



ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AĞIZ İÇİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE BERBERİN
KULLANIMININ ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

ÜMİT SOLMAZ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BİLAL EGE
PROF. DR. MAHMUT KOPARAL

Adıyaman/2023

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AĞIZ İÇİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE BERBERİN
KULLANIMININ ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

ÜMİT SOLMAZ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BİLAL EGE
PROF. DR. MAHMUT KOPARAL

ADİYAMAN, 2023

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AĞIZ İÇİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE BERBERİN
KULLANIMININ ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

ÜMİT SOLMAZ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. BİLAL EGE
PROF. DR. MAHMUT KOPARAL

ADİYAMAN, 2023

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen DHFDUP/2021-0005 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Doç. Dr. Bilal EGE ve Prof. Dr. Mahmut KOPARAL danışmanlığında Dt. Ümit SOLMAZ tarafından hazırlanan “Ağız İçi Yara İyileşmesi Üzerine Berberin Kullanımının Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi” adlı tez çalışması 22/12/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası tarafımızca yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin Ünvanı/Adı/Soyadı:

İmza :

Başkan : Prof. Dr. Mahmut KOPARAL

Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Bilal EGE

Üye : Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ

Üye : Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim DURMUŞ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK

Diş Hekimliği Fakültesi

Dekan V.

Uzmanlık Tezi

Adıyaman 2023

ÖZET

AĞIZ İÇİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE BERBERİN KULLANIMININ ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Ümit SOLMAZ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, 12/2023

Danışman: Doç. Dr. Bilal EGE/ Prof. Dr. Mahmut KOPARAL

Amaç: Çalışmamızın amacı, berberin kullanımının ratlarda ağız mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Çalışmamız 4-6 aylık, ağırlıkları 350-400 gram arasında değişen, 42 adet erkek erişkin Wistar Albino rat üzerinde yürütüldü. Çalışma kapsamındaki ratlar, kontrol ve deney grupları olmak üzere rastgele iki ana gruba ayrıldı. Bu gruplar da kendi içerisinde 3. 7. ve 14. günlerde sakrifiye edilmek üzere 3 alt gruba bölündü. Deney ve kontrol grubundaki ratların üst çene palatinal bölgesinde ruga katlantılarının gerisinde çapı 5 mm olacak şekilde trepan frezle tam kalınlık eksizyonel yara defekti oluşturuldu. Deney grubundaki ratlara oral gavaj yöntemiyle 100 mg /kg/gün oranında berberin uygulandı. Kontrol grubundaki ratlara ise plasebo steril salin solüsyonu uygulandı. İntrakardiyak kanları alınan ratların serum örneklerinde IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α ve NF- κ B seviyesi ELISA yöntemiyle ölçüldü. Çevre dokulardan diseke edilen yara bölgeleri histopatolojik olarak ülserasyon, polimorfonükleer lökosit, mononükleer hücreler, nekroz, vaskülarizasyon, fibroblast sayısı ve ödem açısından incelendi.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analiz sonucunda serum IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α ve NF- κ B seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Histopatolojik olarak incelenen polimorfonükleer lökosit, nekroz, vaskülarizasyon ve fibroblast seviyelerinde çalışma günlerinin tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ülserasyon 3. ile 7. günlerde deney grubunda kontrol grubundan anlamlı seviyede düşük bulundu. Mononükleer hücre 3. günde, ödem ise 7. günde deney grubunda kontrol grubundan anlamlı seviyede düşük bulundu.

Sonuç: Çalışmamız, berberinin ağız mukozasındaki yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Berberinin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi pratiğinde klinik kullanıma kazandırılması için daha çok deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Berberin; Yara iyileşmesi; Oral mukoza; Rat

ABSTRACT

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECT OF BERBERINE USE ON ORAL WOUND HEALING

Ümit SOLMAZ

Oral and Maxillofacial Surgery Department

Adiyaman University, Dentistry Faculty, 12/2023

Supervisor: Doç. Dr. Bilal EGE/ Prof. Dr. Mahmut KOPARAL

Aim: The aim of our study was to investigate the histopathological and biochemical effects of berberine use on wound healing in the oral mucosa in rats.

Material and Method: Our study was conducted on 42 male adult Wistar Albino rats aged 4-6 months and weighing between 350-400 grams. The rats within the scope of the study were randomly divided into two main groups: control and experimental groups. These groups were divided into 3 subgroups to be sacrificed on the 3rd, 7th and 14th days. A full-thickness excisional wound defect was created in the palatal region of the upper jaw of the rats in the experimental and control groups with a trepan drill with a diameter of 5 mm behind the ruga folds. Berberine was administered to the rats in the experimental group at a rate of 100 mg/kg/day by oral gavage method. Rats in the control group were administered a placebo sterile saline solution. IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α and NF- κ B levels were measured by ELISA method in serum samples of rats whose intracardiac blood was drawn. Wound sites dissected from surrounding tissues were examined histopathologically for ulceration, polymorphonuclear leukocytes, mononuclear cells, necrosis, vascularization, fibroblast count and edema.

Result: As a result of the statistical analysis, there was no significant difference between the groups in serum IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α and NF- κ B levels. There was no statistically significant difference between the groups in polymorphonuclear leukocyte, necrosis, vascularization and fibroblast levels examined histopathologically on all working days. Ulceration was significantly lower in the experimental group than in the control group on days 3 and 7. Mononuclear cell was significantly lower in the experimental group on the 3rd day and edema on the 7th day than in the control group.

Conclusion: Our study shows that berberine has positive effects on wound healing on the oral mucosa. More experimental and clinical studies are needed to bring berberine into clinical use in Oral and Maxillofacial Surgery practice.

Keywords: Berberine; Wound healing; Oral mucosa; Rat

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda güven ve desteklerini hissettiğim, araştırmacı ve disiplinli kişiliklerini örnek aldığım, tezimin her aşamasını titizlikle yürüten danışman hocalarım Sayın Doç. Dr. Bilal EGE ve Sayın Prof. Dr. Mahmut KOPARAL' a,
Mesleki gelişimime katkıda bulunan, benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan bölüm hocalarım Sayın Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ ve Sayın Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR'a,
Tez çalışmamın histopatolojik incelemesinde büyük emeği olan Sayın Doç. Dr. Onur CEYLAN'a,
Başta Uzm. Dt. Muhammed Yusuf KURT olmak üzere asistan arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline,
Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim değerli aileme,
Desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan, beni hep motive eden sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

....../....../20....

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Ümit SOLMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GÖRSELLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Oral Mukoza.....	3
2.2. Yara İyileşmesi.....	3
2.2.1. Hemostaz safhası	4
2.2.2. İnflamasyon safhası.....	6
2.2.3. Proliferasyon safhası.....	7
2.2.4. Yeniden şekillenme (Maturasyon) safhası.....	8
2.3. Yara İyileşmesi Tipleri	9

vii

2.3.1. Primer yara iyileşmesi	9
2.3.2. Sekonder yara iyileşmesi	9
2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	10
2.4.1. Lokal faktörler	10
2.4.2. Sistemik faktörler.....	11
2.5. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi.....	13
2.5.1. Epidermal büyüme faktörü (EGF)	13
2.5.2. Fibroblast büyüme faktörü (FGF).....	14
2.5.3. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	14
2.5.4. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF).....	14
2.5.5. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β).....	14
2.5.6. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF).....	15
2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması.....	15
2.7. Berberin	16
2.7.1. Farmakokinetik.....	17
2.7.1.1. Emilim	18
2.7.1.2. Dağılım	18
2.7.1.3. Metabolizma	18
2.7.1.4. Eliminasyon	19

2.7.2. Farmakodinamik.....	19
2.7.2.1. Anti-inflamatuar etki	19
2.7.2.2. Antidiabetik etki:.....	19
2.7.2.3. Antioksidan etki.....	20
2.7.2.4. Antimikrobiyal etki:	21
2.7.2.5. Antidiyareik etki:	21
2.7.2.6. Nöroprotektif etki:	21
2.7.2.7. Kardiyovasküler etki:	21
2.7.2.8. Antikanserojen etki:	21
2.7.2.9. Antihiperlipidemik etki:	22
2.7.3. Berberinin yan etkileri.....	22
3. MATERYAL ve METOT	23
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	23
3.2. Cerrahi Teknik	24
3.3. Berberin Uygulanması	24
3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Elde Edilmesi	24
3.5. Değerlendirme Yöntemleri	25
3.5.1. Histopatolojik yöntem.....	25
3.5.2. Biyokimyasal yöntem	25

3.5.3. İstatistiksel analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Ratlarla İlgili Gözlemsel Bulgular	27
4.2. Biyokimyasal Bulgular	27
4.3. Histopatolojik İnceleme Sonucundaki Bulgular	36
4.3.1. Grupların histopatolojik bulguları (3. Gün).....	36
4.3.2. Grupların histopatolojik bulguları (7. Gün).....	42
4.3.3. Grupların histopatolojik bulguları (14. Gün).....	48
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
KAYNAKÇA	63
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma gruplarının şematize edilmesi	23
Tablo 2. Gruplar arasındaki IL-1 seviyesinin karşılaştırılması	27
Tablo 3. Gruplar arasındaki IL-2 seviyesinin karşılaştırılması	29
Tablo 4. Gruplar arasındaki IL-6 seviyesinin karşılaştırılması	30
Tablo 5. Gruplar arasındaki IL-10 seviyesinin karşılaştırılması	32
Tablo 6. Gruplar arasındaki TNF- α seviyesinin karşılaştırılması	33
Tablo 7. Gruplar arasındaki NF- κ B seviyesinin karşılaştırılması	35
Tablo 8. 3.gün çalışma gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. 7. gün çalışma gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılması.....	42
Tablo 10. 14. gün çalışma gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılması.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Yara iyileşmesi tipleri	10
Şekil 2. 2. Berberinin kimyasal yapısı	16
Şekil 3. 1. Palatinalde oluşturulan yara modeli.....	24
Şekil 4. 1. Çalışma gruplarındaki IL-1 seviyesi.....	28
Şekil 4. 2. Çalışma gruplarındaki IL-2 seviyesi.....	29
Şekil 4. 3. Çalışma gruplarındaki IL-6 seviyesi.....	31
Şekil 4. 4. Çalışma gruplarındaki IL-10 seviyesi.....	32
Şekil 4. 5. Çalışma gruplarındaki TNF- α seviyesi.....	34
Şekil 4. 6. Çalışma gruplarındaki NF- κ B seviyesi.....	35

GÖRSELLER DİZİNİ

Görsel 1. H&E boyamada ülserasyon, x100	37
Görsel 2. 3.gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli PMNL, x100	38
Görsel 3. 3.gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli PMNL, x100	38
Görsel 4. 3.gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli MNH, x100	39
Görsel 5. 3.gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli MNH, x100	39
Görsel 6. H&E boyamada nekroz, x100	40
Görsel 7. H&E boyamada vaskülarizasyon, x100	40
Görsel 8. H&E boyamada fibroblast proliferasyonu, x100	41
Görsel 9. H&E boyamada ödem, x100	41
Görsel 10. H&E boyamada ülserasyon, x100	43
Görsel 11. 7.gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli PMNL, x100	44
Görsel 12. 7.gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli PMNL, x100	44
Görsel 13. 7. gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli MNH, x100	45
Görsel 14. 7. gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli MNH, x100	45
Görsel 15. H&E boyamada nekroz, x100	46
Görsel 16. H&E boyamada vaskülarizasyon, x100	46
Görsel 17. H&E boyamada fibroblast proliferasyonu, x100	47
Görsel 18. H&E boyamada ödem, x100	47

Görsel 19. H&E boyamada ülserasyon, x100	49
Görsel 20. 14. gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli PMNL, x100	50
Görsel 21. 14. gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli PMNL, x100	50
Görsel 22. 14. gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli MNH, x100	51
Görsel 23. 14. gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli MNH, x100	51
Görsel 24. H&E boyamada nekroz, x100	52
Görsel 25. H&E boyamada vaskülarizasyon, x100	52
Görsel 26. H&E boyamada fibroblast proliferasyonu, x100	53
Görsel 27. H&E boyamada ödem, x100	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difosfat
AMPK	: Adenozin monofosfat ile aktifleşen protein kinaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BBR	: Berberin
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CYP	: Sitokrom P450
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzim bağımlı immünosorbent testi
ESM	: Ekstrasellüler matriks
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GLP	: Glukagon benzeri peptid
GLUT	: Glukoz taşıyıcı
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
G-6-P	: Glukoz-6-fosfataz
HIF	: Hipoksiyle uyarılan faktör
IL	: İnterlökin

IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LDL-R	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol reseptörü
LD	: Letal doz
MAPK	: Mitojenle aktifleşen protein kinaz
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
MMP	: Matriks metalloproteaz
NF- κ B	: Nükleer faktör kappa B
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PEPCK	: Fosfoenolpirüvat karboksikinaz
SIRT	: Sirtüin
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
vWF	: von-Willebrand faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çevresel faktörler, tedavi amacıyla gerçekleştirilen operatif işlemler de dahil olmak kaydıyla çeşitli etkenlerle doku veya organların anatomik ve fizyolojik devamlılığının bozulması ve buna bağlı fonksiyon kaybı oluşması yara olarak tanımlanmaktadır [1]. Yara iyileşmesi süreci ise yaralanmadan hemen sonra başlayan, sürekli ve birbiriyle örtüşen çeşitli fazlardan oluşur [2]. Vücuttaki en karmaşık fizyolojik olaylardan olan yara iyileşmesi farklı yapıdaki doku ve hücrelerin ortak çalışmasının sonucudur. Doku harabiyeti ile meydana gelen olaylarla başlayan yara iyileşmesi süreci; hemostaz, inflamasyon, anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin (ESM) yeniden şekillenmesi, re-epitelizasyon ve sonrasında yara kapanması gibi çeşitli biyolojik aşamaları kapsamaktadır [3].

Oral cerrahi uygulamalarından sonra oluşan defektlerin sorunsuz onarımı veya rejenerasyonu, hasta ve hekim için oldukça önemlidir. Ağızın mikroorganizmalar açısından oldukça zengin olması, kötü ağız hijyeni, çeşitli sistemik hastalıklar ile kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine bağlı olarak tam doku rejenerasyonu gecikebilmekte ve bu da genellikle gerçekleştirilen cerrahi prosedürün başarısını tehlikeye atabilmektedir [4–7]. Bu amaçla yara iyileşmesinin komplikasyonsuz bir şekilde sonuçlanabilmesi için büyüme faktörleri, düşük doz lazer, hiperbarik oksijen (HBO) ve ozon tedavisi gibi farklı yöntemler uygulanmıştır [8–11]. Son dönemde yapılan çalışmalara bakıldığında ise mevcut terapötik yöntemlere alternatif olabilecek çeşitli bitkisel ilaçların sıkça kullanıldığı görülmektedir [12–14]. Geçmişten bugüne yara tedavisinde kullanılan bitkiler sahip oldukları anti-inflamatuar, antioksidan, analjezik ve yara iyileşmesini destekleyici etkileri sebebi ile tercih edilmektedir [15]. Ancak bitkisel ilaçların etkinliğini bilimsel olarak kanıtlamak için çeşitli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu çalışmalar; hastaları ve sağlık profesyonellerini bitkisel ilaçları daha sık kullanmaları konusunda teşvik etmenin yanı sıra, bu tür maddelerin doğru kullanım şekli, yan etkileri ve olası riskleri konusunda da yeterli bilgi sunabilmelidir [4,16].

Bitkisel kaynaklı ilaçlardan biri olan berberin (BBR), *Hydrastis canadensis*, *Berberis aristata*, *Coptis chinensis*, *Coptis rizom*, *Coptis japonica*, *Phellodendron amurense*, *Phellodendron chinense schneid* gibi birçok tıbbi bitkiden izole edilen izokinolin kuaterner bir alkaloiddir [17]. Çeşitli çalışmalar BBR'nin oksidatif hasarı engelleme, inflamatuvar

reaksiyonları normal seviyesinde tutma ve ağrı kesici özellikleri olmakla beraber hipertansiyon, aritmi, diyabet, kanser, depresyon, anksiyete, sinir hasarı ve lipit seviyesinin artması gibi çeşitli hastalık durumlarında kullanılabileceğini göstermektedir [18–20]. Çalışmamızda da özellikle sahip olduğu anti-inflamatuar [21], antioksidan [22] ve antimikrobiyal [23] etkileri sayesinde BBR'nin yara iyileşmesini hızlandırabileceği düşüncesiyle kullanımı tercih edilmiştir.

Bu tez çalışmamızın amacı; ratların palatinal mukozasında tam kalınlık oluşturulan ve sekonder iyileşmeye bırakılan deneysel yumuşak doku defekti modelinde yara iyileşmesine BBR'nin etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Mukoza

Hem oral mukoza hem de cilt epiteli yapısal olarak yüzeyel epitel ile altta patojenlere ve mekanik streslere karşı bir bariyer görevi gören bazal membrandan oluşur. Her iki doku tipi de desmozomlarla bağlanan keratinositlerden oluşur [24]. Genel benzerlikler olsa da ağız mukozası ile cilt arasında kritik yapısal ve fonksiyonel farklılıklar bulunmaktadır. Cilt keratinize epidermis, dermis ve hipodermisten oluşurken; oral mukoza ise çok katlı yassı epitel, bazal membran, lamina propria ve submukoza katmanlarından oluşur [25–27].

Çok katlı epitel, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri, kan damarları ve ESM'ye gömülü sinir uçlarını içeren bir yüzey altı bağ dokusu tabakası tarafından desteklenir ve epitele sürekli yenilenme için gerekli yapısal destek ve besinleri sağlar [28]. Deri ve yanak mukozasında, bağ dokusu tabakası adipositler ve adipoz progenitör hücreler içeren bir yağ dokusu tabakasının üzerinde yer alırken, sert damak ve dişetin lamina propriası mukoperiosteum yoluyla doğrudan kemiğe bağlanır [29].

Ağız boşluğunun damak ve dişeti bölgeleri, günlük hayatta çiğneme fonksiyonundan kaynaklanan daha büyük mekanik kuvvetlere ve buna bağlı olarak fiziksel travmaya maruz kalmaktadır. Bu sebeple artmış keratinize epitel doku hacmine sahiptir. Buna karşılık, ağız mukozasının bukkal doku gibi daha az fiziksel travmaya maruz kalan hareketli bölgeleri, tipik olarak gevşek ESM'ye sahip keratinize olmayan epitelden oluşur [30].

2.2. Yara İyileşmesi

Fiziksel, biyolojik ve kimyasal etkenler ile cerrahi işlemler sonucunda vücut yapılarının bütünlüğünün bozulması ve dokuların fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir [31]. Yara iyileşmesi ise inflamatuvar reaksiyon, proliferasyon ve dokunun yeniden şekillenmesini içeren kompleks bir onarım sürecidir. Yaralanan dokunun yapısal ve işlevsel olarak doku kaybı olmaksızın normal anatomik sınırlarında rejenerasyonu nadir görülen bir durumdur ve bunun oluşması için birçok faktörün bir arada bulunması gerekmektedir [32]. Yara iyileşmesi daha çok, dokuların bütünlüğünün, bölgeye, yaranın dokusuna ve yaraya neden olan ajana bağlı olarak küçük değişikliklerle benzer şekilde elde edildiği skarlar veya skarsız iyileşmeyle sonuçlanır [33–35].

Oral mukoza, cilde kıyasla daha hızlı gelişen ve minimum skar ile sonuçlanan benzersiz bir iyileşme yeteneğine sahiptir [36]. Oral mukoza, yara iyileşmesi sürecinde enflamasyona karşı yapısal olarak daha az reaktiftir ve daha düşük makrofaj, T hücreleri ve nötrofil infiltrasyonu gerçekleşir [37,38]. Benzer şekilde, cilt ile karşılaştırıldığında, oral epitel, yara iyileşmesi sırasında hipertrofik skarlara katkısı ile tanınan bir pro-fibrotik ve proinflamatuvar bir sitokini temsil eden dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1)'nin daha düşük ekspresyonuna sahiptir [39]. Ayrıca oral mukoza, oksijen ve besin maddelerinin yara bölgesine verimli bir şekilde iletilmesini destekleyen oldukça vaskülarize bir yapıya sahiptir [40]. Tüm bu avantajlara rağmen intraoral yara iyileşmesinin dezavantajları da vardır. Ağız sürekli nemli olması ve mikroorganizmalarca zengin bir yapıya sahip olması bu dezavantajlar arasındadır. Bu durum, normal yara iyileşme seyrini bozabilir ve enfeksiyon riskini arttırabilir. Ayrıca, ağızdaki hareketli dokular (dil, dudaklar, yanaklar vb.) nedeniyle yaraların devamlı travmaya maruz kalması da yara iyileşmesi sürecine engel teşkil eder. Ayrıca, ağız içindeki ağırlı yaralar, hastaların beslenme ve ağız hijyeni gibi rutin ihtiyaçlarını karşılamalarını zorlaştırarak immün sistemini zayıflatabilir ve bir kısır döngüye sebep olarak gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilir [7]. Oral mukozal enfeksiyon bakteriyemiye neden olabilir ayrıca sistemik inflamasyona ve sepsise yol açabilir [41].

Yara iyileşmesi süreci, birbiriyle son derece bağlantılı ve art arda gelişen hemostaz ve koagülasyon, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme olmak üzere dört fazdan oluşur [42]. Süreçte yukarıda belirtilen her adım için spesifik zaman dilimleri sırasıyla 1-3 gün, 3-20 gün, 7-40 gün ve 40 gün ile 2 yıldır [43].

2.2.1. Hemostaz safhası

Doku travmasını takiben, kan kaybını önlemek ve vasküler sistemin bütünlüğünü koruyarak hayati organların zarar görmesini engellemek amacıyla hemostaz ve koagülasyon mekanizmaları hızlı bir şekilde aktive olur [44]. Saniyeler içinde meydana gelen refleks vazokonstriksiyon yaralanma sonucu damar duvarındaki düz kas hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir ve bu durum olası kan kaybını azaltır. Damar duvarındaki endotelial tabakanın zedelenmesi; trombositlerin aktifleşmesini sağlayan ekstrasellüler matriksin açığa çıkmasına neden olur. Aktivasyon sonrası trombosit adezyonu ve aggregasyonu meydana gelir. Yaralanan endotel, von-Willebrand faktörü (vWF) ve tromboplastin salgılar. Açığa çıkan vWF, trombositlerin endotelial tabakanın altındaki

kollajen proteinlerine adezyonunu sağlar ve tromboksan A2 ile adenozin difosfat (ADP)'yi uyararak trombositlerin aggregasyonunu gerçekleştirir. Trombosit aggregasyonu ve adezyonu sonucu oluşan trombosit tıkaçı yara bölgesini kapatır [45]. Ek olarak, degranülasyon sırasında trombositler, kompleman sisteminin aktivasyonunu destekleyen interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflatuar faktörleri serbest bırakır [46]. Aktifleşen kompleman sistemi, C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin üretilmesi aracılığıyla makrofaj, nötrofil ve mast hücre infiltrasyonunu daha da artırır [47].

