarak topikal uygulama yönteminin uygun olduğu düşünülmüştür.

Çözücü olarak n-hekzanın kullanıldığı *A. densiflora* köklerinden naftakinonların ekstraksiyonunda en uygun yöntemin Soxhlet ekstraksiyonu olduğu bulunmuştur.¹¹ Ekstraksiyon zamanı, çözücü sarfiyatı, yöntemin kullanışlı olması ve en yüksek verimlerin elde edilmesi nedeniyle Soxhlet ile *A. densiflora* bitkisinin köklerinin ekstraksiyonunda Bozan¹²'in tekniği tercih edilmiştir.

Elde edilen *A. densiflora* kök ekstresi koyu kıvamlı olduğundan, aktif madde içermeyen⁸ ve daha önce Aktan²'in uyguladığı gibi bir pomat formülasyonu hazırlanarak kullanılmıştır.

Sidhu ve ark.⁴⁸ ratlarda cilt yarası oluşturarak yaptıkları çalışmada; arnebin-1'in etkinliğini 4., 7. ve 11. günlerde, Carew ve ark.¹⁴ ratların dilinde yaptıkları insizyonu takiben iyileşmeyi 10. günde, Young ve ark.⁶¹ maymundaki yaptıkları mukoperiosteal insizyonları 14 gün takipten sonra, Liboon ve ark.³⁶ domuzda dilde ve bukkal mukozada insizyonlar yapmışlar ve 0., 3., 7., 14., 28. ve 42. günlerdeki iyileşmeyi, Arashiro ve ark.³ domuz cildinde yaptıkları insizyonlar sonrası iyileşmeyi 0., 4., 7., 14. ve 21. günlerde histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada da yara iyileşme periyotları gözönünde bulundurularak Arashiro ve ark.³'nin yaptığı gibi ekstremin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin 4., 7., 14. ve 21. günlerde değerlendirilmesi tercih edilmiştir.

Bistüri cerrahide insizyon yapmak için en yaygın kullanılan enstrümandır. Cerrahi sırasında kanamayı azalttığı için lazer ve elektrocerrahi cihazları gibi kesilen damarlarda koagülasyon yapan enstrümanların kullanımı da artmaktadır.^{3,31} Bistüri, elektrocerrahi ve lazer gibi insizyon yapmakta kullanılan enstrümanların etkinliğini araştıran pek çok çalışmada bistüri ile oluşturulan yaraların karşılaştırılmasında elektrocerrahi yöntemi kullanılmıştır.^{3,14,29,37} Bu araştırmada da deneysel olarak yaraların oluşturulmasında bistüri ve elektrocerrahi yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmada histopatolojik inceleme sonucunda, bistüri ile yara oluşturulduktan sonra kontrol grubunda 4. günde normal yara iyileşmesi görülmüştür. Kesi yerlerinin kapanmamış olduğu ve kanama belirtilerinin sürdüğü izlenmiştir. Deneysel grupta ise kesi alanının epidermal ve dermal bölgelerinin

kapandığı gözlenmiştir. Kollajen yapımı henüz retiküler lif evresinde ve tamamlanmamış olarak gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre daha hızlı bir iyileşme ve kesi alanında daha yoğun olmak üzere epidermal hiperplazi mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Aktan²'ın rat cildinde *A densiflora* kök ekstresini topikal uyguladığı ve iyileşmeyi 3. ve 7. günlerde değerlendirdiği çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmada bistüri kontrol grubunda 7. gün hayvanlarında yara tam olarak kapanmış, dermal bölgede kollajen yapımı henüz retiküler lif evresinde ve bu bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu mevcut olduğu gözlenmiştir. Deney grubu yara bölgelerinde kesi alanında hemoraji kontrole göre daha az, kollajen lifler ve dermal iyileşme daha belirgin olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Aktan²'ın rat cildinde *A densiflora* kök ekstresini topikal uyguladığı ve iyileşmeyi 3. ve 7. günlerde değerlendirdiği çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur. Aktan² ekstreinin epitel rejenerasyonu ve kollajen lif gelişimini hızlandırdığını ifade etmiştir.

Çalışmada bistüri ile kesi oluşturulduktan 14 gün sonra kontrol grubunda, dermis iyileşmesi daha hızlanmış ve kollajen lifler daha belirgindir. Örneklerin bazılarında epitelyoma benzeri kitleler izlenmiştir. Deney grubundaki hayvanların yara iyileşmesi daha olumlu bulunmuştur. Kontrol grubunun bazı hayvanlarında epitelyoma gözlenip deney grubunda bu tür bulguya rastlanılmamasının nedeninin bireysel değişikliğe bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada bistüri ile kesi oluşturulduktan 21 gün sonra kontrol grubu hayvanlarda kesi yerleri tümüyle kapanmış olarak gözlenmiştir. Deney grubu

örneklerinde epitelyal dejenerasyon dikkat çekicidir. Epidermiste ve dermis içerisinde kistik yapılar bulunmaktadır. Bunların yanı sıra dermiste akantoz bölgeleri ve epitelyoma oldukça dikkat çekici bulgular olarak izlenmiştir. Bu bulgular ekstrenin uzun süre kullanımının dokulara toksik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Literatür taramasında ekstrenin bu uzunluktaki bir sürede uygulandığı bir çalışmaya rastlanılmadığından dolayı bulguların karşılaştırılma imkanı bulunamamıştır.

Çalışmada elektrokoter ile kesi oluşturulduktan dört gün sonra incelenen kontrol grubu palatinal mukoza kesitlerinde epidermis ve dermisen kapanmış olduğu, epidermisle dermis arasında boşluklar olduğu ve dermis bölgesinde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Örneklerin çoğunda epidermis morfolojisi bozuk olarak izlenmiştir. Deney grubunda kontrol grubunda olduğu gibi epidermis ve dermis arasında boşluklar ve belli bölgelerde akantoz, dermiste yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu grupta artmış iyileşme gözlenmemiştir. Bu sonuçlar elektrokoterin daha travmatik olduğunu göstermektedir. Arashiro ve ark³.'nın çalışmasında da bistüri insizyonlarının yara kenarlarında epitel köprüsü 4. gün örneklerinde gözlenirken elektrokoter insizyonlarında yara yüzeyinde epitel köprüsü oluşumu 14. gün örneklerinde görülmüştür.

Elektrokoter kesisinden yedi gün sonra kontrol grubunda epidermal birleşim sağlanmış olduğu, altta yoğun hemorajinin devam ettiği ve dermiste kollajen yapımının başlamış olduğu gözlenmiştir. Deney grubu hayvanların

bazılarında kesi bölgelerinin henüz kapanmamış ve bazılarında ise dermis epidermis arasında boşluklar olduğu görülmüştür. Bunun yanısıra epidermiste ülserasyon, dermiste yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji ve ödem gözlenmiştir. Bu bulgular elektrokoterin dokuda daha fazla hasara yol açtığını belirten araştırmaları desteklemektedir.^{3,14,22,37}

Elektrokoter kontrol grubu ratların 14 gün sonraki incelemesi sonucunda dermiste kollajen lif yapımının artmış olduğu, hemorajinin azalarak da olsa sürdüğü gözlenmiştir. Deney grubu hayvanlarda yara yerinin hemen hemen tümüyle kapanmış olduğu ve epidermis ile dermisin kontrole göre daha normal bir morfolojide ancak dermisteki kan damarlarının dilate olduğu görülmüştür. Dolayısıyla kullandığımız ekstrenin iyileşmeye katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu konuda yayınlanmış bir çalışmaya rastlanılmadığından sonuçların karşılaştırılma imkanı elde edilememiştir.

Elektrokoter kontrol grubunda 21 gün sonra hemorajinin çok azaldığı ve kollajen lif yapımının arttığı izlenmiştir. Epidermis, ayakçıklarla dermis içerisine doğru uzanmıştır. Deney grubu hayvanlarda epidermisin normal görünümlü olduğu ve kollajen yapımının sürdüğü, hemorajinin azalmış olduğu gözlenmiştir. Bu grupta kesitlerde patolojik bir bulgu görülmemesi dikkat çekici olmuştur. Sonuç olarak *A.densiflora* kök ekstresi bu grupta yara iyileşmesine olumlu etki yapmıştır. Ancak literatürde bu sonuçlarla karşılaştırma yapılmasını sağlayacak bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Bistüri deney grubu 21 gün örneklerinde izlenmesine rağmen elektrokoter grubunun aynı gün örneklerinde epitelyal dejenerasyon, epidermiste kist oluşumu ve epitelyoma izlenmemiştir. Ancak ekstrenin 14 günden fazla kullanılmamasının daha güvenli olacağı düşünülmektedir.

Literatürde bistüri ve elektrokoter kullanarak yapılmış ve bu iki enstrümanın oluşturduğu yara miktarını ve iyileşmeye etkilerini inceleyen bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Liboon ve ark.³⁷ domuzda bistüri, CO₂ lazer ve elektrokoter kullanarak dilde ve bukkal mukozada 1 cm uzunluğunda insizyonlar yapmışlar ve 0., 3., 7., 14., 28. ve 42. günlerdeki iyileşmeyi karşılaştırmışlardır. Yara kenarlarındaki epitel hasarının ve kollajen denatürasyonunun derecesinin bistüri yarasında en az olduğunu bulmuşlardır. Farklı enstrümanlarla oluşturulan yaraların tamamının dördüncü haftada sağlam epitelle iyileştiğini tespit etmişlerdir.