Trombosit tıkağıyla birlikte, intrinsek ve ekstrinsek yollar aracılığıyla fibrin tıkaçı oluşmasını sağlayan koagülasyon sistemi aktifleşir ve bu durum kan kaybını azaltır [48]. İntrinsek yol, normal yara iyileşmesi için şart olmasa da ekstrinsek yol için gereklidir. Hasar gören dokunun açığa çıkardığı doku faktörü, faktör VII ile birleşerek koagülasyon mekanizmasındaki ekstrinsek yolu başlatır [49]. Doku faktörleri, trombin üretimiyle sonuçlanan bir dizi pıhtılaşma faktörlerinin ilkidir. İntrinsek ve ekstrinsek yollar sonucu oluşan trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü kolaylaştırır, böylece dayanıklı fibrin pıhtısı oluşumunu teşvik eder [50]. Ek olarak kanama sonucu trombositler ile diğer kan bileşenlerinin zedelenme sonrası görülen ESM elemanları ve kollajen proteini ile teması sonucu trombositlerden pıhtılaşma faktörleri salınır ve fibrinojen, fibronektin, vitronektin ile trombospondin gibi adeziv proteinler açığa çıkar. Bu durum ikincil hemostatik tıkaç olan fibrin pıhtı oluşumunu destekler [44].

Koagülasyon sisteminde rol alan faktörlerden herhangi birinin eksikliği yara iyileşmesinin gecikmesine sebep olur. Faktör XIII (fibrin stabilize edici faktör)'nin eksik olduğu durumlarda fibrin tıkaçının yetersiz şekillenmesi sonucu yara iyileşmesinin geciktiği belirtilmiştir [51]. Aynı zamanda trombositlerin α -granüllerinin degranülasyonu sonucunda, inflammatuar fazın başlatılması için çok önemli olan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- β , epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi çeşitli mediatörler de salgılanır. Bu mediatörler yara iyileşmesinde ilk önce nötrofilleri olmak üzere makrofaj, endotel ve fibroblast hücrelerini uyararak yaralanmış dokuya göç etmelerini sağlar. Trombosit tıkaçı ve koagülasyon mekanizması sonucu oluşan fibrin pıhtısı sadece hemostazı sağlamakla kalmaz aynı zamanda yara iyileşmesinin ilerleyen dönemlerinde görev alan hücrelerin göç edebileceği geçici bir iskelet işlevi de görür [52]. Oluşan pıhtı aynı zamanda yarayı bakteri saldırısından korur ve aktive trombositlerden

salınan ve bağışıklık hücrelerinin kemotaksisi için gerekli olan bir dizi sitokin ve büyüme faktörü kaynağı olarak hizmet eder [53].

2.2.2. İnflamasyon safhası

Yara iyileşmesinin ilk safhası olan hemostaz ve koagülasyonu takiben yara bölgesindeki kemokinlere yanıt olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu gerçekleşir. İnflamatuvar yanıt, yaralanmadan 24 ile 48 saat sonra maksimum düzeye ulaşır ve bir haftaya kadar sürebilir [54].

İnflamatuvar safha, trombosit degranülasyonu ve pıhtı oluşumu ile tetiklenir. Bu safha, nötrofiller, lökositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin vasküler permeabiledaki artış sayesinde yaralı bölgeye kemotaksisine izin veren serotonin, histamin ve biyoaktif faktörlerin salınması ile karakterize edilir [55]. Kemotaksis, nötrofillerin ve diğer lökositlerin, artan kemokin ve sitokin üretimi ile birlikte enfekte veya hasarlı yerlere göç sürecini temsil eder [56]. Nötrofiller, yara bölgesine giren ilk immün sistem hücreleridir ve degranülasyon ve fagositoz yoluyla antimikrobiyal etkide önemli rol oynamaktadır [57].

Erken inflamatuvar faz, geçici fibrin matriksi yeni dokuya dönüştürmek için, doku ve hücre artıkları ile patojenlerin immün sistem hücresi aracılığıyla uzaklaştırılmasını teşvik eder. Yara bölgesine ilk göç eden nötrofiller, hasarlı ESM bileşenlerini debride etmek için matriks metalloproteaz (MMP) gibi proteazlar salgılamaktadır [58]. En yüksek nötrofil konsantrasyonları, yaralanmadan 1-2 gün sonra bulunur ve makrofajların yardımıyla bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde önemli rol alır. Ayrıca keratinositleri, fibroblastları ve bağışıklık hücrelerini aktive eder [48]. Nötrofiller, fagositoz ve degranülasyon yoluyla antibakteriyel etkiye ek olarak, monositleri yaralı bölgeye çekmek için çeşitli kemokinler de salgılar [59]. Yara dekontamine edildikten sonra nötrofiller ekstrüzyon, apoptoz ve fagositoz yoluyla yara bölgesinden kaybolur. Bozulmuş veya uzun süreli yara iyileşmesi durumunda, nötrofiller yara bölgesinde uzun süre kalmaya devam eder ve sürekli proteaz üretimi yoluyla kronik bir yara ortamı oluşturur [60,61].

Yara iyileşmesi ortamında daha az bilinen diğer bağışıklık hücreleri mast hücreleridir. Mast hücrelerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınması yoluyla proliferasyonu, anjiyogenezi ve ESM birikimiyle yeniden şekillenmeyi uyardığı gösterilmiştir [62]. Degranülasyonları histamin, serotonin, TNF- α , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), IL-6, IL-8 ve proteazlar gibi vazodilatasyonu uyaran aracılardan hasarlı ortama

salınmasına neden olur. Mast hücreleri ayrıca monositlerin tamamen fagositik hücrelere farklılaşmasını uyaran monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'i serbest bırakır. Ek olarak, IL-4'ün sekresyonu, fibroblastların proliferasyonunun artmasını teşvik eder [47,63,64].

Yaralanmadan yaklaşık 48 ila 72 saat sonra, monositler yaraya göç eder ve öncelikle "proinflatuar" olarak tarif edilen M1 tip makrofajlara farklılaşır ve yara iyileşmesinin inflammatuar safhası sırasında baskın hücre tipi olarak hizmet eder [65]. M1 hücreleri, apoptoza maruz kalan nötrofilleri fagosit eden ve yaradaki herhangi bir patojeni veya kalıntıyı ortadan kaldıran muazzam fagositik özelliklere sahiptir [66]. Bahsedilen rolleri yerine getirdikten sonra M1 makrofajlar, fibroblast proliferasyonunun ve anjiyojenik süreçlerin başlatılmasında, anti-inflatuar mediatörlerin sentezinde ve ESM üretiminde rol oynayan ve "anti-inflatuar" olarak tarif edilen M2 tip makrofajlara dönüştürülür [67].

Geç inflammatuar fazda, "anti-inflatuar" M2 makrofajlar proliferatif iyileşmeye yol açar ve IL-10 gibi rejeneratif sitokinler salgılamaya devam eder. M2 makrofajları, endojen "anti-inflatuar" sitokinleri yukarı yönlü regüle ederken; yaranın yakınında daha önce salgılanan "proinflatuar" sitokinleri ise aşağı yönlü regüle etmeye yardımcı olur [68]. İnflatuar safhanın sonuna doğru, yaradaki büyüme faktörleri ve sitokinlerin miktarının azalmasına bağlı olarak monosit ile makrofajların yara bölgesine migrasyonu da gittikçe düşmektedir [51].

2.2.3. Proliferasyon safhası

Yara iyileşmesinin inflammatuar safhasının sonunda makrofajlar anti-inflatuar, profibrotik bir fenotip geliştirir ve TGF- β , IL ile tümör nekroz faktörlerini salgırlar [69]. Bu büyüme faktörleri, fibroplazi, matriks birikimi, anjiyogenez ve re-epitelizasyon süreçlerinin gerçekleşeceği proliferatif safhanın başlangıcını uyarır [70].

Yara iyileşmesinin ilk aşamalarında fibrin açısından yoğun geçici matrikste enflamasyona sebep olan hücreler etkinken, 3-5. günlerden itibaren yarada bulunan makrofajların salgıladığı PDGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin indüksiyonu sayesinde fibroblastlar aktifleşir ve çevredeki sağlam dokudan yara bölgesine infiltre olarak çoğalırlar. Bu olayla beraber fibroblastlar yara bölgesinde etkin rol alan hücre grubu haline gelmektedir [71]. Fibroblastlar, yeni ESM'nin üretiminden sorumlu hücrelerdir. Kollajen, fibroblastlar tarafından salgılanan olgun bağ dokusu skarının ana bileşenidir. Ayrıca, fibroblastlar, granülasyon dokusunda baskın formu temsil eden tip III kollajeni de sentezler [72].

ESM, hücreler için yapısal bir iskele oluşturan lifli proteinlerin yanında, matriks-hücre etkileşimlerini destekleyen ve hücre yapışması, göç ve proliferasyon gibi çeşitli hücre tepkileri modüle eden çok sayıda glikoprotein ve proteoglikan içerir [73]. Günler hatta haftalar sürebilen proliferasyon safhasında, TGF- β alt grupları (TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3), IL ailesi ve anjiyogenez faktörleri gibi çeşitli mediatörler salgılanır [74].

Yara bölgedeki kan akışının azalması hipoksiye yol açar ve bu durum anjiyojenik yanıtı tetikler. Hipoksik yara yatağındaki hücreler, endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü uyarmak için hipoksiyle uyarılan faktör-1 α (HIF-1 α) ve VEGF gibi çeşitli proanjiyojenik faktörler salgılamaktadır. Bu durum da granülasyon dokusuna besin ve bağışıklık hücreleri sağlayan büyük miktarda vasküler permeabilitesi fazla olan yeni damarsal yapının üretimini sağlamaktadır [40]. Yeni kan damarlarının oluşumunu temsil eden anjiyogenez, aynı zamanda bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), TGF- β ve TNF- α tarafından da uyarılır [75].

Yara proliferasyon safhasında ilerledikçe, yara bölgesine besin ve hücre desteği sağlayan kılcal damarlarda da bir artış olur. Proliferasyon fazında, geçici trombosit tıkaçları tarafından oluşturulan geçici fibrin-fibronektin matriksi, granülasyon dokusu oluşumuna yol açan yüksek oranda vaskülarize stroma ile değiştirilir [54]. Granülasyon dokusu, makrofajlar, fibroblastlar, kılcal damar ağları, fibronektin, hyalüronik asit ve endotel hücrelerinden oluşan yoğun bir popülasyon içerir [76,77]. Yara bölgesinin hızlı bir şekilde re-epitelizasyonu, cilt ve oral mukozanın bariyer fonksiyonunu eski haline getirmek ve enfeksiyonları önlemek için hayati öneme sahiptir ve gecikmiş bir re-epitelizasyon, sağlıklı olmayan iyileşme ile sonuçlanır [78,79].

2.2.4. Yeniden şekillenme (Maturasyon) safhası

Yara iyileşmesinin son safhasında onarılan doku, yaralanmadan yaklaşık üç hafta sonra başlayan ve yaralanmadan sonra iki yıla kadar sürebilen bir şekillenme ve olgunlaşma aşamasından geçer [2]. Proteaz aktivitesi, özellikle MMP'ler, ESM'nin birikmesi ve bozulması arasında bir denge sağlayarak maturasyon safhasında iyileşmeye yardımcı olur [80]. Bununla birlikte, uzun süreli iyileşme durumunda, proinflamatuvar sitokinler yüksek seviyelerde MMP üretimine neden olarak aşırı ESM bozulmasına karşı dengesizliğe neden olabilir [81]. Önceki geçici ESM, gevşek fibronektin doku ağlarından daha büyük ve daha

yoğun kollajen demetlerine geçiş yapar [82,83]. Yara iyileşmesinin bu fazında yara vaskularizasyonu azalır ve ESM'nin fibriler ağı daha uyumlu bir yapı haline gelir [2].

Maturasyon safhasının son döneminde, tip III kollajenin yerine, tip I kollajen üretilir ve fibroblastlar, yara kasılması ve skar olgunlaşmasında daha fazla rol oynayan miyofibroblastlara farklılaştırılır [84,85]. Bu aşamada, aktive olmuş miyofibroblastlar matriks sağlamayı durdurur ve granölasyon dokusu yavaş yavaş dengeye ulaşırken yara bölgesini yeniden şekillendirmeye başlar. Fibroblastlar ve makrofajlar gibi hücreler zamanla apoptoza uğradıkça yara bölgesindeki hücre sayısı azalır [86].

Yeniden şekillenme, kollajenlerin birbirleriyle ve diğer protein molekülleriyle sıkı çapraz bağlar oluşturduğu ve olgun yara izinin gerilme direncini yaralanmamış dokuya kıyasla maksimum %80 oranında geri kazanabildiği dinamik bir fazdır [48].

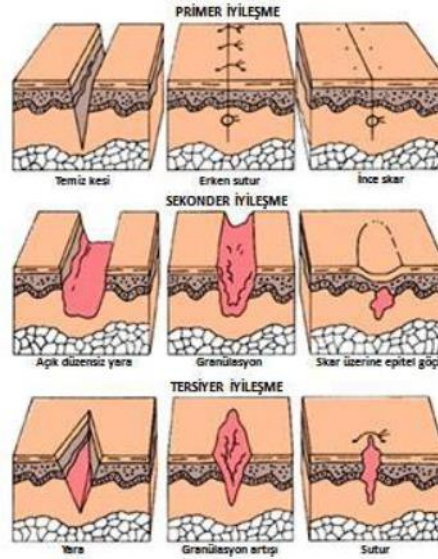
2.3. Yara İyileşmesi Tipleri

2.3.1. Primer yara iyileşmesi

Bakteri kolonizasyonunun gerçekleşmediği ve kaybolan doku miktarının minimum olduğu yaralarda; yara dudaklarının sütün benzeri maddelerle birebir temasa getirilmesiyle oluşan iyileşmeye primer iyileşme denir. Bu iyileşme şeklinde, cilt veya mukozanın epitel dokusunda lokal bir zedelenme olur ve diğer iyileşme tiplerine nazaran daha az sayıda epitel ile bağ dokusu hücre ölümü meydana gelir [87]. Doku kaybının fazla olduğu durumlarda, yara bakteri kontaminasyonu ve yabancı cisim reaksiyonuna maruz kaldıkında, yaranın enfekte olmasını engellemek için yara kapatılmadan kısa bir süre açık bırakılıp yeterli granölasyon dokusu oluştuktan sonra suture edilir. Gecikmiş primer iyileşme veya tersiyer iyileşme olarak da adlandırılan bu iyileşme şeklinde primer iyileşme sonunda elde edilen gerilme kuvvetleriyle eşit sonuçlara ulaşılır [51].

2.3.2. Sekonder yara iyileşmesi

Travmalar sonucu oluşan büyük doku kayıpları, ileri derecede yanık yaraları ve enfekte olmuş yaralar sekonder olarak iyileşir [88]. Sütün atılmadan kendiliğinden iyileşmeye bırakılan veya sütün atıldıktan sonra açılan ameliyat yaralarının iyileşmesi de bu gruba girer [89]. Primer iyileşmeden farkları; inflamatuvar cevabın daha şiddetli olması, büyük miktarda granölasyon dokusu oluşması ve yaranın yüksek oranda kontraksiyona uğramasıdır [90,91].



Şekil 2. 1. Yara iyileşmesi tipleri [90]

2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.4.1. Lokal faktörler

Oksijenizasyon: Oksijen, hücre metabolizması, özellikle adenozin trifosfat (ATP) yoluyla enerji üretimi için önemlidir ve neredeyse tüm yara iyileşme süreçleri için kritik öneme sahiptir. Yarada enfeksiyon oluşmasını engeller, yeni damar oluşumunu uyarır, epitel dokunun esas hücreleri olan keratinositlerin migrasyonunu ve bu sayede re-epitelizasyonu destekler, bağ dokusunun esas hücreleri olan fibroblastların çoğalmasını ve buna bağlı kollajenin üretimini artırır, dolayısıyla yaranın kontraksiyonunu düzenler. Oksijenlenmenin yeterli düzeyde olmadığı yara bölgelerinde iyileşme bozulur. Yaralanmadan sonra gerçekleşen kalıcı olmayan hipoksik durumlar anjiyogenezi uyarak iyileşmeyi artırır, fakat kronikleşen hipoksik durumlar yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olur [91–93]

Enfeksiyon: Yara iyileşmesinin inflamatuvar safhası enfeksiyona sebep olan bakterilerin dekontaminasyonu için gerekli bir aşamadır. Bununla birlikte, etkili dekontaminasyonun yokluğunda, mikrobiyal klirens eksik olduğu için enflamasyon uzayabilir. Bakteriler ve endotoksinleri, proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ile IL-1'nin uzun süre yüksek değerlerde kalmasına sebep olabilir ve buna bağlı inflamatuvar safhayı uzatabilir. Bu safhada kalan yaralar kronikleşerek iyileşmeyebilmektedir. Uzun süren inflamatuvar durum aynı zamanda ESM yıkımına sebep olabilen ve bir proteaz grubu olan MMP oranının yükselmesine yol açar. MMP içeriğinin artmasıyla birlikte, doğal olarak üretilen MMP

inhibitörlerinin oranı azalır. Proteaz dengesinin bozulması, kronikleşen yarada sıkça tespit edilen büyüme faktörü yıkımına sebebiyet vermektedir [87,94].

Post-operatif hematoma: Mikroorganizmaların üremesi için uygun ortam oluşturduğundan enfeksiyona sebep olur ve yara iyileşmesini bozar [95].

Ödem: Ödem sonucu difüzyon mesafesi arttığından yaraya yeterli besin ve oksijen iletimi gerçekleşmez [82].

Yabancı cisimler: Yara bölgesinde yabancı cisim bulunması inflamasyon safhasının uzun sürmesine, bakteriyel enfeksiyon gelişmesine ve iyileşmenin gecikmesine sebep olur [96].

Yara lokalizasyonu: Vaskülarizasyonu fazla olan bölgede gerçekleşen yara, vaskülarizasyonu az olan bölgeye oranla daha çabuk iyileşir [97].

Uygunsuz örtü ve sargılar: Optimum yara sargıları fazla eksüdayı emebilen, travmalara karşı dayanıklı olan, yarada adezyona sebep olmayan, gaz difüzyonuna müsaade edip mikroorganizma geçişini engelleyen, kullanışlı, uygun fiyatlı, yara ortamını nemli tutarak iyileşmeyi destekleyen özellikte olmalıdır [98].

2.4.2. Sistemik faktörler

Yaş: Yaşlı bireylerde yara iyileşmesinin gecikmesi, kemokin üretiminde farklılaşmalar, makrofajların fagositoz kapasitesinin azalması ve yara dokusuna T hücre göçünün gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir [99].

Cinsiyet hormonları: Östrojen hormonunun; ESM üretimini artırdığı, proteaz enzimleri üzerine inhibitör etkiye sahip olduğu, epidermis fonksiyonunu etkileme ve özellikle enflamasyonla bağlantılı genleri düzenleyerek yara iyileşmesini ve rejenerasyonu pozitif yönde etkilediği belirtilmiştir [100].

Diabetes mellitus: Diyabetik yaralarda azalmış T lenfosit bağışıklığı, lökosit kemotaksisinde anomaliler, fibroblast ve epidermal hücrelerin fonksiyon bozuklukları gibi düzensiz hücresel olaylar görülmüştür. Bu durum da diyabetik bireylerde yetersiz bakteri klirensine ve gecikmiş veya bozulmuş yara iyileşmesine sebep olur [101,102].

İlaçlar: Anti-inflamatuar ajanlar olarak kullanılan sistemik kortikosteroidlerin, fibroblast çoğalması ve kollajenin üretimi gibi yara iyileşmesindeki çeşitli hücresel yanıtları inhibe ederek yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda sistemik kortikosteroid uygulaması, yetersiz granülasyon dokusu oluşmasına ve yaradaki kasılma oranının düşmesine sebep olur. Kemoterapi ilaçları ise yara bölgesine çeşitli hücrelerin göçünün gecikmesine sebep olur, ESM organizasyonu ve kollajenin üretilmesini azaltır, fibroblast proliferasyonunu inhibe eder ve yaraların kasılmasını engeller [103].

Obezite: Özellikle obezite durumlarında operasyon alanının daha fazla enfekte olduğu görülmektedir. Yaşanan bu komplikasyonların, deri altı yağ tabakasında meydana gelen hipoperfüzyonun bir sonucu olabileceği belirtilmiştir. Bu durum, antibiyotik dağıtımının azalmasından da kaynaklanabilir. Cerrahi sonrası oluşan operatif yara bölgelerinde, obez hastalarda sıklıkla görülen yara kenarlarındaki gerginliğin artması yaranın dudaklarının açılmasına sebep olabilir. Yara gerginliği doku basıncını arttırarak mikroperefüzyonu ve yara bölgesindeki oksijen difüzyonunu azaltır [104,105].

Alkol ve Sigara: Postoperatif dönemde sigara kullanan bireylerde yara iyileşmesinin gecikmesi, enfeksiyon, yara kenarlarının açılması, tedavi amaçlı açılan fleplerde nekroz görülmesi, yaraların gerilim direncinin düşmesi gibi çeşitli komplikasyonlarda artış görülmektedir [106,107]. Yara iyileşmesinin proliferasyon safhasında sigara dumanına maruz kalmanın fibroblastik aktiviteyi, yara kasılmasını ve ESM üretimini azalttığı aynı zamanda re-epitelizasyonu engellediği ve proteazların dengesinde bozulmaya sebep olduğu anlaşılmıştır [107].

Beslenme: Malnütrisyon, postoperatif yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen diğer bir etkidir [108]. Protein, yara iyileşmesinde etkili olan besinlerin başında gelmektedir. Protein açısından zayıf beslenmenin yeni kan damarı oluşumunu, fibroblastların çoğalmasını, proteoglikan ve kollajen sentezini ve yeniden şekillenmeyi bozabileceği belirtilmiştir [109]. Glutamin, plazmada en bol bulunan amino asittir. Fibroblast, lenfosit, keratinosit ve makrofaj gibi hızlı bir şekilde proliferen olan hücreler için önemli bir enerji kaynağı olduğu da gösterilmiştir. A, C ve E vitaminleri güçlü anti-inflamatuar ve oksidatif hasarı önleyici etkiler gösterir. C vitamini yara iyileşmesi sürecinde çeşitli roller üstlenir ve bu vitamindeki eksikliğin doku onarımı üzerinde birçok etkisi vardır. C vitamini eksikliği fibroblast

proliferasyonu, kollajen sentezi ve anjiyogenezin azalmasıyla bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca, C vitamini eksikliği, immün sistem yanıtının bozulmasına ve yaranın enfeksiyona karşı duyarlı olmasına neden olur [108,109].

2.5. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi

Doku onarımını içeren yara iyileşmesi süreci, çok sayıda büyüme faktörü ve TNF- α , interlökinler gibi diğer sitokinler tarafından kontrol edilen sürekli ve dinamik bir olaydır [110]. Büyüme faktörlerinin yetersiz biyoyararlanımı, sentezlerinin azalması ve/veya aşırı bozunması, kronik yaraların ayırt edici özelliğidir [111,112]. Her büyüme faktörünün yara iyileşme süreci üzerinde birden fazla etkisi vardır ve hedef hücrelerin hücre zarları üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki ederler [113]. Bu etkiler arasında kemotaksisin teşvik edilmesi, hücre göçünün ve proliferasyonunun indüklenmesi ile hücrelerin protein üretimini arttırması yer alır [114].