Johnson ve ark.²⁹ ratların sırt derisinde CO₂ lazer, elektrokoter ve bistüri yaralarını takiben inflamatuvar cevabı 1., 3., 7., ve 21. günlerde; akut faz reaktanı olan T-Kininojen (T-KGN)'i ölçerek, kantitatif olarak belirlemişlerdir. Araştırma sonucunda T-KGN seviyeleri her üç grupta 1. günün sonunda önemli derecede artarak 3. veya 7. günde pik yapmış, üçüncü günde lazer grubunda T-KGN seviyesi elektrokoterden 1.3, bistüriden 1.4 kat fazla; 7. günde lazer grubunda bistüriden 3.1 kat, elektrokoterden 3.8 kat fazla bulunmuştur. Ancak histopatolojik çalışmada gruplar arasında belirgin bir fark gözlenememiştir.

Carew ve ark.¹⁴ ratların dilinde bistüri, elektrokoter, CO₂ lazer ve KTP (potassium titanyl phosphate) lazer kullanarak 1 cm uzunluğunda tam kalınlıkta insizyonlar yapmışlar ve 10. gündeki yara iyileşmesini karşılaştırmışlardır. Postoperatif ağırlık kaybı en az olan grup bistüri olarak bulunmuştur. Bunu elektrokoter, CO₂ lazer ve KTP lazer grupları takip etmiştir. Bu etkinin postoperatif ağrıya bağlı olarak azalan beslenmeye bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Yara gerilme kuvveti en yüksek olarak bistüri grubu bulunmuştur, bunu elektrokoter, CO₂ lazer ve KTP lazer grupları takip etmiştir. Yara derinliğini ise yine en düşük bistüri yaralarında bulmuşlardır bunu elektrokoter, CO₂ lazer ve KTP lazer grubunun takip ettiğini tespit etmişlerdir.

Arashiro ve ark.³ domuz cildinde bistüri, elektrocerrahi ve CO₂ lazer kullanarak 1 cm uzunluğunda insizyonlar yapmışlar ve iyileşmeyi 0., 4., 7., 14. ve 21. günlerde histolojik olarak karşılaştırmışlardır. İncelemeler bistüri insizyonlarının en az kollateral doku hasarı oluşturduğunu ve daha hızlı iyileştiğini göstermiştir. Gün 0'da lazer ve elektrocerrahi yaraları koagüle ve karbonize olmuş nekrotik doku ile döşeli doku krateri özelliğinde iken bistüri yaraları iyi marjinal adaptasyon ve fibrin benzeri pıhtı ile örtülmüş yara yüzeyi gösteriyordu. Bistüri insizyonlarının yara kenarlarında epitel köprüsü 4. gün örneklerinde gözlenirken lazer ve elektrocerrahi insizyonlarında yara yüzeyinde epitel köprüsü oluşumu 14. gün örneklerinde görülmüştür. Benzer bulgular dermal bağ dokunun matürasyon ve yoğunluğunda da görülmüştür. Bu bulgular yapılan bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Elektrocerrahi ve bistüri yaralarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, elektrocerrahi yaralarının iyileşmesinin geciktiği gözlenmiştir. Elektrocerrahi yaralarında daha fazla inflamatuvar cevap ve doku destrüksiyonu tespit edilmiştir. Ancak her iki yara türünde de osteoblastların yaşayabilirliğinin benzer olduğu bunun da kemik rezorbsiyonunun olmadığını gösterdiği rapor edilmiştir.²²

Young ve ark.⁶¹ maymunda mukoperiosteal elektrocerrahi ve bistüri insizyonları yapmışlar ve histolojik kesitleri incelemişlerdir. Bistüri insizyonu sonrası 24. saatte insizyon hattı ve hücre katları normal görünümde izlenmiştir. Kanama ve fibrin pıhtısından oluşan tamir alanlarında hafif inflamasyon görülmüştür. Elektrocerrahi insizyonu sonrası 24. saatte selüler ve fibriler yapısını kaybetmiş bağ doku hücre tabakaları ve lamina propriada proliferatif lökosit infiltrasyonu gözlenmiştir. Bistüri insizyonu sonrası 14. günde, epitelizasyonu hemen hemen tamamlanmış sağlam hücre tabakaları görülürken elektrocerrahi insizyonu sonrası 14. günde tamamlanmamış epitelyal migrasyona sahip gecikmiş iyileşme gözlenmiştir. Fibriler yapı eksikliği ve kapiller hiperemi mevcut olduğu gözlenmiştir. Periostun henüz birleşmediği ve osteoklastik aktiviteyi gösteren Howship lakünlerinin varlığı gözlenmiştir.

Kalkwarf ve ark.³¹ gönüllüler üzerinde maksillada vestibül yüzde 0.01 inç'lik (0,254 mm) elektrot kullanılarak 7 mm uzunluğunda yapılan elektrocerrahi insizyonu sonrası iyileşme aşamalarını histolojik olarak 21. güne kadar incelemiştir. Sonuçta epitelyal kapanma 72 saatte tamamlandığı, yara bölgesine komşu denatüre bağ doku bölgesi mevcut olduğu, bu bölgenin iyileşme sürecinde

derece derece azaldığı ve 396. saatte (16.5 gün) tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. 72. saatte subepitelyal hematoma formasyonu gözlenmiştir. İyileşme ve bağ dokunun organizasyonu 396-504. saatler arasında tamamlanmıştır. Yazarlar, elektrocerrahi insizyonu sonrası meydana gelen doku değişikliklerinin bistüri insizyonuna eşlik edenlerden farklı olmakla birlikte, yara iyileşmesinin esasen benzer sürede tamamlandığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada da bistürinin dokuda en az travma ile daha düzgün insizyon yaptığı ve elektrokoter yarasına göre daha hızlı iyileştiği görülmüştür. Dolayısıyla kullanılacak elektrokoter ucunun mümkün olduğunca ince seçilmesi gerektiği sonucu çıkmaktadır. Oluşacak lateral ısıyı en aza indirmek için güç ayarı ve işlem süresinin iyi ayarlanması gerektiği düşünülmüştür.

Aktan,² *A. densiflora* kök ekstresinin karaciğer hücre ve enzimleri üzerine etkilerini araştırdığı çalışmada; ekstrenin karaciğer hücre ve enzimleri üzerine 5 mg/kg/gün dozuna kadar belirgin toksik etkisi olmadığını, ancak daha yüksek dozlarda hepatotoksisite yönünden dikkatli olunması gerektiğini ifade etmiştir.

A. densiflora'nın kök ekstresinin; kromozomlara, lökositlere, idrar kompozisyonu ve serum enzim seviyelerine olan etkileri yanında, kanserojen etkisi bilinen aflatoksin B₁' (Af B₁) in bu sayılan parametrelere olan etkisini ne derece değiştirebileceğinin araştırıldığı bir çalışmada; ratlara tek doz halinde IP olarak 2 mg/kg Af B₁, 4mg/kg *A. densiflora* kök ekstresi ve 2 mg/kg Af B₁ ile 4 mg/kg *A. densiflora* kök ekstresi birlikte verilmiş; sonuçta *A. densiflora*'nın 4

mg/kg dozunun kontrole göre önemli düzeyde kromatid tipi kırık yapmadığı, fakat Af B₁'in sebep olduğu kırıkları da önleyemediği görülmüştür. *A. densiflora* lenfosit yüzdesini önemli ölçüde yükseltmiş, nötrofil yüzdesini azaltmış, monosit yüzdesini ise değiştirmemiştir. *A. densiflora* idrar kompozisyonu üzerine Af B₁'in yapmış olduğu etkiyi düzeltemediği gibi bazı idrar bileşenleri üzerine kendisi de bozucu etki yapmıştır. *A. densiflora* SGOT seviyesini önemli düzeyde, SGPT ve ASP seviyelerini önemsiz düzeyde azaltmış, ALP seviyesini ise önemli düzeyde artırmıştır. Buradan *A. densiflora*'nın toksik etki yapabileceği belirlenmiştir.²⁴ Bu bulgular Aktan'ın² sonuçlarıyla uyumludur.

Çakmak ve ark¹⁶'nın *A. densiflora*'nın kromatid tipi kırıkları engelleyebilme etkisini ratlar üzerinde araştırdıkları benzer çalışmalarında; ratlara IP olarak 2 mg/kg Af B₁, 4 mg/kg ve 15 mg/kg *A. densiflora* kök ekstresi, 4 mg/kg *A. densiflora* kök ekstresi ile 2 mg/kg Af B₁ birlikte, 15 mg/kg *A. densiflora* kök ekstresi ile 2 mg/kg Af B₁ birlikte verilmiş sonuçta; *A. densiflora*'nın 4mg/kg ve 15 mg/kg dozunun kontrole göre önemli düzeyde kromatid tipi kırık yapmadığı, ancak 15 mg/kg *A. densiflora* kök ekstresinin Af B₁'in neden olduğu kromatid tipi kırıkları önemli oranda azalttığı belirlenmiştir. 15 mg/kg dozun toksik olmamakla birlikte karın boşluğunda mayi toplanması, kuvvetsizlik, hareketlerde yavaşlama ve hematokrit artışı gibi bazı yan etkileri olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular Aktan²'in ve Gün²⁴'ün sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Bozan,¹¹ *A. densiflora* köklerinden çözücü olarak n-hekzan kullanılarak elde edilen ekstrenin kronik toksisitesini değerlendirmek için ratlara her gün yemekleriyle birlikte ekstrenin sıvı yağdaki çözeltisini vermiştir. Yemlere günde 0.03 mg/kg ve 0.09 mg/kg dozda ekstre eklenmiştir. Gruplar dört ay süre ile gözlenmiş, yüksek dozda ekstre uygulanan hayvanların karaciğer ve böbreklerinde hasarların oluştuğu görülmüş, düşük doz uygulanan hayvanlara ait kesitlerin incelenmesinde ise karaciğerin normale yakın görüntüsüne karşılık böbreklerde kist bölgelerine rastlanmıştır. Dört ay süresince hayvanlarda ölüm görülmemiştir.