Rollerine bağlı olarak, sitokinler ayrıca proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar olarak sınıflandırılabilir [115]. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve interferonlar dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar reaksiyonlara sebep olur ve immün sistem hücrelerini aktive etme eğilimindedirler. Buna karşılık, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 RA), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinler, enflamasyonu inhibe eder ve bağışıklık hücrelerini baskılar [116]. IL-6 gibi bazı sitokinler ise proinflamatuvar ya da anti-inflamatuvar özelliklere sahip olabilir [117]. Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge bozulduğunda, iyileşme süreci bu durumdan olumsuz etkilenir ve inflamatuvar safha uzayarak yaranın kronikleşmesine neden olur [118].

2.5.1. Epidermal büyüme faktörü (EGF)

EGF trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler tarafından salgılanır [119]. Bu büyüme faktörü, epitel hücresi proliferasyonunu, büyümesini ve göçünü etkileyerek doku homeostazında önemli bir rol oynar. Aynı zamanda anjiyogenezi teşvik ederek beslenme desteği sağlar ve bu nedenle granülasyon dokusu oluşumunda ve yara iyileşmesinde önemli bir rol alır [120]. Yapılan bir çalışmada EGF'nin, yara iyileşmesinin bütün safhalarında etkili olduğu gösterilmiştir [121].

2.5.2. Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

FGF-1 asidik ve FGF-2 ise bazik FGF'yi ifade eder ve inflamatuvar hücreler, endotel, fibroblast ve keratinosit hücreleri tarafından üretilip epitelizasyonun yeniden gerçekleşmesi, yeni kan damarı ve granülasyon dokusunun oluşumuna katkıda bulunur [122,123]. VEGF ile beraber yara iyileşmesinin proliferasyon safhasında aktiftirler. FGF, fibroblastların çoğalması ile kollajen birikimini uyarır ve granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırır [124].

2.5.3. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

PDGF, yaralanmadan sonra salgılanan başlangıç büyüme faktörlerinden biridir ve yara iyileşme sürecinin tüm aşamalarında hücrel reaksiyonları destekler. PDGF üç izoformda bulunur: PDGF-AA, PDGF-BB ve PDGF-AB [125]. Esas olarak trombositin α -granüllerinden salgılanır [74], ancak aynı zamanda erken yara iyileşmesinde bulunan farklı hücreler, yani makrofajlar, keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından da üretilir [122,126]. Ek olarak, endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü de teşvik eder, böylece anjiyogenezi ve granülasyon dokusu oluşumunu da desteklemektedir [127].

2.5.4. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

Hem IGF-I hem de IGF-II'nin inaktif formları plazmada yüksek konsantrasyonda bulunabilir. Karaciğer, böbrekler ve fibroblastlar gibi çoğu doku ve hücre tarafından üretilir [125]. IGF, esas olarak inflamatuvar ve proliferatif fazda aktif olarak yer almaktadır [128]. Fibroblastlar, kendileri üzerinde otokrin etkiler uygulayan IGF-1 salgırlarlar [125]. Re-epitelizasyonu değerlendiren *in vitro* testler, hem EGF hem de IGF'nin keratinositlerin göçünü teşvik ettiğini göstermiştir [129].

2.5.5. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β)

TGF- β 'nin yara iyileşmesi sürecinde rol alan ve farklı işlevleri olan üç farklı izoformu vardır: TGF- β 1, β 2, β 3 [130]. Hem TGF- β 1 hem de TGF- β 2'nin ESM birikimini, fibroblast-miyofibroblast farklılaşmasını ve skar oluşumunu indüklediği, TGF- β 3'ün ise skar oluşumunu azaltma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. TGF- β 1 izoformu, yara iyileşme süreci sırasında daha yüksek bir konsantrasyonda bulunur [119]. TGF- β , makrofajlar için kemotaktik bir etki gösterir, kollajen ile fibronektin üretimini indükler ve metalloproteaz aktivitesini inhibe eder [124].

2.5.6. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

En iyi karakterize edilen proanjiyojenik düzenleyicilerden biri, kan damarlarının oluşumunu uyaran ve endotel hücre proliferasyonuna, farklılaşmasına ve göçüne yardımcı olan bir protein olan VEGF'dir [131,132]. Endotel hücrelerinin yanı sıra, yara iyileşme mekanizmasında yer alan birçok hücre tipi, keratinositler, mezenkimal kök hücreler [133], fibroblast, düz kas hücresi, trombosit, nötrofil ve makrofajlar [134] da VEGF reseptörlerine sahiptir.

2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması

Operatif durumlarda konservatif yaklaşım, yumuşak doku hasarını ve ameliyat sonrası rahatsızlık oranını düşürmektedir. Aynı zamanda küçük boyutlu yaralar büyük boyutlu olanlara göre daha hızlı iyileşir [135,136]. Literatürde çeşitli medikal yaklaşımlar ve terapötik ajanların yara iyileşmesinin farklı süreçlerini düzenleyebileceği belirtilmiştir. HBO tedavisinin plazmadaki oksijen saturasyonunu %0,3 ile %7 arasında arttırdığı gösterilmiştir. Oksijen seviyesindeki bu artışın hücreler arası boşlukta difüzyon derecesini 4 ile 5 kat civarında arttırdığı belirtilmiştir [137]. HBO yeni damar oluşumunu, fibroblast proliferasyonu ve buna bağlı kollajen sentezini indükler, makrofajları aktive eder, anaerob mikroorganizmaların spor ve endotoksin oluşturmalarını azaltır [138].

Ozon (O₃) tedavisinin kronik ve post-travmatik yaralarda olumlu yönde etkili olduğu belirtilmiştir [93,139]. Yara iyileşmesinde re-epitelizasyon sürecinde matriks organizasyonu ve hücre proliferasyonunu arttıran ozonun aynı zamanda daha az inflamatuvar hücre ve daha yüksek oranda miyofibroblast içeren granülasyon dokusu oluşturduğu belirtilmiştir [140].

Lazer biyostimülasyonunun da yara iyileşmesini etkilediği görülmüştür. Postoperatif dönemde, yara dokusunda düşük enerjili lazer kullanımının yara iyileşmesi sürecini hızlandırdığı belirtilmiştir [141].

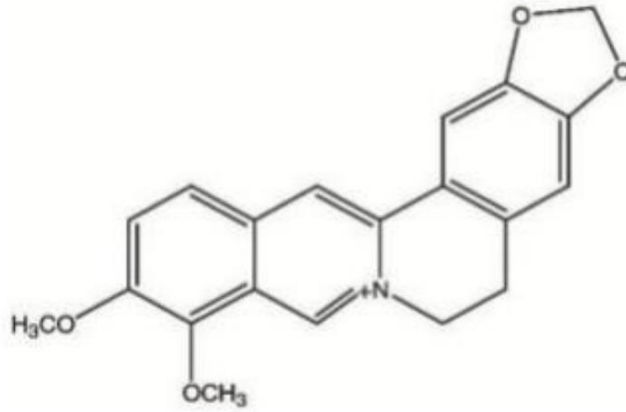
Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde etkisi kanıtlanmış terapötik ajanlardandır [142]. Hücre göçü ve çoğalması, protein sentezi ve enzim üretiminde görev alırlar. Büyüme faktörleri yara iyileştirici özelliklerini, anjiyogenezi ve hücre proliferasyonunu uyararak gösterirler. Bu sebeple yara iyileşmesinin bütün safhalarında önemli roller üstlenirler [143].

Yara iyileşmesini hızlandırmada kullanılan bir diğer yöntem ise son yıllarda özellikle birçok farklı alanda kullanımı yaygınlaşan bitkisel kaynaklı ilaçlardır. Gün geçtikçe

popülaritesi artan bitkisel ilaçların, geçmişten günümüze yara iyileşmesi de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda kullanıldığı görülmektedir [15,144–146].

2.7. Berberin

Bitki sekonder metabolitleri; tiyoller, alkaloidler, polifenoller ve terpenoidler olmak üzere dört farklı gruba ayrılabilir [147]. Bu metabolitler arasında, alkaloidlerin değişen derecelerde farmakolojik özelliklere sahip olduğu görülmektedir [148]. BBR ($C_{20}H_{18}NO_4$), izokinolin alkaloidinden elde edilen, molar ağırlığı 336,36 g/mol olan bir kuaterner amonyum tuzudur [149,150]. BBR, kokusuz ve karakteristik alkaloid acılığına sahip sarı bir tozudur [149]. BBR, şifalı bitkilerden veya toplam sentez yoluyla kolayca elde edilebilir [151,152].



Şekil 2. 2. Berberinin kimyasal yapısı [153]

Altın mühür (*Hydrastis canadensis*), altın iplik (*Coptis chinensis*), kızamık (*Berberis vulgaris*), Oregon üzümü (*Berberis aquifolium*) ve zerdeçal ağacı (*Berberis aristata*) gibi bitkilerin çeşitli kısımlarının (kabuk, gövde, kök ve rizom) BBR gibi aktif biyomoleküller içerdiği bilinmektedir. BBR ayrıca; Menispermaceae, Annonaceae, Ranunculaceae, Berberidaceae, Rutaceae, Annonaceae, Papaveraceae, Annonaceae, Berberidaceae, Rutaceae, Annonaceae ve Papaveraceae gibi çeşitli bitki familyalarının bazı cinslerinden de ekstrakte edilmiş ve izole edilmiştir. Bu bitkiler arasında BBR, Amerika ve Asya'ya özgü çeşitli kızamık ve altın mühür türlerinde bol miktarda bulunur [20,154,155]. Berberidaceae familyasında bulunan *Berberis* cinsi, en yaygın olarak bilinen doğal BBR

kaynağıdır. *B.vulgaris* 'in kabuğu alkaloidlerin %8'inden fazlasını içerir, BBR ana alkaloiddir (yaklaşık %5) [155].

Metanol, etanol, sulu veya asitlendirilmiş metanol tıbbi bitkilerden BBR'yi ekstrakte etmek için en yaygın kullanılan çözücülerdir [156]. BBR'nin ekstraksiyon yöntemi son yıllarda büyük ilerleme kaydetmiştir. Perkolasyon ve maserasyon benzeri geleneksel ekstraksiyon metotlarına ilaveten süperkritik sıvı, mikrodalga destekli ve ultra yüksek basınçla ekstraksiyon gibi modern yöntemler de BBR'yi ekstrakte etmek için kullanılmıştır [156,157]. BBR ihtiva eden bitki çeşitlerinin kullanılması; Ortadoğu, Hindistan, Çin ve Amerika halklarına dek uzanan köklü bir geçmişe sahiptir [158]. Çin ve Hindistan geleneksel tıbbi uygulamalarında 3000 yıldan uzun süredir kullanıldığı bildirilmektedir [20,156]. Bununla birlikte, yakın zamana kadar BBR bu bitkilerden izole edilmemiş ve bu bitkilerin farmakolojik açıdan aktif ana bileşiği olarak tanımlanamamıştır [159]. Oysaki günümüzde BBR'nin antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antioksidan, hipoglisemik, hipolipidemik ve hepatoprotektif özellikler dahil olmak üzere pek çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir [20,160].

2.7.1. Farmakokinetik

Hayvanlarda BBR'nin farmakokinetik çalışmaları, BBR'nin bağırsak duvarı tarafından kolayca emilmediğini ve kanda çok düşük bir seviyede bulunduğunu gösterse de berberin konsantrasyonunun yanı sıra aktif metabolitlerinin dokularda oral uygulamadan sonra kandakinden daha yüksek olduğu bulunmuştur [20,154,161].

Daha önce, BBR'nin değişen vücut ağırlıklarına sahip sıçanlarda oral yolla tek bir dozda verildiğinde %0,37'lik bir mutlak biyoyararlanıma sahip olduğu gösterilmiştir [162]. Benzer şekilde, Sahibzada ve arkadaşlarının çalışmasında, tek bir oral 50 mg/kg BBR dozundan sonra tavşanlarda C_{max} (ortalama maksimum plazma konsantrasyonu)'nin 0,411 µg/mL olduğu gösterilmiştir [163].

BBR, intravenöz uygulamadan sonra karmaşık bir farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD) ilişkiye sahiptir. BBR'nin sıçan plazmasından $t_{1/2}$ = 1,13 saat (yarı ömür) ile hızla elimine edilirken; sıçan hipokampusunda ise BBR (3 mg / kg) oranında intravenöz olarak uygulandığında hızlı bir şekilde yükseldiği ($t_{1/2}$ = 0,215 saat), 3,67 saatte maksimum seviyeye ulaştığı ve gecikmiş bir klirens sahip olduğu belirtilmiştir ($t_{1/2}$ = 12,0 saat) Bu

durum BBR'nin nöronlar üzerinde anında etki edebileceğini ve hipokampusta depolanabileceğini göstermektedir [164].

2.7.1.1. Emilim

BBR, düşük biyoyararlanım nedeniyle zayıf bir şekilde emildiğinden ve vücuttan hızla elimine edildiğinden, terapötik etkileri elde etmek için yüksek dozlarda uygulanması gerekebileceği belirtilmiştir [165].

Literatürdeki bir çalışmaya göre intragastrik uygulamadan sonra, BBR'nin yaklaşık yarısının gastrointestinal sistemden herhangi bir değişikliğe uğramadan geçtiğini, diğer yarısının ise bağırsak duvarından ilk geçiş eliminasyonu nedeniyle atıldığını ve bunun da sıçanlarda BBR'nin son derece düşük oral biyoyararlanımına (%0,37) yol açtığını bulmuşlardır [166]. Ek olarak, P-glikoprotein (P-gp) aracılı geçişin, BBR'nin bağırsak duvarından zayıf emilimine neden olabileceği gösterilmiştir [167]. Ayrıca, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu, BBR'nin düşük oral biyoyararlanımına kısmen neden olabileceği belirtilmiştir [149,168]. BBR, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi sitokrom oksidaz enzimleriyle metabolize edilir. Bağırsakların bu enzimleri içermesi, BBR'nin emilime uğramadan metabolizasyonuna neden olur [167].

2.7.1.2. Dağılım

BBR'nin düşük plazmatik konsantrasyonuna ve düşük biyoyararlanımına rağmen, BBR metabolitleri plazmada daha yüksek bir konsantrasyonda bulunup BBR'nin farmakolojik olarak aktif formları gibi etki göstermiştir [169,170]. Ayrıca, oral uygulamayı takiben, organlardaki BBR ve biyoaktif metabolik ürünlerinin seviyelerinin kandakilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. BBR, karaciğerde en yüksek olmak üzere hızlı bir organ dağılımına sahiptir, bunu böbrek, kas, akciğer, beyin, kalp, pankreas ve yağ dokudaki minimum konsantrasyon izlemektedir [161].

2.7.1.3. Metabolizma

BBR metabolize edilirken iki ana aşamadan geçer. Karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimleri ile faz I oksidatif demetilasyon reaksiyonları sonucu genellikle dört metabolitin üretimine yol açar: berberrubin, talifendin, demetilenberberin ve jatrorrhizin. Faz I demetilasyon reaksiyonlarını glukuronik asit ve sülfatla gerçekleşen faz II konjugasyon reaksiyonları takip etmektedir [20]. Konjuge olan bu ürünler polarize olmakla birlikte basit

bir şekilde eliminasyona uğrarlar. BBR ve metabolik ürünlerinin daha çok feçesle atıldığı gösterilmiştir (%84). Safrada, BBR ağırlıklı olarak talifendin olarak elimine edilmiştir, talifendin ve berberrubin idrar atılımının %78'ini oluşturmuştur [167].

2.7.1.4. Eliminasyon

Sıçanlarda ve insanlarda BBR uygulamasını takiben, safra, idrar ve dışkıda BBR metabolitleri berberrubin, talifendin, demetilenberberin ve jatrorrhizinin yanı sıra BBR sülfat ve glukuronid konjugatlarının varlığı tespit edilmiştir. BBR ve metabolitleri esas olarak feçes yoluyla atılmıştır, bunu idrar ve safra izlemektedir [171].

2.7.2. Farmakodinamik

Etkin madde olarak BBR içeren bitkilerin geleneksel kullanımı da dahil olmak üzere, berberin farmakolojisindeki çeşitlilik nedeniyle bilimsel çalışmalarda sıkça araştırılmaktadır. BBR'nin özellikle antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri sayesinde çeşitli mekanizmalarla birden fazla organ ve sistemde zengin farmakolojik etkiler gösterir [172]. BBR'nin etkileri üzerine yapılan klinik çalışmalar ve deneysel hayvan modelleri, geleneksel kullanımına ilaveten çeşitli endikasyonlarda kullanılabileceğini göstermektedir [23]. BBR'nin çeşitli endikasyonlarda kullanımları aşağıdaki gibidir:

2.7.2.1. Anti-inflamatuar etki

İlginç bir şekilde son bulgular, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B), aktive protein-1, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ve adenosin monofosfat ile aktifleşen protein kinaz (AMPK) gibi çeşitli sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri üzerinde etkileşime girerek bir pleiotropik molekül olarak BBR'nin bağışıklık sistemindeki anti-inflamatuar rollerine etkili bir şekilde aracılık edebileceğini göstermiştir [173–176].

2.7.2.2. Antidiabetik etki:

1988 yılında, diyabet hastalarında diyareyi tedavi etmek için kullanılan BBR'nin hiperglisemiye azalttığı olduğu bildirilmiştir [177]. BBR hipoglisemik etkisini aşağıdaki yollarla gerçekleştirmektedir:

İnsülin duyarlılığının artırılması ve insülin direncinin hafifletilmesi: İnsülin sinyal yolunda hayati bir faktör olan insülin reseptörü (InsR), insülinin hücreler üzerindeki fizyolojik etkileri için son derece önemlidir [178]. BBR, InsR mRNA'nın aktivitesini artırır

protein kinaz C'ye bağımlı InsR ekspresyonunu yukarı yönde regüle ederek glikoz kullanımını etkili bir şekilde arttırabileceği ve insülin direncini iyileştirebileceği belirtilmiştir [179–181].

İnsülin sekresyonunun teşvik edilmesi: BBR, pankreas β hücreleri tarafından hipoglisemik etki ile insülin sekresyonunu teşvik edebilmektedir [182]. Ayrıca, bağırsak sistemi tarafından salgılanan bir hormon olarak, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), insülin sekresyonunu uyarmak, pankreas β hücrelerinin çoğalmasını teşvik etmek ve glikoz metabolizmasını düzenlemek gibi çeşitli fizyolojik işlevlere sahiptir. Ek olarak, BBR, kan şekeri yükseldiğinde GLP-1'in salgılanmasını ve sentezini arttırıp hücrelerde insülin sekresyonunu teşvik ederek ve vücuttaki insülin seviyesini düzenleyebilmektedir [183].

Hücrelere glukoz alımını teşvik etmek: Glikoz, glikoz kana emildikten sonra hücreye girmek için glikoz taşıyıcılarına ihtiyaç duymaktadır. Glukoz taşıyıcı-1 (GLUT-1) tüm insan dokularında eksprese edilir ve GLUT-4 esas olarak insüline duyarlı miyokard, iskelet kası, yağ hücreleri ve miyokardda eksprese edilmektedir. BBR, AMPK yolu aracılığıyla GLUT-1'i aktive edip GLUT-1 ekspresyon seviyesini yukarı regüle eder. Ayrıca, GLUT-4 ekspresyonunu ve translokasyon aktivitesini arttırarak doku ve hücrelere glikoz alımını arttırabilmektedir [184–186].

Karaciğerde glukoneogenезin inhibe edilmesi: Glikoz-6-fosfataz (G6P) ve fosfoenolpiruvat karboksikinas (PEPCK), transkripsiyonel modülasyonları yoluyla hepatik glukoneogenезi düzenleyen iki anahtar hız sınırlayıcı enzimdir [187]. BBR, mitokondriyal fonksiyonu inhibe edebilir ve enerji kaynağı için ATP'ye bağlı olan PEPCK, G6P ve adipojenik genlerin ekspresyonu azalır, böylece glukoneogenезi inhibe eder. BBR, SIRT-3'ü inhibe ederek, karaciğerde glukoneogenезi inhibe etmek için PEPCK-1'in etkisini azaltabileceği belirtilmiştir [186].

2.7.2.3. Antioksidan etki

BBR, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), MCP-1, TNF- α , siklooksijenaz-2 (COX-2), prostaglandin, IL-1 β , MMP-9, IL-6 ve C-reaktif proteini (CRP) dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin ekspresyonunu inhibe ettiği görülmüş ve bu etkilerin BBR'nin anti-inflamatuvar özelliğini açıklayabileceği belirtilmiştir

[22]. Ek olarak, BBR'nin *in vitro* ve *in vivo* deneylerde; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi farklı antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir [188,189].

2.7.2.4. Antimikrobiyal etki:

BBR içeren bitkilerin alternatif tıpta kullanımının yaygın olmasının en önemli nedenlerinden biri antimikrobiyal etkileridir. Özellikle Ayurveda (Hindistan)'da BBR içerikli bitkisel ilaçların bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir [23].

2.7.2.5. Antidiyareik etki:

BBR'nin, diyareyi önleme etkisini bakteri endotoksinlerini ve bağırsak düz kaslarının kasılmasını azaltarak ve Crohn hastalığı gibi lezyonlarda bağırsak bariyerini tekrardan düzenleyerek etki gösterdiği belirtilmiştir [167].

2.7.2.6. Nöroprotektif etki:

Merkezi sinir sistemine girme karakteri nedeniyle [190], BBR, nörodejeneratif hastalık ve nörotroz, Alzheimer hastalığı [191], toksisiteye bağlı nöronal yaralanma [192], nöro-inflamasyon [193] serebral hipoksi ve iskemik beyin hasarı [194] gibi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde potansiyelini göstermiştir.

2.7.2.7. Kardiyovasküler etki:

Geleneksel Çin tıbbında kullanılan *Rhizoma Coptidis*'in aktif bir bileşeni olan BBR'nin, vasküler endotel fonksiyonunu koruyarak, inflamatuvar yanıtı inhibe ederek, trombosit agregasyonunu inhibe ederek, kan damarlarını genişleterek, otofajiyi düzenleyerek ve anti-oksidasyon yoluyla hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı ve aritmi gibi kardiyoprotektif etkide bulunacağı gösterilmiştir [195].

2.7.2.8. Antikanserojen etki:

Araştırmacılar, BBR'nin kanser hücrelerinde apoptozu indükleyip, hücre döngüsü ve çoğalmasını inhibe ederek meme, karaciğer, yumurtalık, prostat, kolon ve akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser tipinde ve nöroblastoma ile osteosarkoma durumlarının

tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Kanser hücresine afinitesi yüksek olan BBR'nin sağlıklı hücelere toksik olmadığı belirtilmiştir [196].

2.7.2.9. Antihiperlipidemik etki:

BBR, hastalarda total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyelerini düşürerek hiperlipidemi tedavisinde etkinliği gösterilmiştir [151]. BBR'nin LDL-C'yi düşürücü mekanizması statin grubu ilaçlardan farklı bulunmuştur. Statinler, kolesterol sentezini inhibe ederek düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünü (LDL-R) yukarı yönde regüle ederken; BBR, LDL-R mesajcı ribonükleik asidini stabilize ederek LDL-R ekspresyonunu yükseltmektedir [197].

2.7.3. Berberinin yan etkileri

BBR'nin güvenlik verileri, oral letal dozunun (LD50) fare ve sıçanlarda sırasıyla >29,586 mg/kg ve >15,000 mg/kg olduğunu bildirmektedir. Farelerde intravenöz (IV) ve intraperitoneal (IP) enjeksiyonlardan alınan BBR'nin ise LD50'si sırasıyla 9,03 mg/kg ve 57,61 mg/kg olduğu belirtilmiştir [198].