A. densiflora'nın toksik veya yan etkilerinin araştırıldığı az sayıdaki araştırmalarda ekstrenin yüksek dozda zararlı etkilerinin görülebileceği ve bu nedenle değişik dozlarla yeni araştırmalar yapılarak optimal dozun belirlenmesi gerektiği ifade edilmiştir.

Bu çalışmada %10 ekstre içeren pomat kullanılmıştır. Hazırlanan pomatın deney grubunda epitel rejenerasyonu ve kollajen lif gelişimini hızlandırdığı dolayısıyla yara iyileşmesini artıcı yönde etki ettiği tespit edilmiştir. %10'luk *A. densiflora* kök ekstresi tıbbi pomat formülasyonlarında kullanılabilir. Çalışmada uygulama süresi 4-21 gün arasında değişmektedir. Bazı 21. gün örneklerinde izlenen epitelyal dejenerasyon ve kiste benzer oluşumlar uzun süre kullanmanın dokuya toksik etki yapabileceğini göstermektedir.

A. densiflora kök ekstresinin bu özelliklerinin, içerdiği maddelerden hangisine bağlı olduğunun saptanması için daha detaylı çalışmalara gerek olduğu

düşünülmektedir. Bu sebeple ekstreden saf halde izole edilen naftakinon türevleriyle yeni formülasyonlar hazırlanarak araştırmaların yapılması uygun olacaktır. Ekstrenin topikal uygulamada doku tarafından daha iyi absorbe olabilmesi için adezyonunu artırıcı uygun katkı maddelerinin, stabilitesini artırmak için uygun stabilizatörlerin tespiti ile farklı doz ve sürelerle yeni araştırmaların yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.



SONUÇLAR

A. densiflora bitkisinin köklerinin n-hekzanlı ekstresinden hazırlanan pomatin ratlarda oluşturulan intraoral yaralara topikal olarak uygulanarak, yara iyileşmesindeki değişikliklerin histopatolojik olarak incelendiği bu çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesi sonucunda aşağıdaki sonuçları sıralayabiliriz:

1- Bistürinin en az travma ile daha düzgün insizyon yaptığı ve bistüri yarasının elektrokoter yarasına göre daha hızlı iyileştiğinin görüldüğü,

2- %10'luk *A. densiflora* kök ekstresinin gerek bistüri gerekse de elektrokoter yaralarında yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğu,

3- %10'luk *A. densiflora* kök ekstresi'nin tıbbi pomat formülasyonlarında kullanılabileceği,

4- 21. gün örneklerinin bazılarında izlenen epitelyal dejenerasyon ve kist benzeri oluşumlar uzun süre kullanmanın dokuya toksik etki yapabileceği ve dolayısıyla daha kısa süre kullanılması gerektiği,

sonuçlarına varılmıştır.

ÖZET

Boraginaceae familyasına ait olan *Arnebia densiflora* tıbbi önem taşıyan bir bitkidir. Etken madde olarak naftakinon içermektedir. Naftakinonların antitümoral, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada; Türkiye’de Sivas yöresinde yaygın olarak bulunan *A. densiflora* bitkisinin köklerinden n-hekzan kullanılarak hazırlanan ekstrenin ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraoral yaralara; topikal olarak uygulanması sonucunda, yara iyileşmesindeki değişikliklerin histopatolojik olarak incelenmesi ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek yeni ajanların geliştirilmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Çalışmada 96 adet Wistar albino türü rat kullanıldı. Ratlarda intraoral olarak üst çene palatinal bölge orta hatta bistüri veya elektrokoter kullanılarak 10 mm uzunluğunda yaralar oluşturulup iyileşmeye bırakıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara ait yaralara hiçbir madde veya ilaç uygulanmadı, deney grubundaki hayvanlarda oluşturulan yaralara ise, %10’luk *A. densiflora* kök ekstresi topikal olarak günde bir kez olmak üzere uygulandı. Altışarlı gruplar halinde 4., 7., 14., ve 21. günlerde sakrifiye edilen ratların palatinal bölgelerinden elde edilen doku örnekleri ışık mikroskobu kullanılarak histopatolojik olarak incelendi.

Yapılan çalışma sonucunda bistürinin en az travma ile daha düzgün insizyon yaptığı ve elektrokoter yarasına göre daha hızlı iyileştiği görüldü.

%10'luk *A. densiflora* kök ekstresi gerek bistüri gerekse de elektrokoter yaralarında yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunmuştur. 21. gün örneklerinin bazılarında izlenen epitelyal dejenerasyon ve kiste benzer yapılar uzun süre kullanmanın dokuya toksik etki yapabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Arnebia densiflora*, yara iyileşmesi, tıbbi bitkiler, bistüri, elektrocerrahi, palatinal mukoza.



SUMMARY

AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF EFFECTS OF *ARNEBIA* *DENSIFLORA* ROOT EXTRACT ON WOUND HEALING

Arnebia densiflora of Boraginaceae family is a plant which is important medically and contains naphthaquinones as active substance. It has been found out that naphthaquinones have antitumoral, antibacterial, antiinflammatar and wound healing activity.

In this study, by using n-hexan the extract was isolated from roots of *A. densiflora* which is common in Sivas region in Turkey and was applied topically to intraoral wounds created experimentally in rats. The aim of this study was to investigate of histopathologic changes in wound healing and contribute to develop new agents.

Ninety six Wistar albino rats were used in study. 10 mm length of wounds were created in rat palatal mucosa midline region by using scalpel or electrocautery, then animals were left for healing process. No drug or substance were administered in control group animals. In the other groups, 10% extract of *A.densiflora* was applied topically to animals once a day. As each group consisted of 6 rats, animals were sacrificed in 4th, 7th, 14th, 21st days and tissue samples harvested from palatal mucosa were evaluated with light microscope.

As the result of study, it was seen that the wounds created by scalpel were the least traumatic, smoother and more rapid healing rather than others

created by electrocautery. It is has been seen that 10% extract of *A. densiflora* has progressive effects on healing both scalpel and electrocautery wounds. Epithelial degeneration and cyst-like regions observed among some 21st day examples show that they may have toxic effects on tissues because of long time using.

Key words: *Arnebia densiflora*, wound healing, medicinal plants, scalpel, electrosurgery, palatal mucosa.



KAYNAKLAR

1. AĞMİL A: *Arnebia densiflora* (enik otu) bitki köklerinin boyama niteliklerinin incelenmesi. Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Bursa, 1998.
2. AKTAN Y: *Arnebia densiflora* (Nordm.)Ledeb. kök ekstresinin antiinflamatuvar, analjezik, yara iyileştirici ve karaciğer üzerine etkileri. Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 1994.
3. ARASHIRO DS, RAPLEY JW, COBB CM, KILLOY WJ: Histologic evaluation of incisions produced by CO₂ laser, electrosurgery and scalpel. Int J Periodont Rest Dent, 16(5): 479-491, 1996.
4. AUKHIL I: Biology of wound healing. Periodontol 2000, 22: 44-50, 2000.
5. BAYTOP A: Farmasötik Botanik. İstanbul Üniversitesi Yay. No: 3158, İstanbul, 1983.
6. BAYTOP T: Farmakognozi. Cilt I, İstanbul Üniversitesi Yayınları No.3339, Taş Matbaası, İstanbul, 1986.
7. BAYTOP T: Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Türk Dil Kurumu Yayınları, 2.Baskı, Ankara, 1997.

8. BAYTOP T: Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, 1999.
9. BODNER L, DAYAN D, PINTO Y, HAMMEL I: Characteristics of palatal wound healing in desalivated rats. Archs Oral Biol, 38(1):17-21, 1993.
10. BOZAN B, BASER KHC, KARA S: Quantitative determination of naphthoquinones of *Arnebia densiflora* (Nordm.)Ledeb. an improved high-performance liquid chromatographic method. J Chromatogr A, 782(1): 133-136, 1997.
11. BOZAN B, BASER KHC, KARA S: Quantitative determination of naphthoquinones of *Arnebia densiflora* by TLC- densitometry. Fitoterapia, 70(4): 402-406, 1999.
12. BOZAN B: *Arnebia densiflora* (Nordm.)Ledeb. bitkisinden elde edilen naftakinonların gıda, kozmetik ve ilaç endüstrisinde kullanılabilirliğinin araştırılması. Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Eskişehir, 1994.
13. BOZAN B: *Arnebia densiflora*’dan naftakinonların izolasyonu ve yapı tayini. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 1990.
14. CAREW JF, WARD RF, LABRUNA A, TORZILLI PA, SCHLEY WS: Effects of scalpel, electrocautery and CO₂ and KTP lasers on wound healing in rat tongues. Laryngoscope, 108(3): 373-380, 1998.

15. CHANG YS, KUO SC, WENG SH, JAN SC, KO FN, TENG CM: Inhibition of platelet aggregation by shikonin derivatives isolated from *Arnebia euchroma*. *Planta Med*, 59: 401-404, 1993.
16. ÇAKMAK EA, DEĞİRMENCİ İ, BAŞARAN A, GÜNEŞ HV, BOZAN B, KIRIMER N, BAŞER KHC, BAŞARAN N: The effects of *Arnebia densiflora*(Nordm) on the chromosomes of rats. *J Health Sci*, 7: 102-110, 1995.
17. DAVIS PH: *Flora of Turkey and East Aegean Islands*. Volume VI, Edinburgh University Press, 1978.
18. DİĞRAK M, ALMA MH, İLÇİM A: Antibacterial and antifungal activities of Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*, 39(5): 346-350, 2001.
19. DUFFY CF, POWER RF: Antioxidant and antimicrobial properties of some Chinese plant extracts. *Int J Antimicrob Agents*, 17(6): 527-529, 2001.
20. ESSAWI T, SROUR M: Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *J Ethnopharmacol*, 70(3): 343-349, 2000.
21. GADDIPATI JP, MANI H, SHEFALI, RAJ K, MATHAD VT, BHADURI AP, MAHESWARI RK: Inhibition of growth and regulation of IGFs and VEGF in human prostate cancer cell lines by shikonin analogue 93/637 (SA). *Anticancer Res*, 20(4): 2547-2552, 2000.