Bazı klinik çalışmalar, BBR tedavisinin anoreksiya, bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve şişkinlik gibi hafif gastrointestinal reaksiyonlara neden olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, bu durumun BBR'nin yan etkilerinin dozu ile ilgili olduğu belirtilmiştir. 59 hafta boyunca BBR (günde üç kez 0,5 g) ile tedavi edilen 13 hastanın klinik çalışmasında, hastaların % 34,5'inde karın ağrısı, ishal, kabızlık ve şişkinlik gibi gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Bununla birlikte, bu yan etkilerin çoğu hastada ilk 4 hafta süresince geçici olarak gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, BBR dozu günde 3 kez 0,5 g'den günde üç kez 0,3 g'ye düştüğünde hiçbir hastanın gastrointestinal yan etki göstermediği görülmüştür [199].

3. MATERİYAL ve METOT

Çalışmamız, 30.09.2021 tarihli toplantı ve 2021/037 protokol numarası ile Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararıyla onaylandı. Denek olarak 4-6 aylık, ortalama ağırlıkları 350-400 gram olan Wistar Albino cinsi 42 adet erişkin erkek rat kullanıldı. Deney hayvanları seçilirken genel sağlık durumlarının iyi olması ve öncesinde herhangi bir çalışmaya dahil edilmemiş olması gibi koşullara dikkat edildi. Deney ve kontrol gruplarındaki tüm ratların farklı kafeslerde aynı koşullarda beslenmeleri sağlandı. Bütün ratların 12 saat karanlık-aydınlık siklusu, $21\pm1^{\circ}\text{C}$ ısı ve ortalama %40-60 civarı nem oranında barınmalarına dikkat edilerek optimum yiyecek ve suyla beslenmeleri sağlandı. Ratlar, çalışmaya başlamadan önce yeni hayat koşullarına adaptasyonu için 1 hafta süreyle çelik kafeslerde tutuldu.

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayından sonra, Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (ADYÜ-BAP) sunulan çalışma DHFDUP/2021-0005 numarası ile kabul edildi ve ADYÜ-BAP tarafından desteklendi. Çalışmamızın deney aşamaları Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

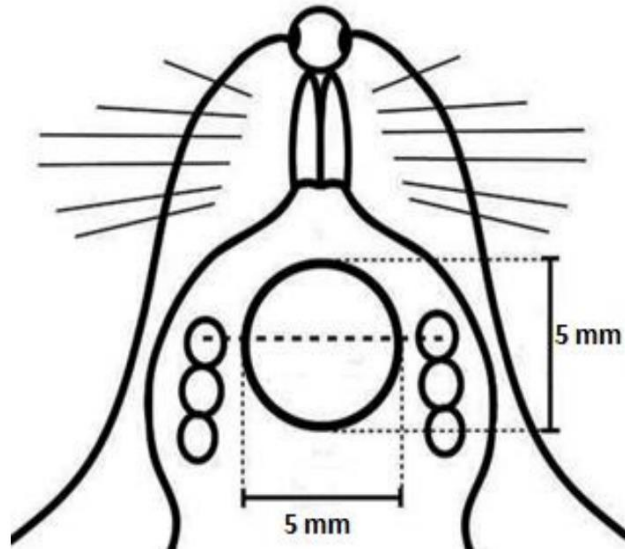
Çalışma kapsamındaki ratlar, kontrol ve deney grupları olarak rastgele iki ana gruba ayrıldı ve bu iki grup da her bir grupta 7 rat olacak şekilde alt gruplara bölündü.

Tablo 1. Çalışma gruplarının şematize edilmesi

Çalışma grupları	Sakrifikasyon günleri		
	3. gün	7. gün	14. gün
Kontrol grubu	n=7	n=7	n=7
Deney grubu	n=7	n=7	n=7

3.2. Cerrahi Teknik

Veteriner hekim kontrolünde yapılan işlemlerde yara oluşturulmadan önce ratlar intramüsküler 30 mg/kg Ketamin-HCL (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer) enjeksiyonuyla genel anestezi altına alındı. Bütün ameliyat prosedürleri aseptik şartlar altında gerçekleştirildi. Ratlarda üst çene palatinal bölgede ruga katlantılarının gerisinde çapı 5mm olacak şekilde trepan frezle mukoperiosteal yara (Şekil 3.1) oluşturulup, kanama kontrolü sağlandıktan sonra yara bölgesi sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yara oluşturulan gün sıfırınca gün olarak kabul edildi.



Şekil 3. 1. Palatinalde oluşturulan yara modeli [200]

3.3. Berberin Uygulanması

Çalışma kapsamında yara oluşturulan günden itibaren, günlük 100 mg/kg berberin (Kenay GmbH (Berlin, Almanya)) solüsyonu deney gruplarındaki ratlara oral gavaj yöntemiyle her gün aynı saatte olacak şekilde uygulandı. Kontrol gruplarına ise plasebo steril salin solüsyonu uygulandı.

3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Elde Edilmesi

Sakrifikasyon işlemi deneyin 3. 7. ve 14. günlerde yapıldı. Sakrifikasyon işlemi öncesinde intramüsküler 30 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg Ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer) enjeksiyonu ile deneklerin genel anestezisi sağlandı.

Sakrifikasyon işlemi kalbe ulaşımın sağlanıp en fazla miktarda kanı aspire etme yöntemi olan eksanguinasyon ile yapıldı. Deneklerden alınan kanlar (8-10 ml) 10 dakika x 3000 g'de santrifüje edilerek planlanan biyokimyasal analizlerin yapılabilmesi için serum örnekleri elde edildi ve analiz gününe kadar -80 °C'de saklandı. Sakrifikasyon gerçekleştirilen günlerde, sekonder yara oluşturulan damak dokuları 1x1 cm boyutlarında çevre sağlam dokuyu da kapsayacak şekilde histopatolojik inceleme için tam kalınlık doku örnekleri alındı. Elde edilen örnekler %10'luk tamponlanmış formaldehit içeren biyopsi kapları içine konuldu.

3.5. Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1. Histopatolojik yöntem

Kontrol ve deney gruplarında palatinaldeki yara bölgesinden 3., 7. ve 14. günlerde 1x1 cm boyutlarında çevre sağlam dokuyu da içerecek şekilde tam kalınlık elde edilen doku örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümünde rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Biyopsi sonucu elde edilen örnekler ışık mikroskobunda incelenmek üzere %10'luk formaldehit çözeltisi içinde 48 saat süreyle fikse edildikten sonra rutin parafin bloklama yöntemiyle bloklandı. Parafin bloklardan mikrotom ile 5 µm'lik kesitler alınıp preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar yara iyileşmesindeki inflamatuvar ve proliferatif değişiklikleri takip etmek için Hematoksilen-Eozin boyasıyla boyanıp ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Tüm örnekler mikroskopta 100 kat büyütüldükten sonra fotoğraflandı.

Histopatolojik değerlendirme, aynı patolog tarafından hangi örneğin hangi çalışma grubuna dahil olduğu bilinmeden ve doku örnekleri rastgele seçilerek gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmede; polimorfonükleer lökosit (PMNL), mononükleer hücreler (MNH), ülserasyon, nekroz, vaskülarizasyon, fibroblast sayısı ve ödem seviyesine bakılarak, her bir parametre 0=Yok, 1=Az, 2=Orta ve 3=Çok olmak üzere 0 ile 3 arasında skorlandırıldı. Daha sonra elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.5.2. Biyokimyasal yöntem

Serum örnekleri -80 °C'den oda sıcaklığına alınarak, TNF- α , NF- κ B, IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-10 seviyesi seviyesi ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle belirlendi. Tüm parametreler BioTek ELx800 ELISA okuyucuda okunarak değerlendirildi.

3.5.3. İstatistiksel analiz

Sürekli veri analizinde SPSS 28.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma göre fark oluşturup oluşturmadığı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile araştırıldı. İki kategorik veri arasındaki ilişkinin araştırılmasında ki-kare testi kullanılırken, sürekli verilerin bağımsız grupla kıyaslamasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Biyokimyasal verilerde çoklu karşılaştırmalar için normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ön test ve son test ölçümlerinin ortalaması arasında fark olup olmadığı araştırılırken paired-sample t testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Ratlarla İlgili Gözlemsel Bulgular

Deney süresi boyunca tüm ratların sağlık durumları, yem ve su tüketimleri, ağırlıkları ve damaklarının durumu düzenli olarak her gün kontrol edildi. 14. gün kontrol grubunda 2 rat genel anesteziye bağlı kaybedildi.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

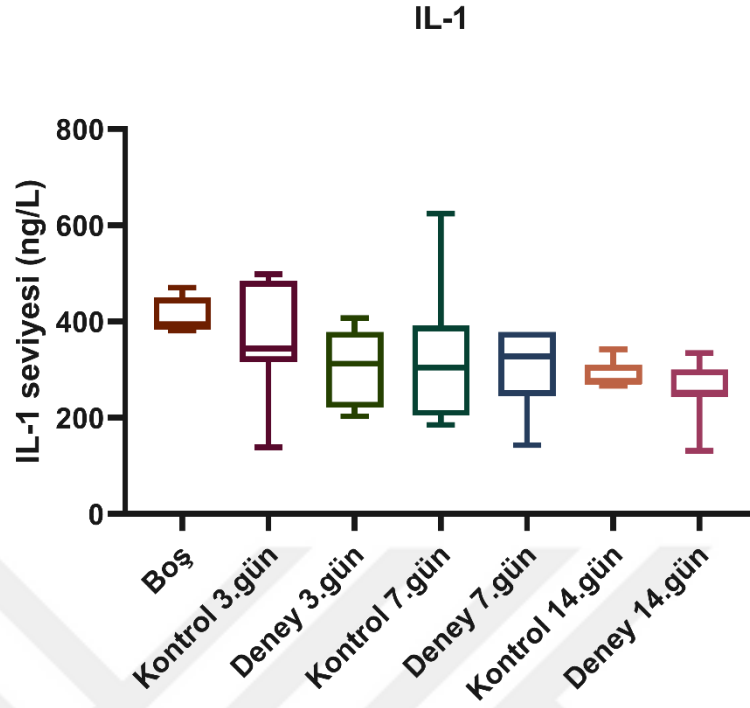
Kontrol ve deney gruplarındaki IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α ve NF- κ B seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'daki "Boş" ifadesi, referans değerleri temsil etmektedir.

Kontrol ve deney grupları IL-1 seviyesi açısından karşılaştırıldığında 3. günde ($p=0,938$), 7. günde ($p=0,998$) ve 14. günde ($p=0,997$) olarak bulundu (Tablo 2 ve Şekil 4.1). Bu sonuç, gruplar arasında 3. 7. ve 14. günlerde IL-1 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0,05$).

Tablo 2. Gruplar arasındaki IL-1 seviyesinin karşılaştırılması

IL-1 (ng/L)	Ort.	SS	%95 Güven Aralığı*		Medyan	%25 [#]	%75 [#]	p değeri
			Alt limit	Üst limit				
Referans	412,1	37,71	365,3	459,0	394,6	383,3	449,8	
Kontrol (3.gün)	353,8	120,1	242,8	464,8	343,8	315,7	484,4	
Deney (3.gün)	303,5	79,19	237,3	369,7	312,2	220,8	378,2	0,938
Kontrol (7.gün)	332,2	147,4	195,9	468,5	304,2	204,1	391,5	
Deney (7.gün)	305,0	88,17	223,4	368,5	327,5	245,2	378,1	0,998
Kontrol (14.gün)	287,0	31,23	248,3	325,8	275,2	270,6	309,4	
Deney (14.gün)	256,3	60,21	206,0	306,7	252,2	243,1	300,2	0,997

Ort: ortalama; SS: Standart Sapma; * ortalamaların güven aralığı, [#]çeyreklikler



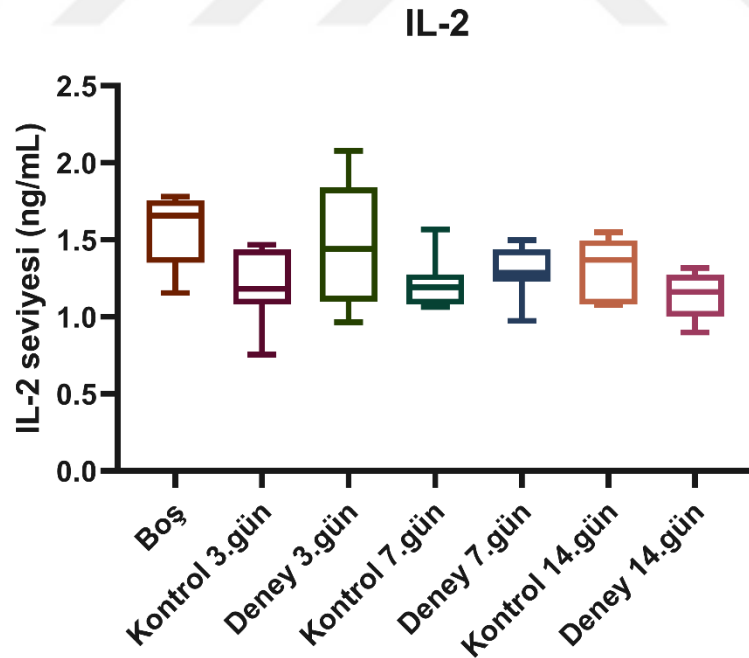
Şekil 4. 1. Çalışma gruplarındaki IL-1 seviyesi

Kontrol ve deney grupları IL-2 seviyesi açısından karşılaştırıldığında 3. günde ($p=0,303$), 7. günde ($p=0,997$) ve 14. günde ($p=0,891$) olarak bulundu (Tablo 3 ve Şekil 4. 2). Bu sonuç, gruplar arasında 3. 7. ve 14. günlerde IL-2 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0,05$).

Tablo 3. Gruplar arasındaki IL-2 seviyesinin karşılaştırılması

IL-2 (ng/mL)	Ort.	SS	%95 Güven Aralığı*		Medyan	%25 [#]	%75 [#]	p değeri
			Alt limit	Üst limit				
Referans	1,57	0,25	1,26	1,88	1,65	1,35	1,75	
Kontrol (3.gün)	1,19	0,24	0,97	1,42	1,18	1,08	1,44	
Deney (3.gün)	1,48	0,39	1,14	1,81	1,44	1,10	1,84	0,303
Kontrol (7.gün)	1,22	0,17	1,07	1,38	1,19	1,08	1,27	
Deney (7.gün)	1,30	0,17	1,14	1,46	1,28	1,22	1,50	0,997
Kontrol (14.gün)	1,35	0,21	1,04	1,57	1,37	1,08	1,49	
Deney (14.gün)	1,14	0,15	1,01	1,26	1,16	1,00	1,27	0,891

Ort: ortalama; SS: Standart Sapma; * ortalamaların güven aralığı, [#] çeyreklikler



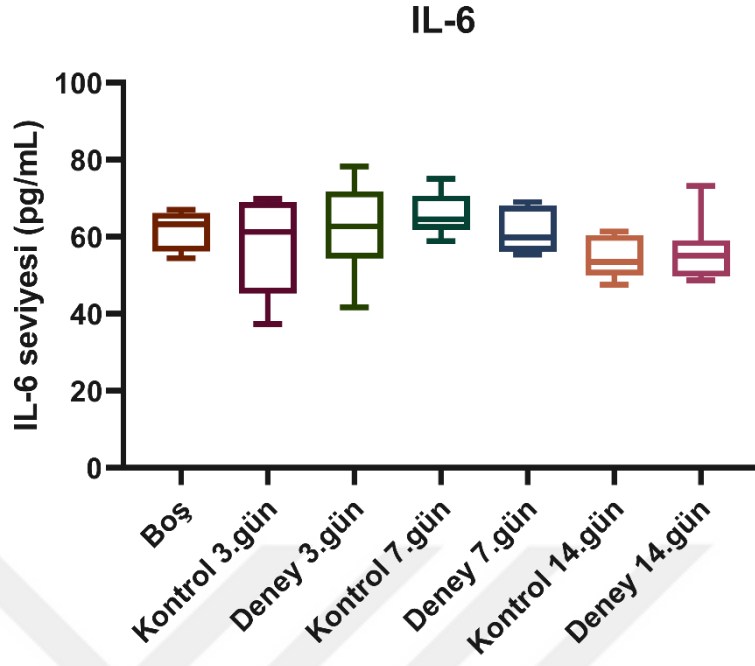
Şekil 4. 2. Çalışma gruplarındaki IL-2 seviyesi

Kontrol ve deney grupları, IL-6 seviyesi açısından karşılaştırıldığında 3. 7. ve 14. günlerde ($p>0,05$) olarak bulundu (Tablo 4 ve Şekil 4. 3). Bu sonuç, gruplar arasında 3. 7. ve 14. günlerde IL-6 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 4. Gruplar arasındaki IL-6 seviyesinin karşılaştırılması

IL-6 (pg/mL)	Ort.	SS	%95 Güven Aralığı*		Medyan	%25 [#]	%75 [#]	p değeri
			Alt limit	Üst limit				
Referans	61,65	5,25	55,12	68,17	63,28	56,25	66,23	
Kontrol (3.gün)	57,93	12,14	46,69	69,16	61,26	45,30	69,07	
Deney (3.gün)	62,01	11,50	52,40	71,62	62,72	54,38	71,81	0,965
Kontrol (7.gün)	65,96	5,55	60,82	71,10	64,53	61,82	70,68	
Deney (7.gün)	61,07	5,67	55,82	66,32	59,91	26,13	68,16	0,930
Kontrol (14.gün)	54,85	5,59	47,90	61,80	53,49	49,96	60,42	
Deney (14.gün)	56,23	8,04	49,50	62,95	55,09	49,68	59,10	>0,999

Ort: ortalama; SS: Standart Sapma; * ortalamaların güven aralığı, [#]çeyreklikler



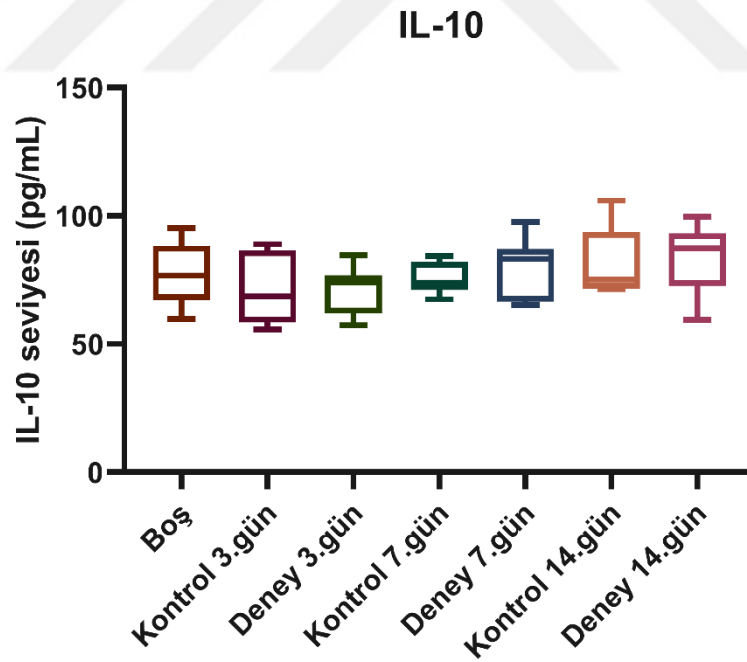
Şekil 4. 3. Çalışma gruplarındaki IL-6 seviyesi

Kontrol ve deney grupları, IL-10 seviyesi açısından karşılaştırıldığında 3. 7. ve 14. günlerde ($p>0,05$) olarak bulundu (Tablo 5 ve Şekil 4. 4). Bu sonuç, gruplar arasında 3. 7. ve 14. günlerde IL-10 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 5. Gruplar arasındaki IL-10 seviyesinin karşılaştırılması

IL-10 (pg/mL)	Ort.	SS	%95 Güven Aralığı*		Medyan	%25 [#]	%75 [#]	p değeri
			Alt limit	Üst limit				
Referans	77,56	12,76	61,72	93,41	76,67	67,21	88,37	
Kontrol	70,53	13,23	58,29	82,77	68,52	58,44	86,56	
(3.gün)								
Deney	71,56	9,20	63,87	79,25	74,00	61,94	76,79	>0,999
(3.gün)								
Kontrol	76,22	6,43	70,27	82,17	74,00	71,08	82,02	
(7.gün)								
Deney	79,57	11,70	68,75	90,39	83,18	66,61	87,08	>0,999
(7.gün)								
Kontrol	81,18	14,41	63,29	99,08	75,25	71,61	93,72	
(14.gün)								
Deney	83,21	13,42	71,99	94,44	87,36	72,69	93,18	>0,999
(14.gün)								

Ort: ortalama; SS: Standart Sapma; * ortalamaların güven aralığı, [#] çeyreklikler



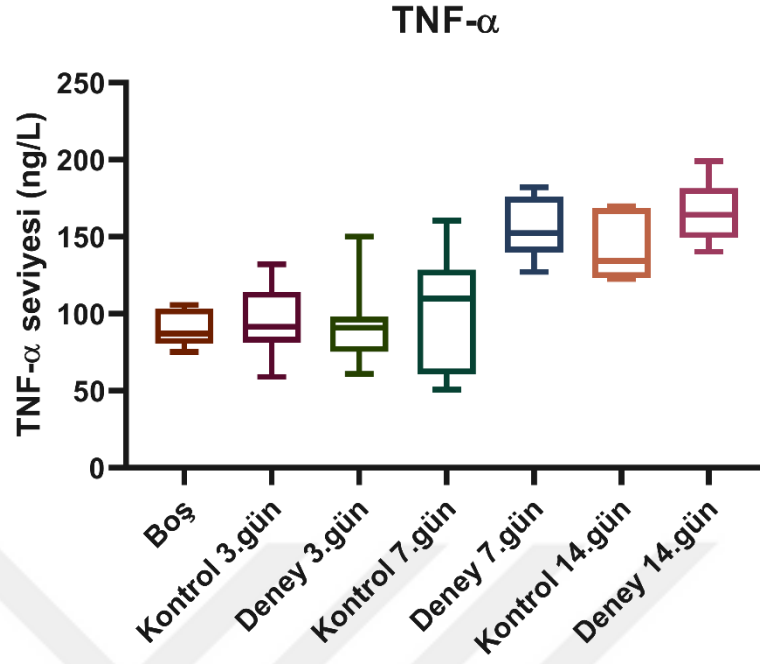
Şekil 4. 4. Çalışma gruplarındaki IL-10 seviyesi

Kontrol ve deney grupları, TNF- α seviyesi açısından karşılaştırıldığında 3. 7. ve 14. günlerde ($p>0,05$) olarak bulundu (Tablo 6 ve Şekil 4. 5). Bu sonuç, gruplar arasında 3. 7. ve 14. günlerde TNF- α seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 6. Gruplar arasındaki TNF- α seviyesinin karşılaştırılması