22. GNANASEKHAR JD, AL-DUWAIRI YS: Electrosurgery in dentistry. Quintessence Int, 29(10): 649-654, 1998.
23. GRANICK MS, LONG CD, RAMASASTRY SS: Wound healing state of the art. Clin Plast Surg, 25(3): 321-483, 1998.
24. GÜN H: *Arnebia densiflora* (Nordm.)Ledeb. ekstresinin kromozom, lökosit, idrar kompozisyonu ve bazı serum enzimlerine etkisi. Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 1994.
25. GÜNGÖRMÜŞ M, KAYA Ö, GÜNDOĞDU C, YILDIRIM G: Kemik defektlerinin iyileşme süresince heterolog tip 1 kollajenlerin osteoblastik aktivite üzerine etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. Türk Oral Maksillofas Cer Derg, 4(1-2): 30-34, 2000.
26. HUDSON JB, LEE MK, SENER B, ERDEMOĞLU N: Antiviral activities in extracts of Turkish medicinal plants. Pharmaceutical Biology, 38(3): 171-175, 2000.
27. HUPP JR: Wound repair In: Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR, editors: Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd ed., 57-68, Mosby Year Book Inc, St. Louis, 1998.
28. İLÇİM A, DIĞRAK M, BAĞCI E: Bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması. Tr J of Biology, 22: 119-125, 1998.

29. JOHNSON MA, GADACZ TR, PFEIFER EA, GIVEN KS, GAO X:
Comparison of CO₂ laser, electrocautery and scalpel incisions on acute-phase reactants in rat skin. *Am Surg*, 63(1): 13-16, 1997.
30. KAITH BS, KAITH NS, CHAUHAN NS: Anti-inflammatory effect of *Arnebia euchroma* root extract in rats. *J Ethnopharmacol*, 55(1): 77-80, 1996.
31. KALKWARF KL, KREJCI RF, SHAW DH, EDISON AR: Histologic evaluation of gingival response to an electrosurgical blade. *J Oral Maxillofac Surg*, 45: 671-674, 1987.
32. KALKWARF KL, KREJCI RF, WENT FM, EDISON AR: Epithelial and connective tissue healing following electrosurgical incisions in human gingiva. *J Oral Maxillofac Surg*, 41: 80-85, 1983.
33. KARUKONDA SRK, FLYNN TC, BOH EE, McBURNEY EI, RUSSO GG, MILLIKAN LE: The effects of drugs on wound healing: part 1. *Int J Dermatol*, 39: 250-257, 2000.
34. KASHIWADA Y, NISHIZAWA M, YAMAGISHI T, TANAKA T, NONAKA GI, COSENTINO LM, SNIDER JV, LEE KH: Anti-AIDS agents, sodium and potassium salts of caffeic acid tetramers from *Arnebia euchroma* as anti-HIV agents. *J Nat Prod*, 58(3): 392-400, 1995.
35. KHAN SN, BOSTROM MPG, LANE JM: Bone growth factors. *Orthop Clin North Am*, 31(3): 375-87, 2000.

36. KIRIMER N, BOZAN B, BAŞER KHC: A new naphthaquinone from roots of *Arnebia densiflora*. *Fitoterapia*, 66(6):499-500, 1995
37. LIBOON J, FUNKHOUSER W, TERRIS DJ: A comparison of mucosal incisions made by scalpel, CO₂ laser, electrocautery and constant-voltage electrocautery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(3): 379-385, 1997.
38. LINKHART TA, MOHAN S, BAYLINK DJ: Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF β and BMP. *Bone*, 19(1)Suppl: 1-12, 1996.
39. NG TB, LIU F, WANG ZT: Antioxidative activity of natural products from plants, *Life Sciences*. 66(8): 709-723, 2000.
40. ORUÇ S: Dişhekimliğinde hayvan deneyleri. *Hacettepe Dişhek Fak Derg*, 24(3-4): 14-20, 2000.
41. POLLACK SV, CARRUTHERS A, GREKİN RC: The history of electrosurgery. *Dermatol Surg*, 26(10): 904-908, 2000.
42. RUDKIN GH, MILLER TA: Growth factors in surgery. *Plast Reconstr Surg*, 97(2): 469-76, 1996.
43. SAKOU T: Bone morphogenetic proteins: From basic studies to clinical approaches. *Bone*, 22(6): 591-603, 1998.
44. SEZİK E, YESİLADA E, HONDA G, TAKAISHI Y, TAKEDA Y, TANAKA T: Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *J Ethnopharmacol*, 75(2-3): 95-115, 2001.

45. SHETTY V, BERTOLAMI C: The physiology of wound healing In: Peterson LJ, ed. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Volume I, 3-18, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
46. SHIJUN B, LIEN EJ: Natural products and their derivatives as cancer chemopreventive agents. Prog Drug Res, 48: 147-171, 1997.
47. SIDHU GS, MANI H, GADDIPATI JP, SINGH AK, SETH P, BANAUDHA KK, PATNAIK GK, MAHESWARI RK: Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. Wound Rep Reg, 7(5): 362-374, 1999.
48. SIDHU GS, SINGH AK, BANAUDHA KK, GADDIPATI JP, PATNAIK GK, MAHESWARI RK : Arnebin-1 accelerates normal and hydrocortisone-induced impaired wound healing. J Invest Dermatol, 113(5): 773-781, 1999.
49. SOKMEN A, JONES BM, ERTURK M: Antimicrobial activity of extracts from the cell cultures of some Turkish medicinal plants. Phytother Res, 13(4): 355-357, 1999.
50. SOKMEN A, JONES BM, ERTURK M: The in vitro antibacterial activity of Turkish medicinal plants. J Ethnopharmacol, 67(1): 79-86, 1999.
51. SÖNMEZ HY: Verbascum asperiloides (sığırcı kuyruğu) ve Arnebia densiflora (alkanna) bitki özütlerinin yün boyamacılığında kullanılabilirliği. Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Sivas, 1992.

52. ŞİMŞEK B, ŞENEL S, SARGON M, GÜNGÖR N: Biyoadesif taşıyıcı sistem ile birlikte uygulanan epidermal büyüme faktörünün yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik olarak araştırılması. C.Ü. Diş Hek Fak Derg, 1(1): 59-63, 1998.
53. TUZLACI E, AYMAZ PE: Turkish folk medicinal plants, part IV: Gönen(Balıkesir). Fitoterapia, 72(4): 323-343, 2001.
54. TUZLACI E, TOLON E: Turkish folk medicinal plants, part III: Şile(Istanbul). Fitoterapia, 71(6): 673-685, 2000.
55. WALKER PS, DONOVAN JA: Herbal remedies: natural caveats. Int J Dermatol, 38(10): 746-748, 1999.
56. WATANABE CM, WOLFFRAM S, ADER P, RIMBACH G, PACKER L, MAGUIRE JJ, SCHULTZ PG, GOHIL K: The *in vivo* neuromodulatory effects of the herbal medicine *Ginkgo biloba*. Proc Natl Acad Sci USA, 98(12): 6577-6580, 2001.
57. YAO XS, EBIZUKA Y, NOGUCHI H, KIUCHI H, SHIBUYA M, ITAKA Y, SETO H, SANKAVA U: Biologically active constituents of *Arnebia euchroma*: Structure of arnebinol, an ansa-type monoterpenylbenzenoid with inhibitory activity on prostaglandin biosynthesis. Chem Pharm Bull, 39(11): 2956-2961, 1991.
58. YAO XS, EBIZUKA Y, NOGUCHI H, KIUCHI H, SHIBUYA M, ITAKA Y, SETO H, SANKAVA U: Biologically active constituents of *Arnebia*

euchroma: Structure of new monoterpenylbenzoquinones: Arnebinone and arnebifuranone. Chem Pharm Bull, 39(11): 2962-2964, 1991.

59. YELER H, YÜCETAŞ Ş, YILMAZ D, ÖZTÜRK M, ARICI S: Epidermal büyüme faktörü(EGF)'nün diş çekim yarası iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi. C.Ü. Diş Hek Fak Derg, 2(1): 1-4, 1999.

60. YILMAZ D: Diabetik kobaylarda oluşturulan elektrokoter yaralarında EGF ve lazer'in lipid peroksidasyon üzerine etkileri. GÜ Dişhek Fak Derg, 13(1): 11-18, 1996.

61. YOUNG AT, MALONE WF, TOTO PD, BOWMAN DC: Healing of mucoperiosteal incisions made by electrosurgery. Quintessence Int, 14(10): 973-979, 1983.

ÖZGEÇMİŞ

26.10.1973 Çorum, İskilip'te doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İskilip'te tamamladı. 1991 yılında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yüksek öğrenimine başladı. 1996 yılında aynı fakülteden mezun olduktan sonra Ocak 1997 tarihinde Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Şubat 1998 tarihinde Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı. Eylül 1998 de Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne yatay geçiş yaptı. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

Evli ve bir çocuk babasıdır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı; öncelikle her zaman bizim yanımızda olan hocamız **Prof. Dr. Derviş Yılmaz** ve danışmanım **Yrd. Doç. Dr. Mustafa Öztürk** olmak üzere; C.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyeleri **Doç. Dr. Atalay Sökmen**, **Yrd. Doç. Dr. Erol Dönmez**, **Arş. Gör. Bektaş Tepe** ve C.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji AD öğretim üyesi **Yrd. Doç. Dr. Eray Bulut**'a teşekkür ederim.