TNF- α (ng/L)	Ort.	SS	%95 Güven Aralığı*		Medyan	%25 [#]	%75 [#]	p değeri
			Alt limit	Üst limit				
Referans	90,99	12,33	75,69	106,3	87,11	80,55	103,4	
Kontrol	94,88	23,92	72,75	117,0	91,47	81,35	114,4	
(3.gün)								
Deney	93,31	26,38	71,26	115,4	90,85	75,29	98,15	>0,999
(3.gün)								
Kontrol	103,3	39,42	66,88	139,8	109,9	60,72	128,6	
(7.gün)								
Deney	156,5	19,62	138,4	174,7	152,5	139,8	175,9	0,230
(7.gün)								
Kontrol	143,5	23,36	114,5	172,5	134,2	123,1	168,6	
(14.gün)								
Deney	166,2	19,90	149,6	182,9	164,2	149,2	181,6	>0,999
(14.gün)								

Ort: ortalama; SS: Standart Sapma; * ortalamaların güven aralığı, [#] çeyreklikler



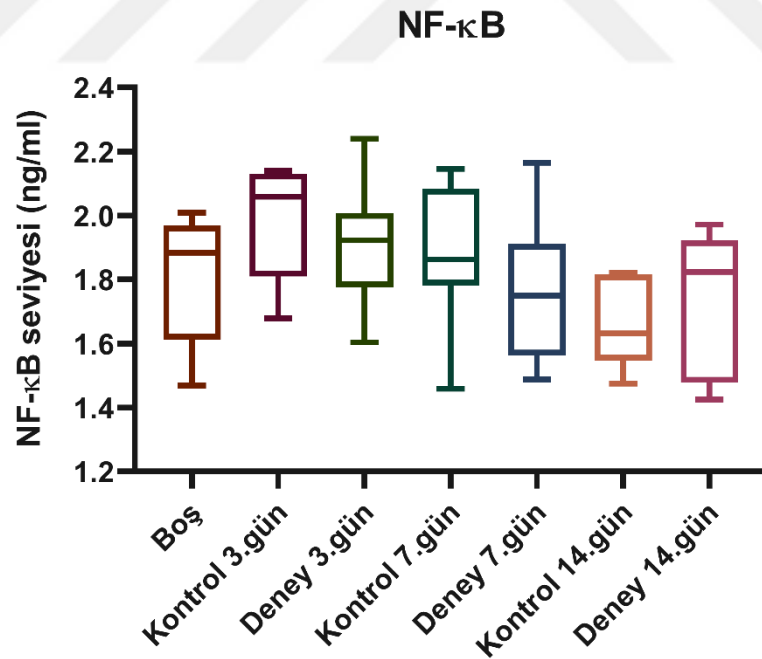
Şekil 4. 5. Çalışma gruplarındaki TNF-α seviyesi

Kontrol ve deney grupları, NF-κB seviyesi açısından karşılaştırıldığında 3. 7. ve 14. günlerde ($p>0,05$) olarak bulundu (Tablo 7 ve Şekil 4. 6). Bu sonuç, gruplar arasında 3. 7. ve 14. günlerde NF-κB seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 7. Gruplar arasındaki NF- κ B seviyesinin karşılaştırılması

NF- κ B (ng/mL)	Ort.	SS	%95 Güven Aralığı*		Medyan	%25 [#]	%75 [#]	p değeri
			Alt limit	Üst limit				
Referans	1,81	0,21	1,54	2,07	1,88	1,61	1,96	
Kontrol (3.gün)	1,98	0,17	1,82	2,15	2,06	1,81	2,13	
Deney (3.gün)	1,91	0,19	1,75	2,06	1,92	1,77	2,01	>0,999
Kontrol (7.gün)	1,88	0,23	1,67	2,10	1,86	1,78	2,08	
Deney (7.gün)	1,76	0,24	1,54	1,98	1,75	1,56	1,91	>0,999
Kontrol (14.gün)	1,67	0,14	1,50	1,85	1,63	1,54	1,81	
Deney (14.gün)	1,74	0,22	1,55	1,92	1,82	1,47	1,92	>0,999

Ort: ortalama; SS: Standart Sapma; * ortalamaların güven aralığı, [#] çeyreklikler



Şekil 4. 6. Çalışma gruplarındaki NF- κ B seviyesi

4.3. Histopatolojik İnceleme Sonucundaki Bulgular

Yara iyileşmesini takip etmek amacıyla farklı zaman periyotlarındaki deney ve kontrol grupları arasında histopatolojik incelemeler ülserasyon, PMNL, MNH, nekroz, vaskülarizasyon, fibroblast sayısı ve ödem açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz sonuçlarına göre 3. günde, histopatolojik inceleme ile değerlendirilen ülserasyon ve MNH parametrelerinde, iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 7. günde ise ödem ve ülserasyon parametrelerinde anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 14. günde kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında ise incelenen parametrelerde anlamlı fark elde edilmedi.

4.3.1. Grupların histopatolojik bulguları (3. Gün)

Tablo 8. 3.gün çalışma gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılması

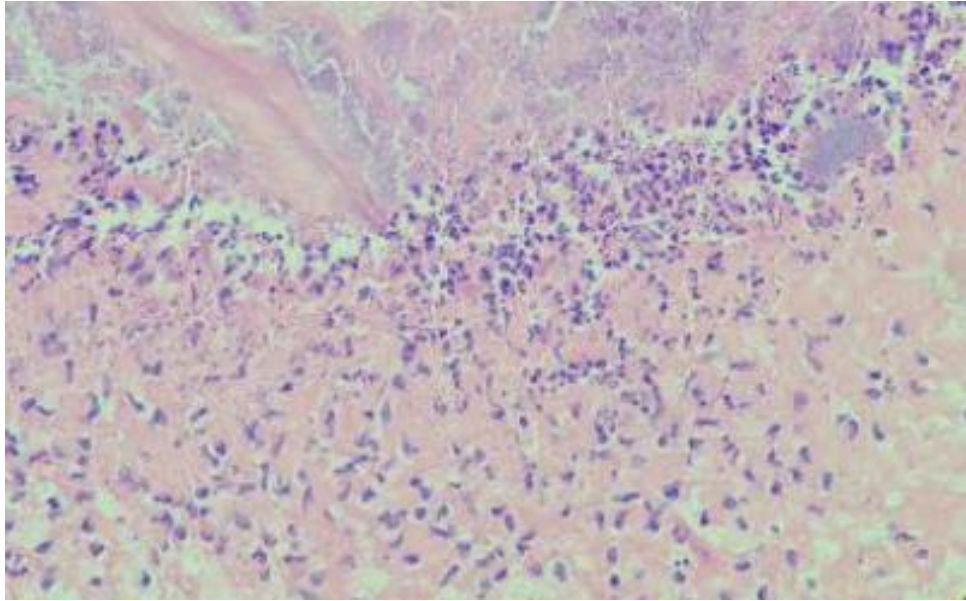
	3. Gün	Yok n (%)	Az n (%)	Orta n (%)	Çok n (%)	χ^2	p değeri
Ülserasyon	<i>Kontrol</i>	1 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)	4 (57,1)	8,667	0,034
	<i>Deney</i>	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)		
PMNL	<i>Kontrol</i>	0 (0)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	5,667	0,058
	<i>Deney</i>	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)		
MNH	<i>Kontrol</i>	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0)	0 (0)	10,57	0,0051
	<i>Deney</i>	0 (0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)		
Nekroz	<i>Kontrol</i>	0 (0)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	5,667	0,058
	<i>Deney</i>	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)		
Vaskülarizasyon	<i>Kontrol</i>	0 (0)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	5,667	0,058
	<i>Deney</i>	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)		
Fibroblast sayısı	<i>Kontrol</i>	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0)	---	2,33	0,126
	<i>Deney</i>	0 (0)	7 (100)	0 (0)	---		
Ödem	<i>Kontrol</i>	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	---	0,444	0,800
	<i>Deney</i>	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	---		

PMNL: Polimorfonükleer lökosit; MNH: Mononükleer hücre; χ^2 : Ki-kare testi

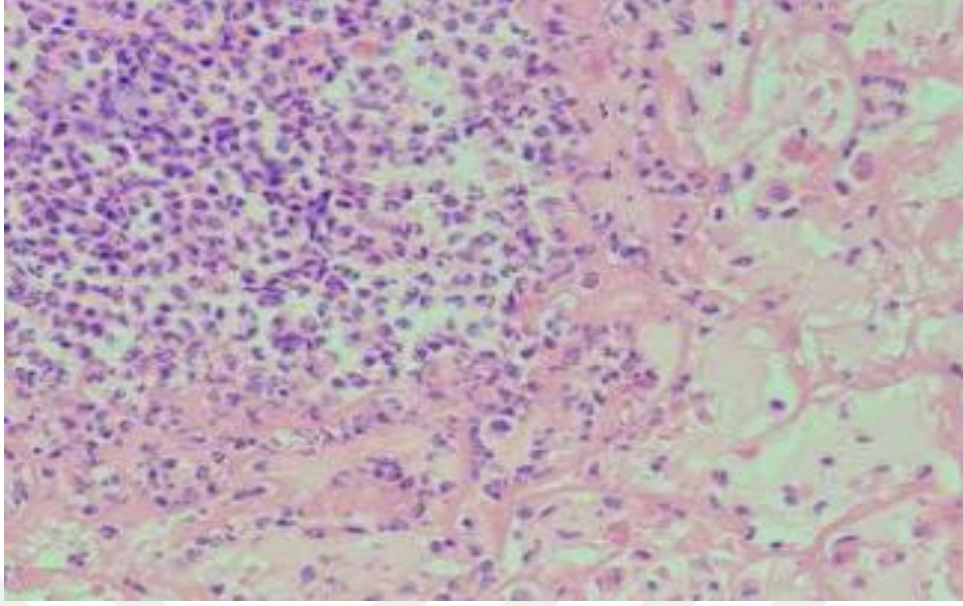
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 8,667$ ve p değeri 0,034 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde ülserasyon açısından anlamlı fark olduğunu göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 5,667$ ve p değeri 0,058 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde PMNL seviyesi açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 10,57$ ve p değeri 0,0051 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde MNH seviyesi açısından anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2 = 5,667$ ve p değeri 0,058 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde nekroz açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2 = 5,667$ ve p değeri 0,058 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde vaskülarizasyon açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2 = 2,33$ ve p değeri 0,126 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde fibroblast sayısı açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2 = 0,444$ ve p değeri 0,800 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde ödem açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

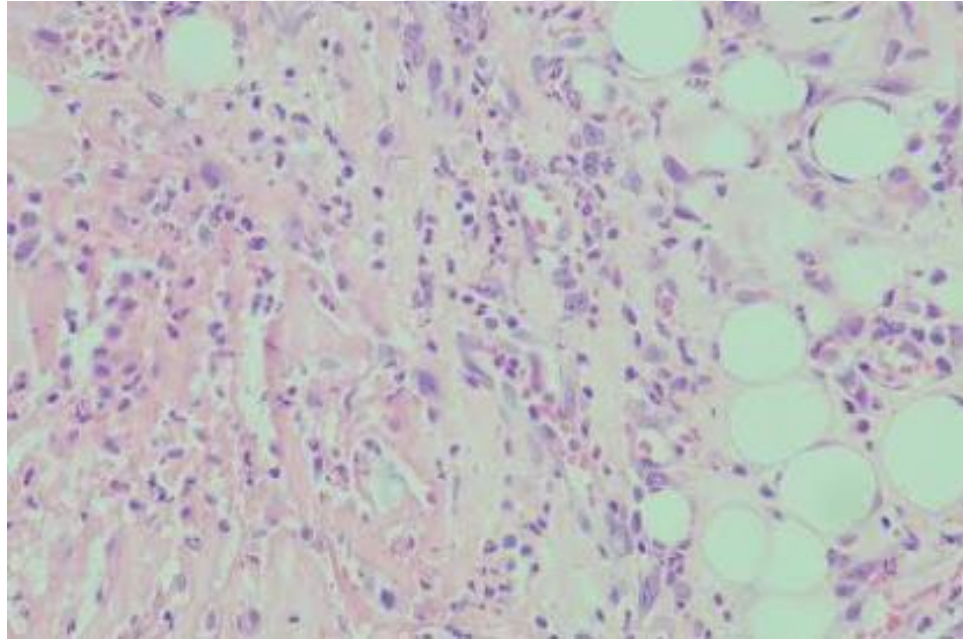
3. gün çalışma gruplarının Hematoksilen-Eozin boyasıyla boyanmış palatinal mukozasına ait histolojik kesitleri görsel 1-9'da gösterilmiştir.



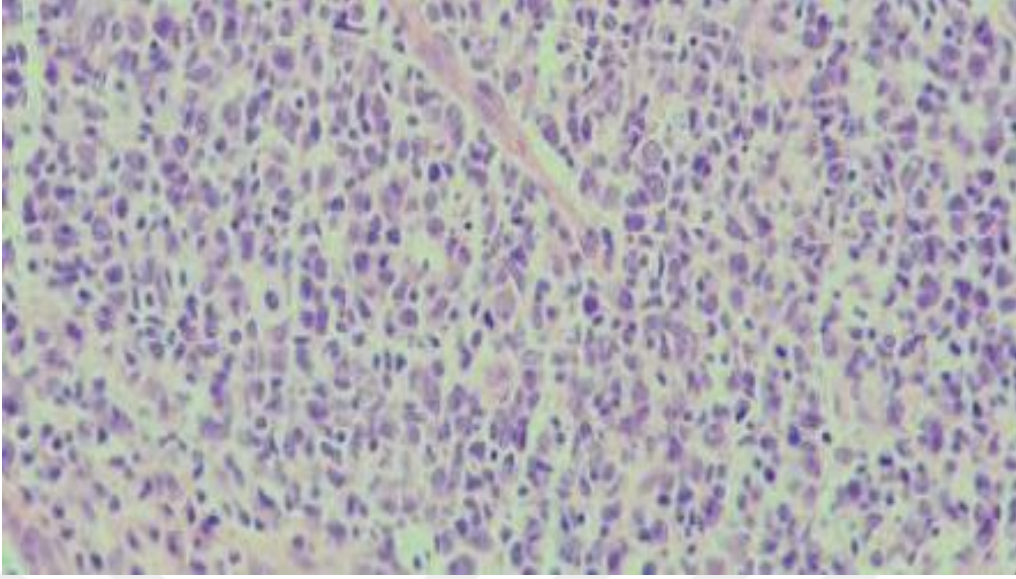
Görsel 1. *H&E boyamada ülserasyon, x100*



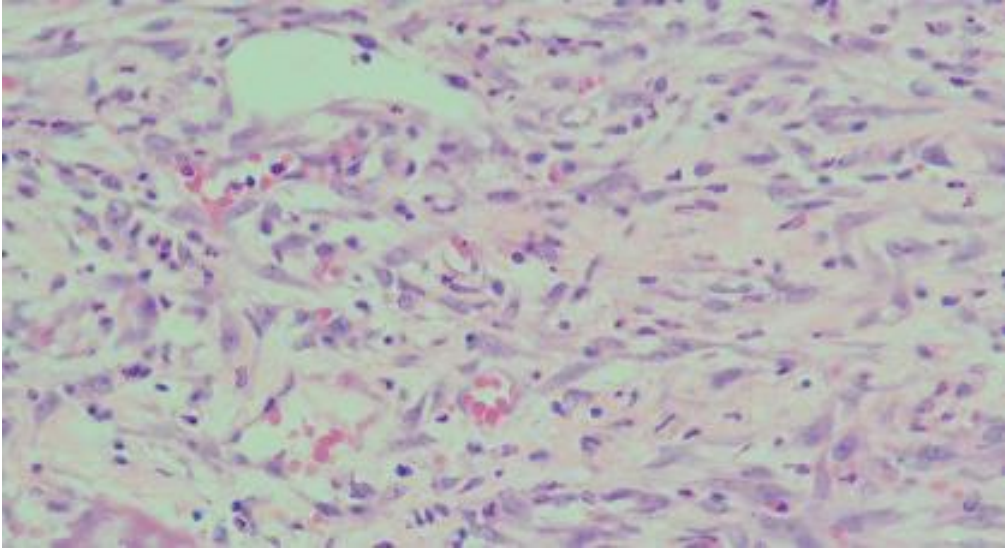
Görsel 2. 3.gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli PMNL, x100



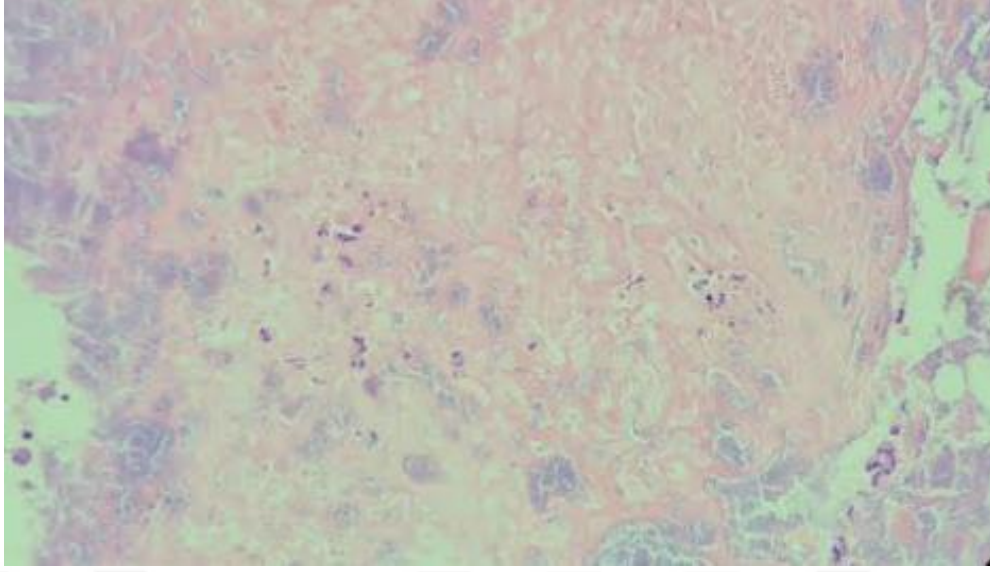
Görsel 3. 3.gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli PMNL, x100



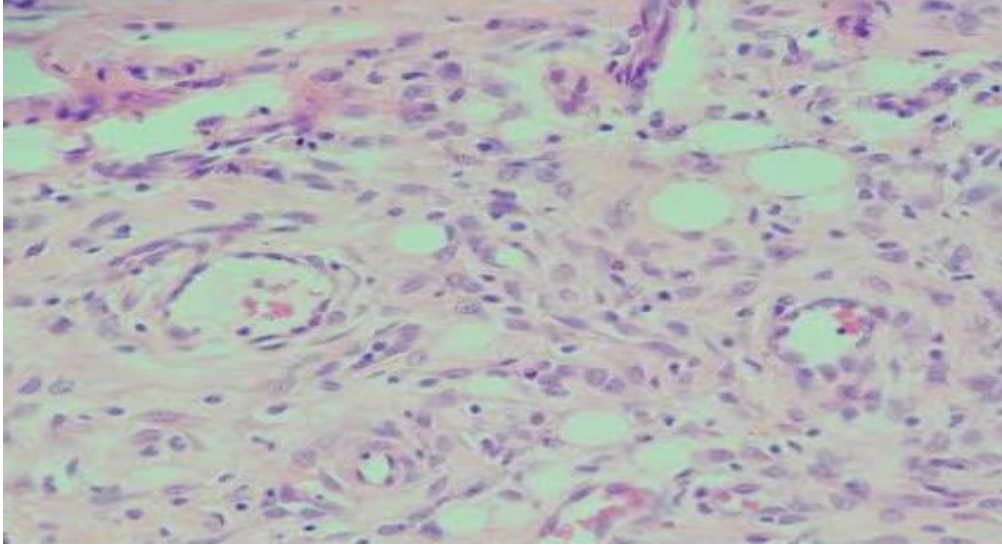
Görsel 4. 3.gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli MNH, x100



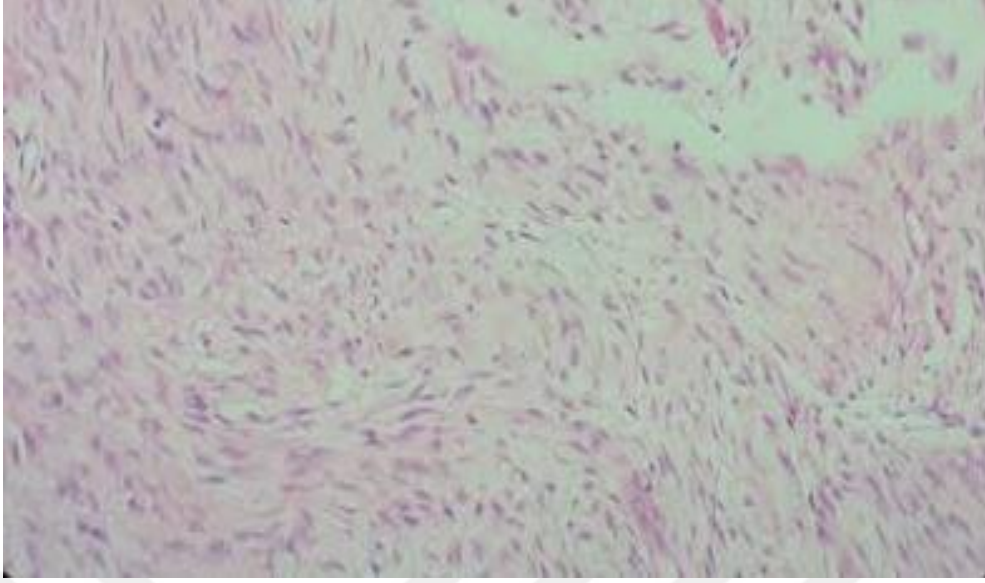
Görsel 5. 3.gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli MNH, x100



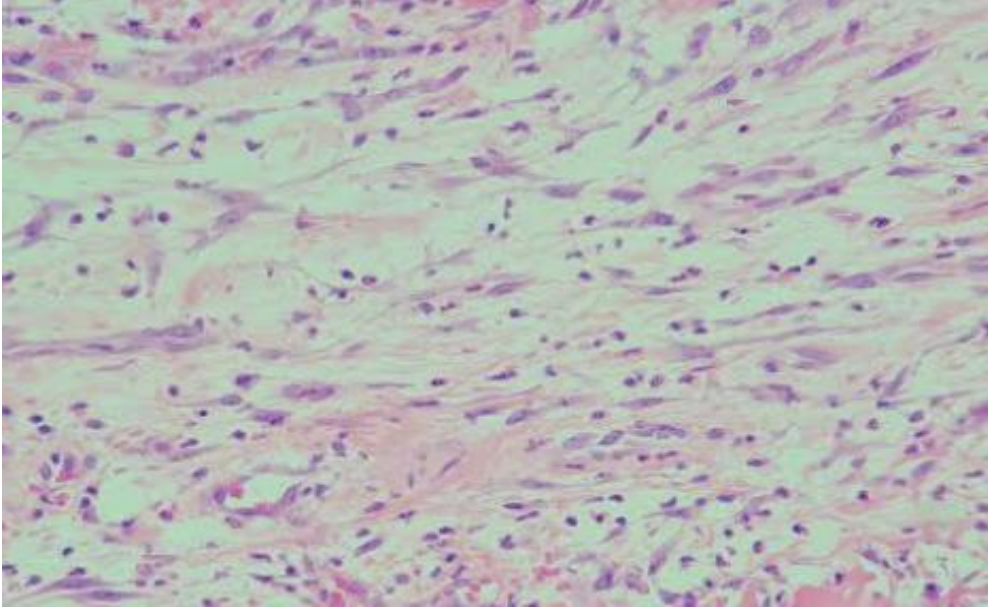
Görsel 6. *H&E boyamada nekroz, x100*



Görsel 7. *H&E boyamada vaskülarizasyon, x100*



Görsel 8. *H&E boyamada fibroblast proliferasyonu, x100*



Görsel 9. *H&E boyamada ödem, x100*

4.3.2. Grupların histopatolojik bulguları (7. Gün)

Tablo 9. 7. gün çalışma gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılması

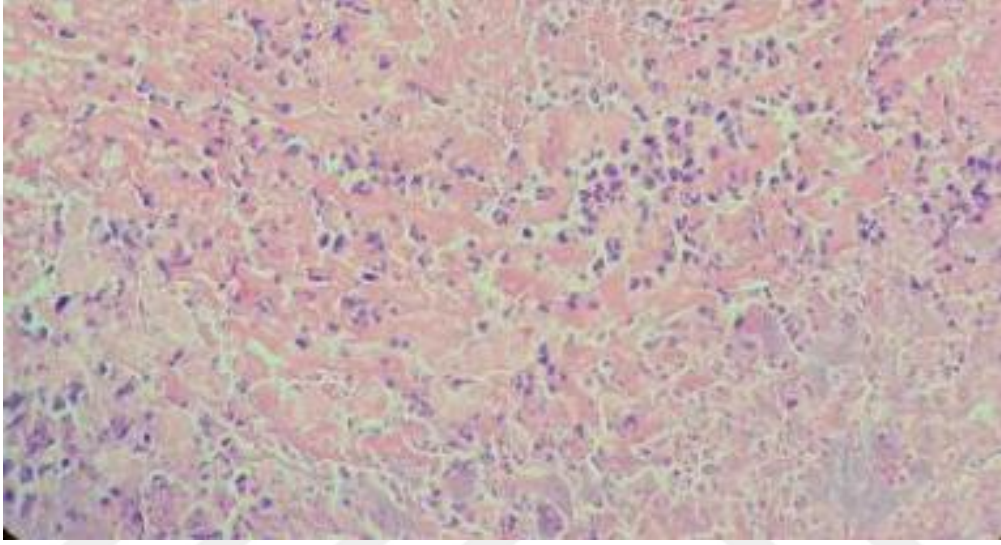
	7. Gün	Yok n (%)	Az n (%)	Orta n (%)	Çok n (%)	χ^2	p değeri
Ülserasyon	<i>Kontrol</i>	0 (0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	6,00	0,049
	<i>Deney</i>	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	0 (0)		
PMNL	<i>Kontrol</i>	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	4,40	0,110
	<i>Deney</i>	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0)	0 (0)		
MNH	<i>Kontrol</i>	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	1,07	0,299
	<i>Deney</i>	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0)	0 (0)		
Nekroz	<i>Kontrol</i>	0 (0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	4,400	0,111
	<i>Deney</i>	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)	0 (0)		
Vaskülarizasyon	<i>Kontrol</i>	0 (0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	0,024	0,987
	<i>Deney</i>	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	0 (0)		
Fibroblast sayısı	<i>Kontrol</i>	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)	---	1,810	0,404
	<i>Deney</i>	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)	---		
Ödem	<i>Kontrol</i>	0 (0)	7 (100)	0 (0)	---	7,778	0,005
	<i>Deney</i>	5 (71,4)	2 (40,0)	0 (0)	---		

PMNL: Polimorfonükleer lökosit; MNH: Mononükleer hücre; χ^2 : Ki-kare testi

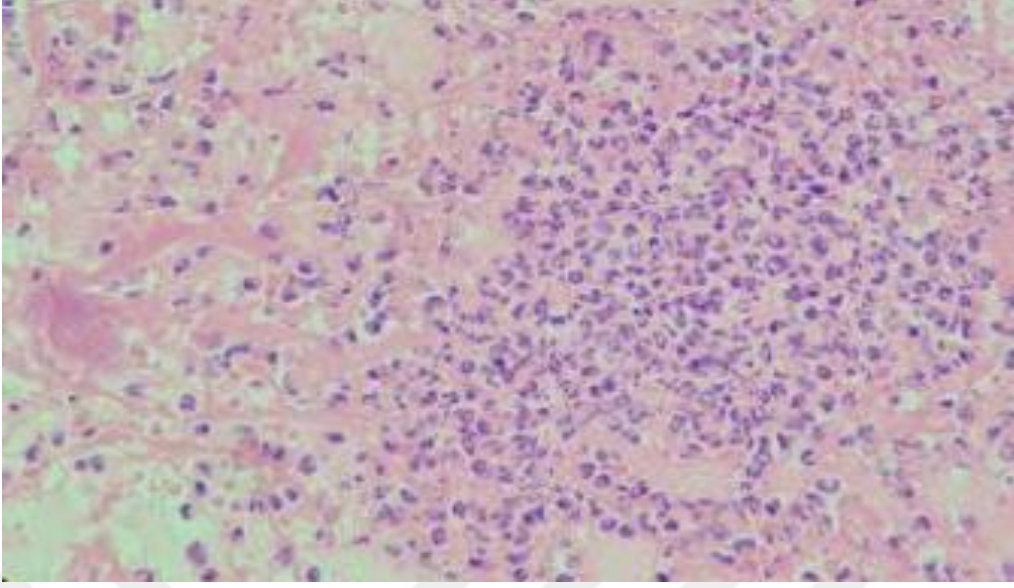
- Deney ve kontrol grupları arasında 7. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 6,00$ ve p değeri 0,049 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 7. günde ülserasyon açısından anlamlı fark olduğunu göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 7. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 4,40$ ve p değeri 0,110 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 7. günde PMNL açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 7. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 1,07$ ve p değeri 0,299 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 7. günde MNH seviyesi açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 3. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 4,400$ ve p değeri 0,111 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 3. günde nekroz açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 7. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 0,024$ ve p değeri 0,987 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 7. günde vaskülarizasyon açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 7. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 1,810$ ve p değeri 0,404 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 7. günde fibroblast sayısı açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

- Deney ve kontrol grupları arasında 7. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 7,778$ ve p değeri 0,005 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 7. günde ödem açısından anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

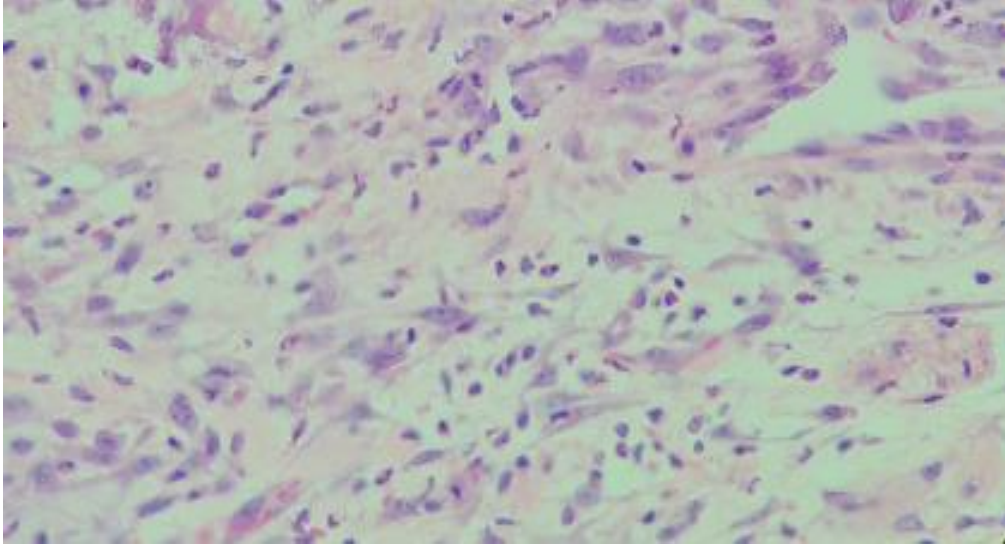
7. gün çalışma gruplarının Hematoksilen-Eozin boyasıyla boyanmış palatinal mukozasına ait histolojik kesitleri görsel 10-18’da gösterilmiştir.



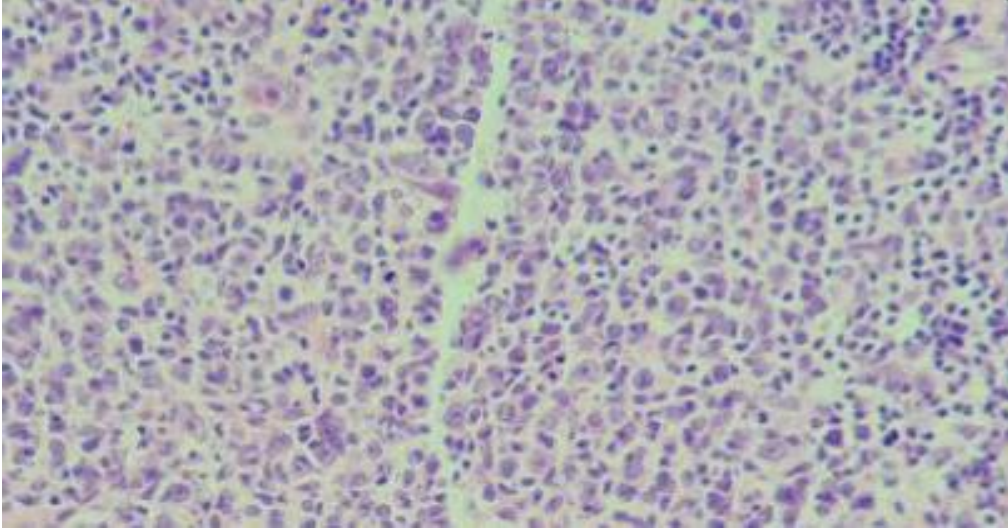
Görsel 10. *H&E boyamada ülserasyon, x100*



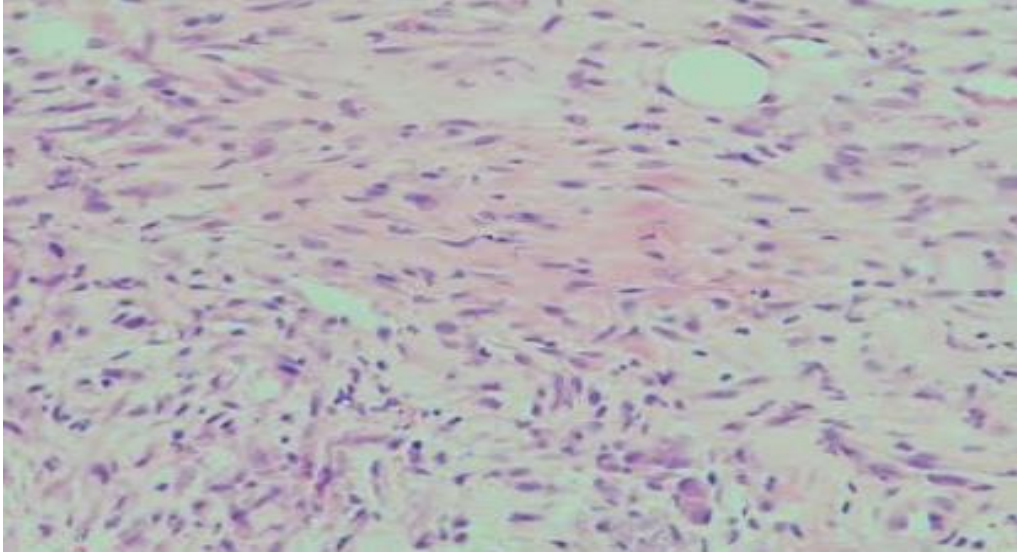
Görsel 11. 7.gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli PMNL, x100



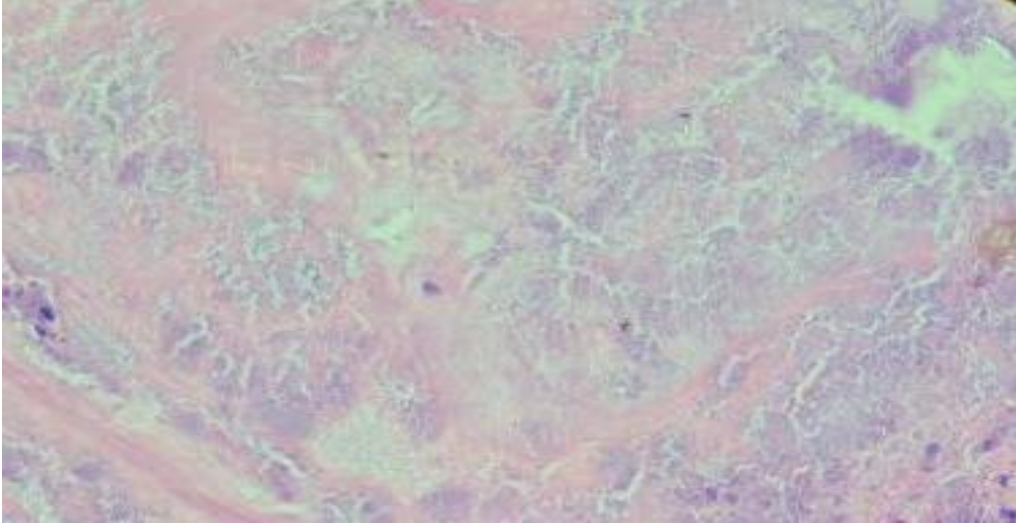
Görsel 12. 7.gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli PMNL, x100



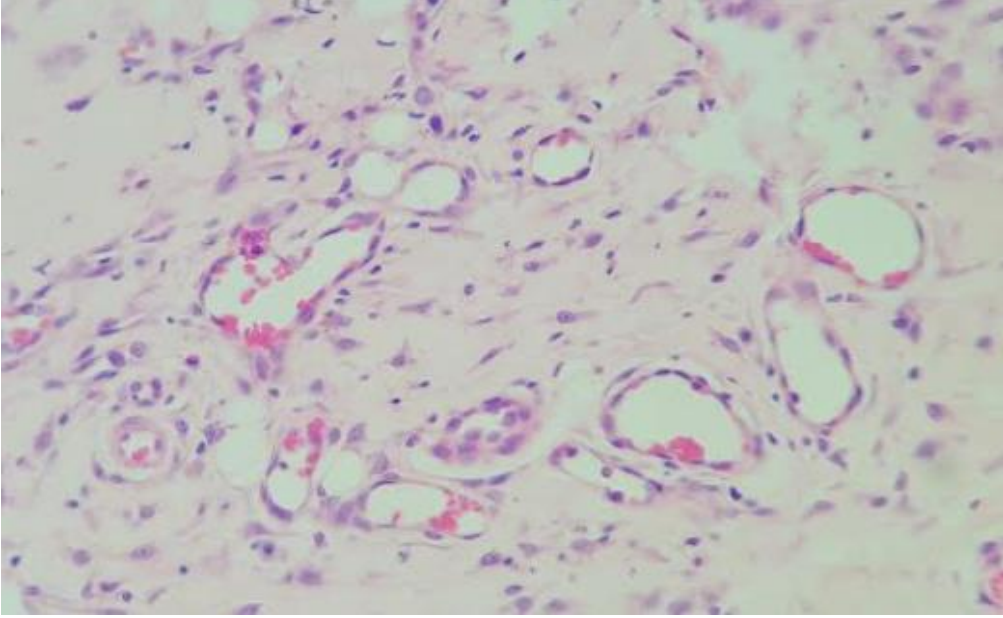
Görsel 13. 7. gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli MNH, x100



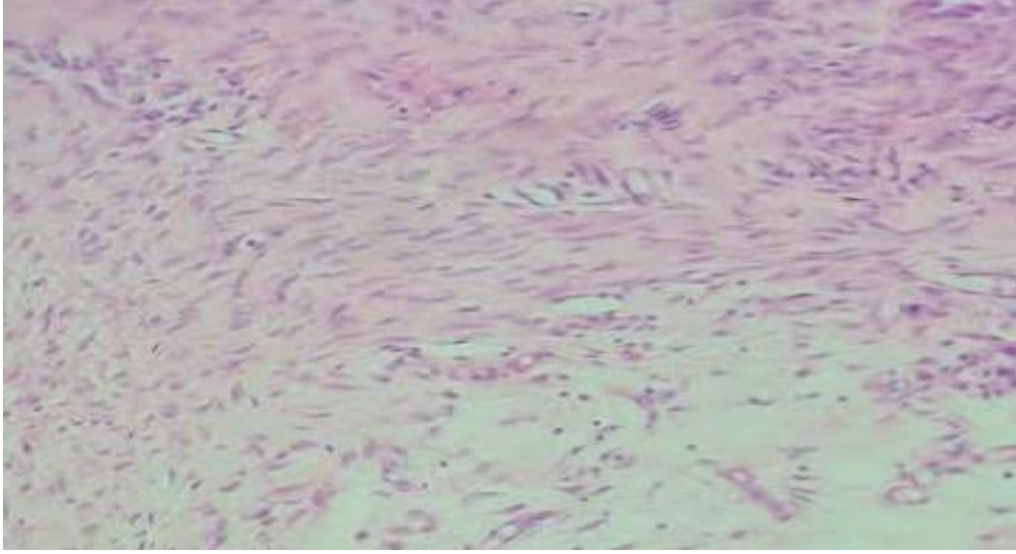
Görsel 14. 7. gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli MNH, x100



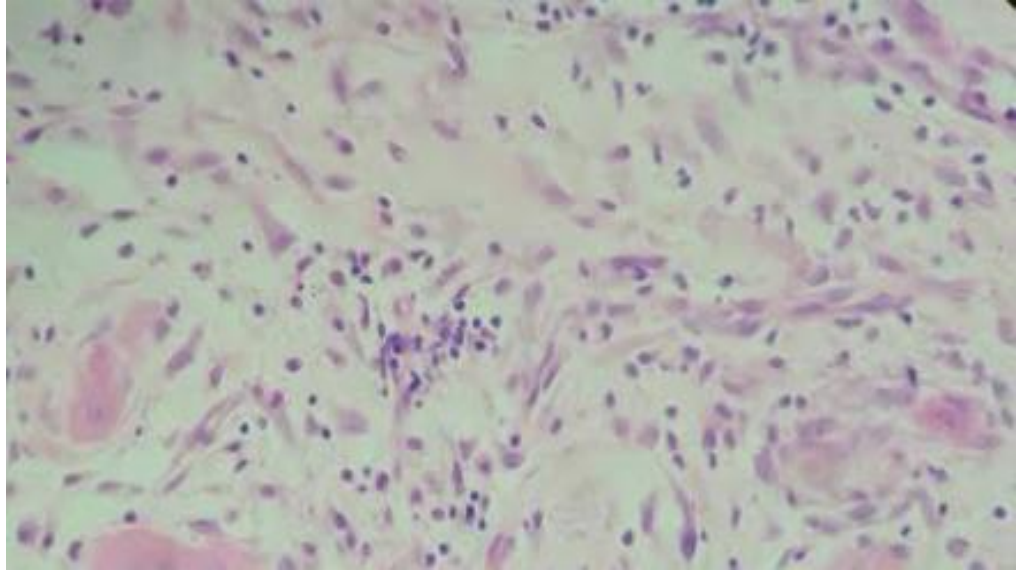
Görsel 15. *H&E boyamada nekroz, x100*



Görsel 16. *H&E boyamada vaskülarizasyon, x100*



Görsel 17. *H&E boyamada fibroblast proliferasyonu, x100*



Görsel 18. *H&E boyamada ödem, x100*

4.3.3. Grupların histopatolojik bulguları (14. Gün)

Tablo 10. 14. gün çalışma gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılması

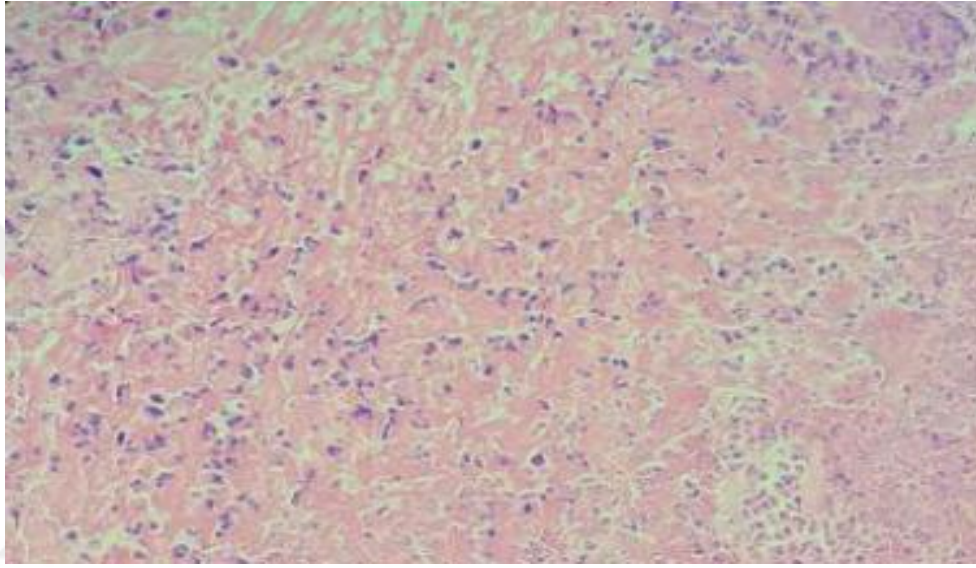
	14. Gün	Yok n (%)	Az n (%)	Orta n (%)	Çok n (%)	χ^2	p değeri
Ülserasyon	<i>Kontrol</i>	1 (20,0)	0 (0)	4 (80,0)	0 (0)	3,771	0,152
	<i>Deney</i>	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)	0 (0)		
PMNL	<i>Kontrol</i>	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	2,857	0,239
	<i>Deney</i>	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)	0 (0)		
MNH	<i>Kontrol</i>	0 (0)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	3,977	0,264
	<i>Deney</i>	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)	0 (0)		
Nekroz	<i>Kontrol</i>	0 (0)	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0)	2,890	0,235
	<i>Deney</i>	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)	0 (0)		
Vaskülarizasyon	<i>Kontrol</i>	0 (0)	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0)	1,714	0,424
	<i>Deney</i>	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)	0 (0)		
Fibroblast sayısı	<i>Kontrol</i>	0 (0)	2 (40,0)	3 (60,0)	---	0,171	0,678
	<i>Deney</i>	0 (0)	2 (28,6)	5 (71,4)	---		
Ödem	<i>Kontrol</i>	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0)	---	3,086	0,079
	<i>Deney</i>	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)	---		

PMNL: Polimorfonükleer lökosit; MNH: Mononükleer hücre; χ^2 : Ki-kare testi

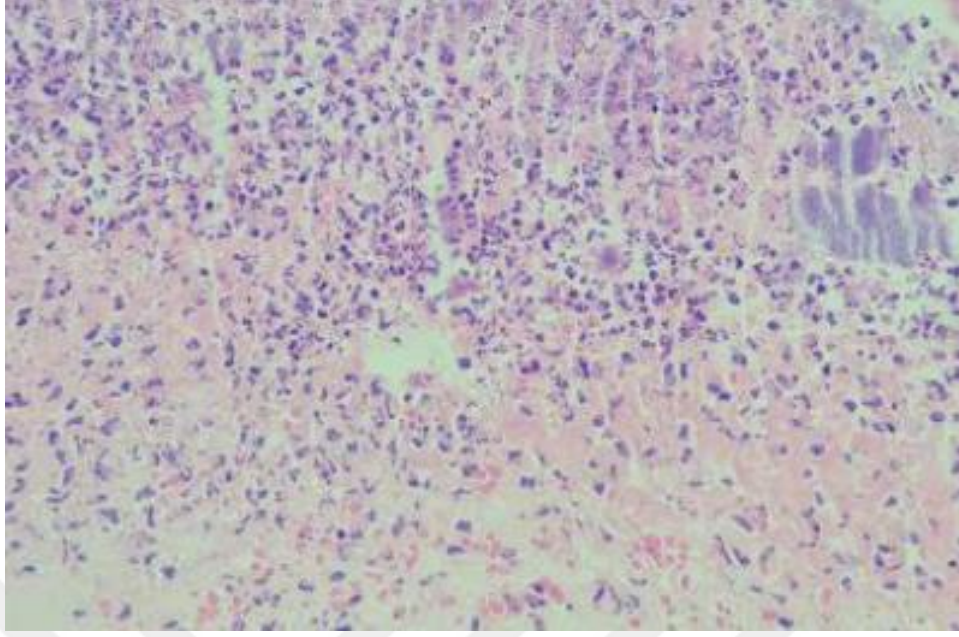
- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 3,771$ ve p değeri 0,152 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde ülserasyon açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 2,857$ ve p değeri 0,239 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde PMNL açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 3,977$ ve p değeri 0,264 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde MNH açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 2,890$ ve p değeri 0,235 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde nekroz açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 1,714$ ve p değeri 0,424 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde vaskülarizasyon açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.
- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2= 0,171$ ve p değeri 0,678 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde fibroblast sayısı açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

- Deney ve kontrol grupları arasında 14. günde yapılan karşılaştırmada Ki-kare testi sonucu $\chi^2 = 3,086$ ve p değeri 0,079 olarak bulundu. Bu sonuç, gruplar arasında 14. günde ödem açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

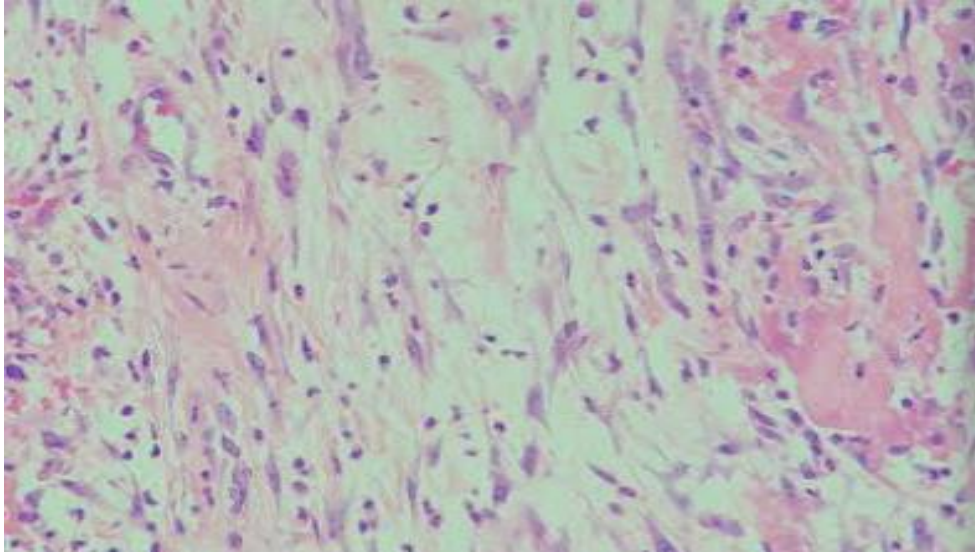
14. gün çalışma gruplarının Hematoksilen-Eozin boyasıyla boyanmış palatinal mukozasına ait histolojik kesitleri görsel 19-27’da gösterilmiştir.



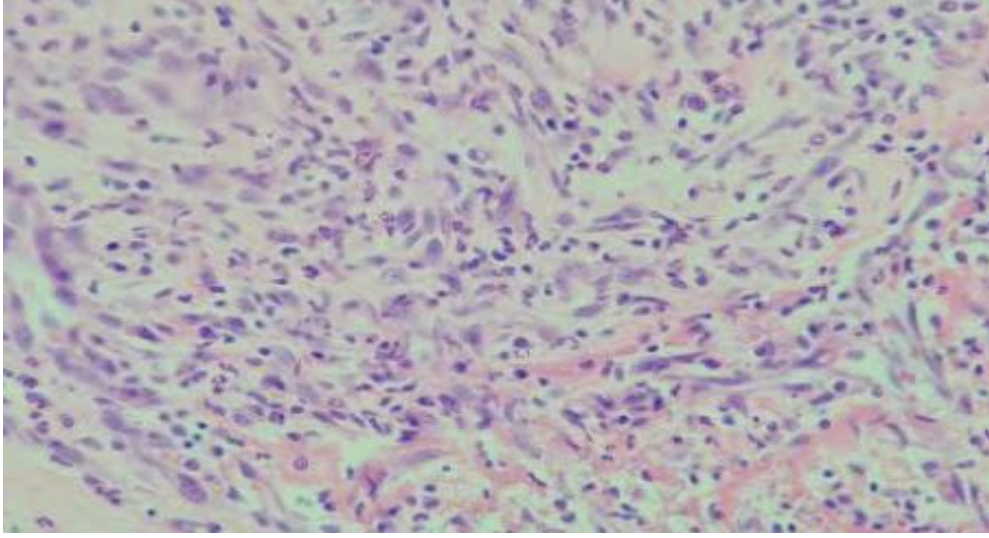
Görsel 19. *H&E boyamada ülserasyon, x100*



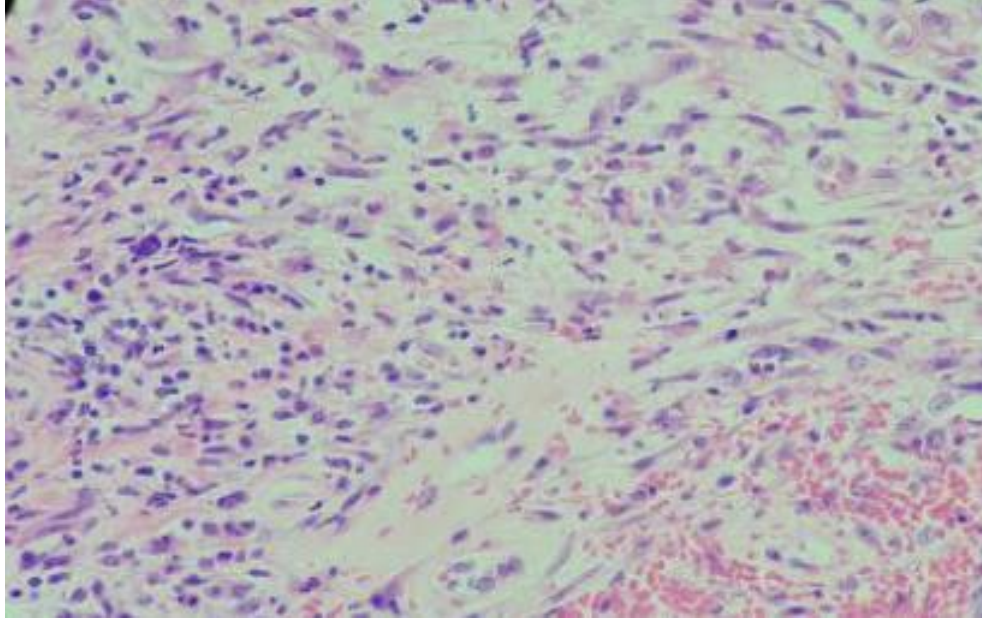
Görsel 20. 14. gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli PMNL, x100



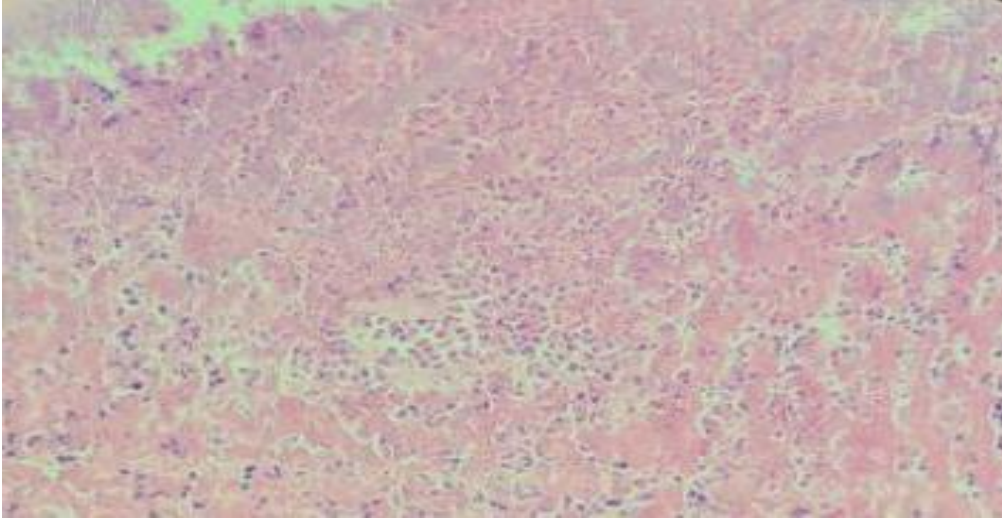
Görsel 21. 14. gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli PMNL, x100



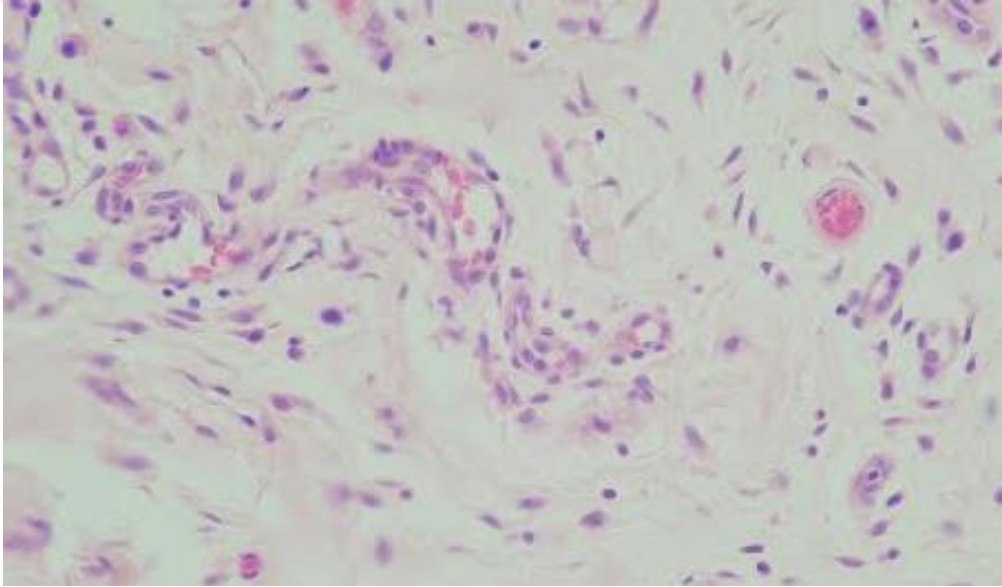
Görsel 22. 14. gün kontrol grubunda H&E boyamada yüksek dereceli MNH, x100



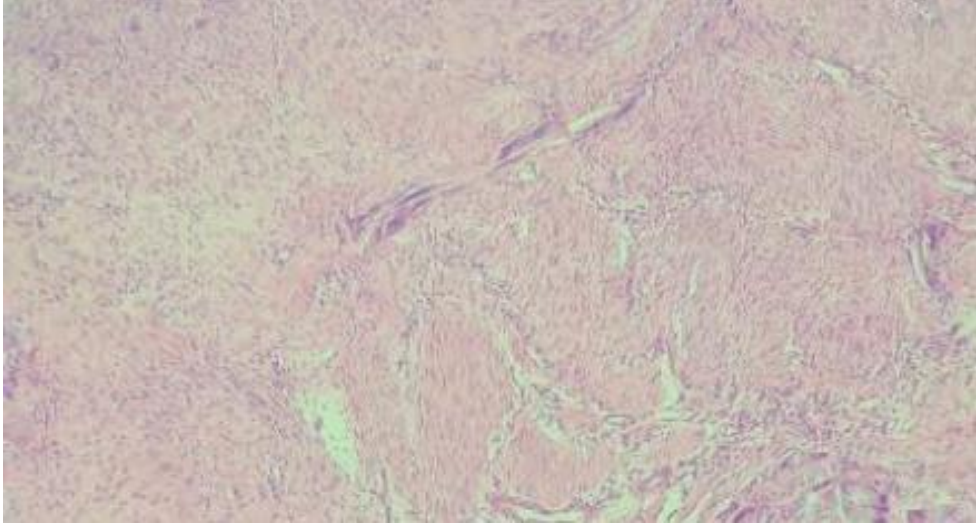
Görsel 23. 14. gün deney grubunda H&E boyamada düşük dereceli MNH, x100



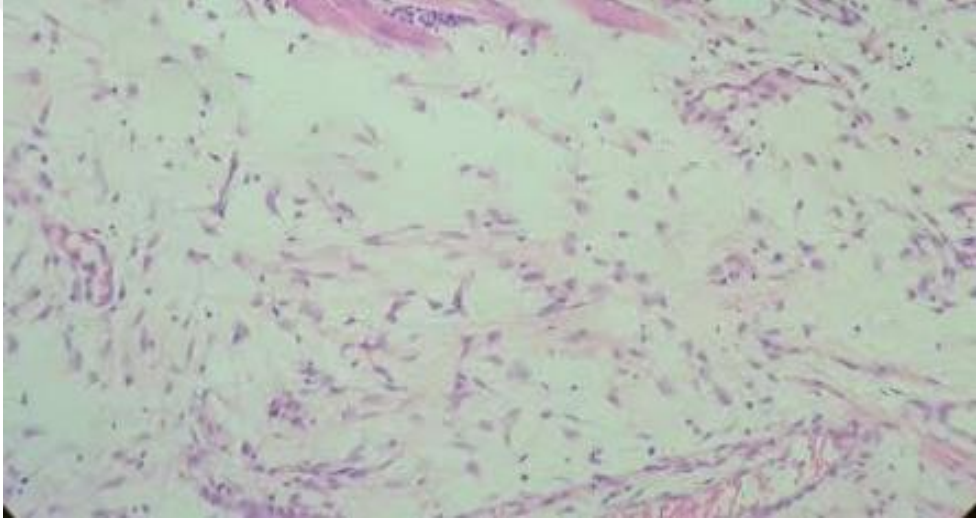
Görsel 24. *H&E boyamada nekroz, x100*



Görsel 25. *H&E boyamada vaskülarizasyon, x100*



Görsel 26. *H&E boyamada fibroblast proliferasyonu, x100*



Görsel 27. *H&E boyamada ödem, x100*

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi üzerindeki çalışmalar insanlık tarihi kadar eski olup bu konudaki araştırmalar günümüzde de devam etmektedir [109]. Vücutta meydana gelen yaralara yanıt olarak gerçekleşen yara iyileşmesi süreci; sistemik, lokal ve çevresel birçok faktörden etkilenecek gecikebilmektedir. Yara iyileşmesini bozan nedenlere hasta yaşı, malnütrisyon, hastanın sistemik rahatsızlıkları, ilaç tedavileri, enfeksiyon gelişmesi durumlar örnek olarak verilebilir. Bu etkenlerden birkaçının birlikte görüldüğü durumlarda yara iyileşmesindeki aşamaların sekteye uğraması sonucu iyileşme süreci uzayabilmektedir. İyileşmeyen yaralar hastane şartlarında tedavi gereksinimi doğurabilir ve bakım maliyetleri ile iş yükü artışına sebebiyet verir. Bu yaralar ayrıca hastaların hayat şartlarını olumsuz etkileyip, fiziksel ve psikososyal travmaya neden olabilmekte ve dolayısıyla toplumsal sorunlar ortaya çıkarabilmektedir [201].

Fitoterapi çeşitli hastalık durumlarında bitkilerle tedavi anlamına gelmektedir ve bu anlamda uzun yıllardan beri tedavi amaçlı kullanılmıştır [202]. Bitkisel kaynaklı ürünlerin, anti-inflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip olmaları nedeniyle oral yara iyileşme sürecinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda da yukarıda bahsedilen özellikler sayesinde bitkisel kaynaklı ürünlerin; yara iyileşme sürecini hızlandırdığı, enfeksiyon riski ile ağrıyı azalttığı ve oral yara iyileşme sürecine olumlu katkılar oluşturduğu kanıtlanmıştır [203]. Doğal kaynaklardan basit bir şekilde elde edilme ve uygun fiyatlı olmalarından ötürü bitkisel ilaçların kullanımı gün geçtikçe artmaktadır [204].

Yara iyileşmesinde kullanılan önemli bitkisel ürünlerden birisi de BBR'dir. BBR, *Coptis chinensis* (altın iplik), *Berberis aquifolium* (Oregon üzümü), *Berberis vulgaris* (kızamık bitkisi), *Hydrastis canadensis* (altın mühür) ve *Berberis aristata* (zerdeçal ağacı) dahil olmak üzere çeşitli bitkilerin köklerinde ve kabuklarında bulunan bir bitki alkaloididir [205–207]. Artan kanıtlar, BBR'nin antioksidan, anti-inflamatuar, anti-tümör, anti-mikrobiyal ve anti-fibröz etkileri gibi çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir. Tüm bu özellikler BBR'nin klinik önemini ve araştırma değerini arttırmaktadır [208].

Günümüzde çeşitli hastalıkların teşhis edilmesi, patogenezindeki mekanizmaların öğrenilmesi, bu hastalıklara karşı koruma sağlamak ve tedavi protokollerinin oluşturulması

adına yürütülen çalışmalarda deney hayvanları modelleri sıkça kullanılmaktadır. Deney hayvanlarının kullanım avantajları arasında bu hayvanların enfeksiyon ve hastalıklara karşı dirençli olmaları, insan anatomisi ve fizyolojisine yakın bir yapıya sahip olmaları, istatistiksel analizin yapılabilmesine yetecek kadar denekte çalışılabilmesi, çalışma sürelerinin kısılması gibi özellikleri bulunmaktadır [209].

Deney hayvanı modeli için sıklıkla tavşan, fare ve rat gibi kemirgenler kullanılır. Literatüre bakıldığında de yara iyileşmesinin değerlendirildiği çalışmalarda daha çok kemirgenlerin, sıklıkla da ratların kullanıldığı görülmektedir [210–213]. Ratların diğer deney hayvanlarına göre daha çok tercih edilmesinin sebepleri arasında; temin ve bakımlarının zor olmaması, düşük maliyetle elde edilebilmeleri, operatif işlemlerinin ve doku örneklerinin hazırlanmasının kolay olması gibi durumlar sayılabilir [210,211,213]. Dişi ratların menstrual döngülerine bağlı oluşan hormon değişikliklerinin yara iyileşmesinin standardizasyonunu bozabileceği düşünüldüğü için erkek ratlar tercih edilmiştir. Çalışmamızda da tüm bu olumlu özelliklerinden dolayı deney hayvanı olarak erişkin erkek ratların kullanılması uygun görülmüştür. Literatürde tanımlı olması sebebiyle sekonder yara iyileşmesini incelediğimiz bu çalışmamızda yara modeli olarak ratların palatal mukozasında daire şeklinde eksizyonel defekt oluşturulmuştur [200,214–217].

İnflamatuvar safha eksizyonel yaralarda insizyonel yaralardan daha dirençli olduğu için çalışmamızda eksizyonel yara modeli tercih edilmiştir. Bu bölgedeki yaraların önemi, yara kenarlarının sert yapıda olmaları ve yara kenarlarının birbirine yaklaşması için daha uzun süreye ihtiyaç duyulmasıdır [214,218]. Bu sebeple palatal yaralarda iyileşmenin hızlandırılması, oral cerrahi uygulamalarında önem arz etmektedir. Ratların palatinal bölgesinde oluşturulacak eksizyonel yaranın çapı konusunda ise net bir görüş bulunmamaktadır. Zhu ve ark. [219], Çalışır ve ark. [220], Fırat ve ark. [214] ratlardaki çalışmalarında 3 mm çaplı defekti uygun görmüşlerdir. Mariano ve ark. [221] ise ratlarda 4mm çapında yara modeli oluşturmuştur. Kozlovosky ve ark. [222], Maeda ve ark. [223] ratlar üzerinde 5 mm çaplı, Kang ve ark. [13] ise ratlar üzerinde 6 mm çaplı defekt oluşturmuştur. Bizim çalışmamızda ise 3 ile 4 mm çaplı defektlerin erken, 6 mm ve daha büyük çapta yaraların ise geç iyileşeceği düşünülmektedir ortalama olarak 5 mm çaplı dairesel ve eksizyonel bir yara defekti oluşturulmuştur.

Yara iyileşmesinde meydana gelen biyolojik ve fizyolojik olaylar, histopatoloji açısından değerlendirilirken örnek alınan günler hakkında fikir birliği mevcut değildir. Kim

ve ark. [224] ise bir lektin olan Artin M jelinin sıçan oral mukozasındaki yara iyileşmesini değerlendirdikleri çalışmalarında 3., 5. ve 7. günlerde örnek almışlardır. Maeda ve arkadaşları [223] düşük yoğunluklu titreşimli ultrasonun ratlarda palatal mukoza iyileşmesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada 7. ve 14. günlerde; Suragimath ve ark. [225] yaptıkları çalışma modelinde palatal yara iyileşmesi analizi için 3., 7., 14. ve 21. günlerde örnek elde etmişlerdir. Çalışmamızda yara iyileşmesinin takibi için örnekler 3., 7. ve 14. günlerde alınmıştır. Bu günler seçilirken; inflamatuvar safhanın yaralanmadan ilk 3 gün pik seviyesine ulaşması; anjiyogenez, fibroblast üretimi gibi proliferatif aşamaların en yoğun 7. gün civarında gerçekleşmesi; intraoral yaraların hızlı iyileşmesi nedeniyle 14. gün sonrası yara bölgesini tespit etmenin güçleşmesi etkili olmuştur [51,52,83].

Klinik uygulamada BBR'nin intravenöz enjeksiyonu kandaki ilaç konsantrasyonunu arttırabilse de çalışmalar hipotansiyon ve solunum durması gibi ciddi yan etkilere neden olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, BBR'nin ağızdan direkt gastrointestinal sisteme ulaşımın sağlandığı oral gavaj yöntemi ile kullanılmasının daha uygun bir yöntem olduğu düşünülmüştür [226]. Bizim çalışmamızda da berberinin oral gavaj yoluyla uygulanması tercih edilmiştir. Sprague Dawley tipi sıçanlar üzerinde yapılan 90 günlük bir oral toksisite çalışmasına göre, BBR'nin bir türevi olan dihidroberberin için hiçbir yan etkinin görülmediği düzeyin, test edilen en yüksek doz olan 100 mg/kg/gün olduğu sonucuna varılmıştır [227]. BBR'nin oral gavaj yoluyla uygulandığı literatürdeki diğer çalışmalar da bu çalışmayı destekler niteliktedir [228–230]. Bu sebeple bizim çalışmamızda da BBR, 100 mg/kg/gün oranında uygulanmıştır.

Yara iyileşmesi süreci; birbiriyle son derece bağlantılı ve art arda gelişen hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon safhalarından oluşur [42]. Yara iyileşmesinin başarılı bir şekilde sonuçlanması için inflamasyon, hücre çoğalması, yeni kan damarı oluşumu, yaranın kasılmaya uğraması, re-epitelizasyonun tamamlanması ve ESM'nin yeniden şekillenmesi gibi esas olayların sorunsuz bir şekilde gerçekleşmesi gerekir [231].

Bitkisel ilaçlar yara iyileşmesinin farklı safhalarını destekleyerek etkinlik gösterir [201]. Bu ilaçların sahip olduğu antimikrobiyal, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri sayesinde yara iyileşmesi sürecine olumlu katkı sağladıkları belirtilmiştir [232,233]. Özellikle antioksidan etkileri sayesinde; yara iyileşmesinin inflamatuvar safhasında nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin, işlevini kaybetmiş doku ve hücreleri fagositoza

uğratması sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikallerini nötralize ederek yara iyileşmesini destekledikleri belirtilmiştir [233].

Sitokinlerin dokularda hasar oluşturmada etkili olan sinyal yollarından birinin NF- κ B aktivasyonu olduğu gösterilmiştir [234]. NF- κ B, inflamatuvar yanıtta yer alan genlerin transkripsiyonunu düzenler ve bu da TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyelerinde artışa neden olur [235–238]. IL-1 β , hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve ölümünü uyarabilir ve ayrıca inflamatuvar yanıtı aktive edebilir [239]. IL-6, sitokin ağında, akut faz yanıtı, immün modülasyon ve lenfosit farklılaşmasını indüklemeye dahil olmak üzere bir dizi biyolojik fonksiyona sahiptir [239,240]. BBR'nin, NF- κ B gen ekspresyonunu inhibe ederek bu inflamatuvar mediatörlerin sentezini azaltabileceği belirtilmiştir [236].

Diyabetik farelerde veya sıçanlara uygulanan BBR tedavisi, TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, iNOS, CRP, COX-2, kemokin reseptörü-2 (CCR-2), NF- κ B ve MMP-9 dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokin, mediatör ve akut faz proteinlerinin ekspresyonunu anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir [241–243].

Liu ve ark. [244] yaptığı sıçan ayağı ödem modelinde, BBR kullanılan grubun ödemli ayak ağırlığında ve serum IL-6 seviyesinde BBR kullanılmayan gruba oranla anlamlı miktarda azalma olduğu tespit edilmiştir. Peng ve ark. [245] prematüre over yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında, deney grubunda BBR enjeksiyonu yaptıkları hayvanlarda over dokusunda güçlendirilmiş NF- κ B protein ekspresyonunu inhibe ettiğini, daha da önemlisi BBR'nin sadece NF- κ B mRNA seviyelerini düşürmediğini, aynı zamanda over dokularında IL-6 ve IL-1 β mRNA ekspresyonunu da inhibe ettiğini göstermişlerdir. Chen ve ark. [21] hücre kültüründe yaptıkları çalışmada BBR'nin makrofajlarda doza bağlı bir şekilde TNF- α , IL-6 ve MCP-1 ekspresyonunu inhibe edebildiği bulunmuştur. Çalışmamızda palatinal mukozalarında tam kalınlık mukozal defekt oluşturduğumuz sıçanların, sakrifikasyon günlerinde aldığımız serum örneklerinden ELISA ile ölçtüğümüz IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α ve NF- κ B değerlerinde, deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ülseratif kolitli hastalar üzerinde yapılan randomize çift kör faz I çalışmasında, 3 ay boyunca alınan BBR (900 mg/gün) tedavisinin dokudaki inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, BBR tedavisini takiben NF- κ B ve COX-2'nin doku ekspresyonunda önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Ayrıca, BBR'nin TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 dahil olmak üzere proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyeleri üzerinde anlamlı bir

etkisinin olmadığı görülmüştür [246]. Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızla benzerdir. Rapor edilen araştırmalarda elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında, çalışmamızda anlamlı bir farklılık bulunamamasının nedenlerinden birinin yapılan analizlerin doku ve hücre kültürü yerine serum örnekleri üzerinde yapılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da serum örnekleri üzerinde analiz yapılmış olmasının, BBR'nin etkinliğini tam olarak aydınlatamamış olabileceği sonucuna varılmıştır.

Yara iyileşmesinin erken inflamatuvar safhasında çeşitli sitokinlerin salınması sonucu, nötrofil ve monositlerin yoğun infiltrasyonu gerçekleşir. Yaralanmadan 6 saat sonra kemotaktik uyarılar ile yaraya ilk göç eden immün sistem hücreleri polimorfonükleer lökositler olarak da bilinen nötrofillerdir. Nötrofiller 1-2 gün içinde maksimum seviyeye ulaşır, yaralanmanın ilk 3 gününde yara bölgesinde en çok bulunan hücre tipidir [51,52]. Öte taraftan nötrofil hücrelerinin yarada uzun süreler boyunca bulunması daha çok reaktif oksijen türleri oluşumu ile sadece bakteriler ve ölü dokularda değil aynı zamanda normal dokuda da hasara sebep olabilir. Bu durum ise kronik yaralarda sıklıkla görülür [247]. Ek olarak aşırı nötrofil infiltrasyonu, kronik inflamasyon döngüsünde kritik bir rol almaktadır ve kronik yaraların biyolojik bir belirteci olarak işlev görmektedir [248].

Yapılan çalışmalarda BBR uygulamasının hasarlı dokularda nötrofil oranını anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir [249,250]. Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla BBR tarafından azaltılır [251,252]. Çalışmamızda da BBR'nin anti-inflamatuvar etkisi hakkında bilgi sahibi olabilmek için PMNL ve MNH sayısı değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre 3. günde PMNL sayısı bakımından deney grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değere yakın bir değer bulunurken ($p=0,058$); 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. MNH sayısında da PMNL sayısı ile benzer şekilde 3.günde deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,0051$); 7. ve 14. günlerde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlardan BBR'nin inflamatuvar safhanın aktif olduğu ilk 3 günde, anti-inflamatuvar etkisi sayesinde PMNL ve MNH değerlerini normal seviyede tutarak yara iyileşmesini destekleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Yaralanma sonrası 3. gün başlayan proliferasyon safhası yaklaşık olarak 2 hafta sürer. Proliferasyon safhası, fibrin ile fibronektin proteinlerinden oluşan geçici bir iskelet görevi

gören yeniden şekillenmiş ESM'nin birikmesi ve fibroblast migrasyonu ile karakterize edilir. Yara iyileşmesinin bu safhasında granülasyon dokusu oluşur ve gözle görülebilir seviyeye ulaşır. Bu aşamada görülen olaylar fibroblast migrasyonu, kollajen üretimi, yeni kan damarı ve granülasyon dokusu oluşması şeklinde sıralanabilir [248]. Fibroblastlar yarada 2-3 gün sonra görülmeye başlar ve 5-7. günler arası fibroblast sayısı en yüksek seviyeye ulaşır. Buna bağlı olarak bu günler kollajen üretimi de en fazla bu günlerde gerçekleşir. Yeni kan damarı oluşması da proliferasyon safhasında meydana gelmektedir. Anjiyogenez olarak da bilinen yara iyileşmesinin bu adımı endotel hücrelerinin aktivasyonu ile başlar. Endotel hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve bu durumu uyaran kemotaktik faktörlerin de olaya katılmasıyla yeni kan damarı oluşumu gerçekleşir. VEGF, anjiyogenezin uyarılmasını sağlayan faktörlerin başında gelir [253,254]. Anjiyogenez, yeni kan damarlarının önceden var olan damarlardan oluştuğu ve büyüdüğü fizyolojik veya patolojik olabilen bir süreçtir [255].

Literatür incelendiğinde ratlarda ciltte oluşturulan yaralarda; lokal olarak uygulanan BBR'nin normal seyrinde gerçekleşen yara iyileşmesi sürecindeki fizyolojik anjiyogenez, fibroblast proliferasyonunu ve buna bağlı kollajen üretimini arttırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir [256–258]. Bizim çalışmamızda vaskülarizasyon ve fibroblast sayısı açısından deney ile kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumun incelenen doku, elde edilen örneklerin inceleme yöntemi ve ilaç uygulama yolundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Yara iyileşme hızının re-epitelizasyon derecesiyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [259]. Yapılan çeşitli çalışmalarda, BBR'nin epitelizasyonu olumlu yönde etkilediği bulunmuştur [257,258,260]. Yapılan başka bir çalışmada, BBR'nin (50 mg/kg) irinotekan (CPT-11) ile indüklenen intestinal mukozit modelinde, intestinal mukozal hasarı ve ülserasyonu düzelttiği bulunmuştur [261]. Çalışmamızda da benzer şekilde yarada ülserasyon gelişme durumu açısından 3. ve 7. günlerde kontrol grubuna kıyasla deney grubunda anlamlı şekilde daha düşük ülserasyon seviyesi tespit edildi. Bu sonuçlar, BBR'nin ülserasyon oluşumunu engelleyerek yara iyileşmesini destekleyebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

BBR'nin ödem üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında; beyin, pençe ve akciğer dokularında yapılan araştırmalar bulunmaktadır [262–264]. Bu çalışmalarda ödem seviyesinin tespiti ağırlık ölçümüne dayanmaktadır ve BBR anlamlı fark oluşturacak şekilde

deney gruplarında ödem seviyesini azaltmıştır. Bizim çalışmamızda ise ödem seviyesi histopatolojik olarak incelenmiştir. Çalışmamızda ödem seviyesi, deney grubunda 7. günde anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

Cilt fleplerinin sağkalımı üzerine yapılan bir çalışmada, BBR'nin anjiyogenezi teşvik ederek, inflamasyonu inhibe ederek ve oksidatif stresi azaltarak cilt fleplerinin nekrozunu önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir [265]. Bizim çalışmamızda yara bölgesinde oluşan nekroz bakımından 3. günde kontrol grubuna kıyasla deney grubunda anlamlıya yakın bir şekilde daha düşük değerler tespit edilmiştir ($p=0,058$). 7. ve 14. günlerde elde edilen değerler ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yara bölgesinde görülen nekroz seviyeleri değerlendirildiğinde; deney gruplarında nekrozun hiç görülmediği rat sayısı 7. ve 14. günlerde 3'er tane iken kontrol gruplarında nekrozun hiç görülmediği rat tespit edilememiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde BBR'nin yara dokusunda nekrozu azaltabileceği ve bu sayede yara iyileşmesini destekleyebileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Yara iyileşmesinin inflamatuvar safhasına berberinin etkisini incelemek için PMNL ve MNH seviyesini değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçlarına göre; 3. günde MNH seviyesinin anlamlı şekilde deney grubunda daha düşük bulunmuş olup ($p=0,051$), PMNL seviyesinin de istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde deney grubunda daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir ($p=0,058$). Bu durum berberinin, kronik yaralarda yüksek miktarda bulunan inflamatuvar hücreleri normal seviyede tutarak yara iyileşmesini desteleyebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

2. Yara bölgesinde görülen ülserasyon seviyesi, 3. ve 7. günlerde 100 mg/kg berberin uygulanan deney gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük seviyede olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara göre, berberinin yara iyileşmesinde re-epitelizasyonu destekleyerek ülserasyonu engellemede etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

3. Fibroblast sayısı ve vaskülarizasyon değerlerine bakıldığında deney ve kontrol grupları arasında 3., 7. ve 14. günlerin tamamında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu duruma berberinin oral gavaj uygulanması sonrası biyoyararlanımının düşük olması ile kullanmış olduğumuz dozun yeterli seviyede olmamasının neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Sistemik kullanımı sonrası düşük biyoyararlanımı sebebiyle berberinin ağız içi sekonder yara bölgesine lokal olarak uygulanması da faydalı olabilir; ancak bu konuda kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

4. Çalışmamızda berberinin ödem seviyesini 7. günde anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Bu konuda oral cerrahi işlemler sonrası berberinin ödem seviyesi üzerindeki etkisinin, başka uygulama yolları da denenerek (bizim çalışmamızda oral gavaj yoluyla uygulama tercih edilmiştir) daha çok araştırılmasına ihtiyaç vardır. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde rutin olarak gerçekleştirilen işlemlerin neredeyse tümü post-operatif ödemle sonuçlanır. Berberinin ödem seviyesini düşürücü bu etkisinden yola çıkılarak post-operatif reçetelere dahil edilebileceği düşüncesindeyiz.

5. Berberinin, ülserasyon ve nekroz oluşumunda özellikle 3. gündeki inhibe edici etkinliği düşünüldüğünde yumuşak doku yaralanmaları sonrası erken dönemde kullanımının yara iyileşmesi üzerine daha etkili sonuçlar verebileceği öngörülmektedir.

6. Çalışmamızda analiz ettiğimiz proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerinde elde ettiğimiz biyokimyasal sonuçlar ve literatürdeki benzer çalışmalar karşılaştırıldığında, berberinin biyokimyasal etkinliğinin araştırılmasında serum/plazma örneklerinden ziyade doku örneklerinin kullanılmasının daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKÇA

1. Halim, A.S., Khoo, T.L. ve Mat Saad A.Z. (2012). “Wound bed preparation from a clinical perspective”. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 193–202.
2. Velnar, T., Bailey, T. ve Smrkolj, V. (2009). “The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms”. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–42.
3. Duarte, T.L., Cooke, M.S. ve Jones, G.D.D. (2009). “Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells”. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(1), 78–87.
4. Calixto, J.B. (2000). “Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)”. *Brazilian journal of medical and biological research*, 33(2), 179–89.
5. Häkkinen, L., Uitto, V.J. ve Larjava, H. (2000). “Cell biology of gingival wound healing”. *Periodontology*, 24(1), 127–52.
6. Aukhil, I. (2000). “Biology of wound healing”. *Periodontology*, 22(1), 44–50.
7. Guo, S. ve DiPietro, L.A. (2010). “Factors affecting wound healing”. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–29.
8. Mohammed, S., Pack, A.R.C. ve Kardos, T.B. (1998). “The effect of transforming growth factor beta one (TGF-beta 1) on wound healing, with or without barrier membranes, in a Class II furcation defect in sheep”. *Journal of Periodontal Research*, 33(6), 335–44.
9. Doğan, G.E., Demir, T. ve Orbak, R., (2014). “Periodontolojide düşük doz lazer uygulamaları”. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(1), 43–50.
10. Kavurmacı, M., Tan, M. ve Güneş, A.E. (2016). “Diyabetik Ayak Tedavisinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yara İyileşmesi ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi”. *Diyabet Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu*, 8(1), 343–54.
11. Boğaç, P. ve Erkmen, E. (2019). “Ozon uygulaması ve oral cerrahideki yeri: Derleme”. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 10(4), 519–25.
12. Hassan, K.A., Deograti, O., Nyafuono, J.F., Francis, O. ve Engeu O.P. (2011). “Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*”. *Article in African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(2), 132–6.

13. Kang, M.H. ve Kim, B.H. (2018). "Oral Wound Healing Effects of Acai Berry Water Extracts in Rat Oral Mucosa". *Toxicology Research*, 34(2), 97–102.
14. Kotian, S., Bhat, K., Pai, S., Nayak, J., Souza, A., Gourisheti, K. ve Padma, D. "The Role of Natural Medicines on Wound Healing: A Biomechanical, Histological, Biochemical and Molecular Study". *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 28(6), 759–70.
15. Adetutu, A., Morgan, W.A. ve Corcoran, O. (2011). "Ethnopharmacological survey and in vitro evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria". *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 50–6.
16. Consolini, A.E. ve Ragone, M.I. (2010). "Patterns of Self-Medication with Medicinal Plants and Related Adverse Events - A South American Survey". *Current Drug Safety*, 5(4), 333–41.
17. Imanshahidi, M. ve Hosseinzadeh, H. (2008). "Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine". *Phytotherapy Research*, 22(8), 999–1012.
18. Tillhon, M., Guamán Ortiz, L.M., Lombardi, P. ve Scovassi, A.I. (2012). "Berberine: New perspectives for old remedies". *Biochemical Pharmacology*, 84(10), 1260–7.
19. Sheng, M., Zhou, Y., Yu, W., Weng, Y., Xu, R. ve Du, H. (2015). "Protective Effect of Berberine Pretreatment in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury of Rat". *Transplantation Proceedings*, 47(2), 275–82.
20. Kumar, A., Ekavali Chopra, K., Mukherjee, M., Pottabathini, R. ve Dhull, D.K. (2015). "Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update". *European Journal of Pharmacology*, 761, 288–97.
21. Chen, F.L., Yang, Z.H., Liu, Y., Li, L.X., Liang, W.C., Wang, X.C., Zhou, Z.B., Yang, Y.H. ve Hu, R.M. (2008). "Berberine inhibits the expression of TNF α , MCP-1, and IL-6 in AcLDL-stimulated macrophages through PPAR γ pathway". *Endocrine*, 33(3), 331–7.
22. Jiang, Q., Liu, P., Wu, X., Liu, W., Shen, X., Lan, T., Xu, S., Peng, J., Xie, X. ve Huang, H. (2011). "Berberine attenuates lipopolysaccharide-induced extracellular matrix accumulation and inflammation in rat mesangial cells: involvement of NF- κ B signaling pathway". *Molecular and Cellular Endocrinology*, 331(1), 34–40.

23. Vuddanda, P.R., Chakraborty, S. ve Singh, S. (2010). "Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities". *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(10), 1297–307.
24. Liu, J., Bian, Z., Kuijpers-Jagtman, A.M. ve Von Den Hoff, J.W. (2010). "Skin and oral mucosa equivalents: construction and performance". *Orthodontic and Craniofacial Research*, 13(1), 11–20.
25. Squier, C.A. ve Kremer, M.J. (2001). "Biology of Oral Mucosa and Esophagus". *JNCI Monographs*, 2001(29), 7–15.
26. Arda, O., Göksügür, N. ve Tüzün, Y. (2014). "Basic histological structure and functions of facial skin". *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13.
27. Losquadro, W.D. (2017). "Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer". *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 25(3), 283–9.
28. Winning, T.A. ve Townsend, G.C. (2000). "Oral mucosal embryology and histology". *Clinics in Dermatology*, 18(5), 499–511.
29. Qin, R., Steel, A. ve Fazel, N. (2017). "Oral mucosa biology and salivary biomarkers". *Clinics in Dermatology*, 35(5), 477–83.
30. Squier, C.A., Kremer, M.J. ve Wertz, P.W. (2003). "Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat". *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(10), 595–9.
31. Lazarus, G.S., Cooper, D.M., Knighton, D.R., Margolis, D.J., Percoraro, R.E., Rodeheaver, G. ve Robson, M.C. (1994). "Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing". *Wound Repair and Regeneration*, 2(3), 165–70.
32. Li, J., Chen, J. ve Kirsner, R. (2007). "Pathophysiology of acute wound healing". *Clinics in Dermatology*, 25(1), 9–18.
33. Bogden, A.E., Moreau, J.P. ve Eden, P.A. (1997). "Proliferative response of human and animal tumours to surgical wounding of normal tissues: onset, duration and inhibition". *British Journal of Cancer*, 75(7), 1021.
34. Braiman-Wiksmann, L., Solomonik, I., Spira, R. ve Tennenbaum, T. (2007). "Novel Insights into Wound Healing Sequence of Events". *Toxicologic Pathology*, 35(6), 767–79.
35. Gottrup, F., Ågren, M.S. ve Karlsmark, T. (2000). "Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue". *Wound Repair and Regeneration*, 8(2), 83–96.

36. Schrementi, M.E., Ferreira, A.M., Zender, C. ve DiPietro, L.A. (2008). "Site-specific production of TGF- β in oral mucosal and cutaneous wounds". *Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 80–6.
37. Chen, L., Arbieva, Z.H., Guo, S., Marucha, P.T., Mustoe, T.A. ve DiPietro, L.A. (2010). "Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa". *BMC Genomics*, 11, 471.
38. Szpaderska, A.M., Zuckerman, J.D. ve DiPietro, L.A. (2003). "Differential Injury Responses in Oral Mucosal and Cutaneous Wounds". *Journal of Dental Research*, 82(8), 621–6.
39. Turabelidze, A., Guo, S., Chung, A.Y., Chen, L., Dai, Y., Marucha, P.T. ve DiPietro, L.A. (2014). "Intrinsic Differences between Oral and Skin Keratinocytes". *PLoS One*, 9(9), e101480.
40. DiPietro, L.A. (2016). "Angiogenesis and wound repair: when enough is enough". *Journal of Leukocyte Biology*, 100(5), 979–84.
41. Thoden van Velzen, S.K., Abraham-Inpijn, L. ve Moorer, W.R. (1984). "Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept". *Journal of Clinical Periodontology*, 11(4), 209–20.
42. Gosain, A. ve DiPietro, L.A. (2004). "Aging and Wound Healing". *World Journal of Surgery*, 28(3), 321–6.
43. Garraud, O., Hozzein, W.N. ve Badr, G. (2017). "Wound healing: time to look for intelligent, 'natural' immunological approaches?". *BMC Immunology*, 18(Suppl 1), 23.
44. Robson, M.C., Steed, D.L. ve Franz, M.G. (2001). "Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories". *Current Problems in Surgery*, 38(2), 72–140.
45. Clemetson, K.J. (2012). "Platelets and Primary Haemostasis". *Thrombosis Research*, 129(3), 220–4.
46. Ellis, S., Lin, E.J. ve Tartar, D. (2018). "Immunology of Wound Healing". *Current Dermatology Reports*, 7(4), 350–8.
47. Komi, D.E.A., Khomtchouk, K. ve Santa Maria, P.L. (2019). "A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms". *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 58(3), 298–312.

48. Baum, C.L. ve Arpey, C.J. (2005). "Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events". *Dermatologic Surgery*, 31(6), 674–86.
49. Levi, M., Ten Cate, H. ve Van der Poll, T. (2002). "Endothelium: interface between coagulation and inflammation". *Critical Care Medicine*, 30(5 Suppl), S220-4.
50. Marofi, F., Kozlitina, I.A., Margiana, R., Bahramali, M., Suksatan, W., Abdelbasset, W.K., Chupradit, S., Nasimi, M. ve Maashi, M.S. (2021). "MSCs and their exosomes: a rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy". *Stem Cell Research and Therapy*, 12(1), 597.
51. Witte, M.B. ve Barbul, A. (1997). "General principles of wound healing". *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509–28.
52. Broughton, G 2nd., Janis, J.E. ve Attinger, C.E. (2006). "The basic science of wound healing". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 Suppl), 12S–34S.
53. Opneja, A., Kapoor, S. ve Stavrou, E.X. (2019). "Contribution of Platelets, the Coagulation and Fibrinolytic Systems to Cutaneous Wound Healing". *Thrombosis Research*, 179, 56–63.
54. DesJardins-Park, H.E., Mascharak, S., Chinta, M.S., Wan, D.C. ve Longaker, M.T. (2019). "The Spectrum of Scarring in Craniofacial Wound Repair". *Frontiers in Physiology*, 10, 322.
55. Bennett, N.T. ve Schultz, G.S. (1993). "Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors". *The American Journal of Surgery*, 165(6), 728–37.
56. Reinke, J.M. ve Sorg, H. (2012). "Wound Repair and Regeneration". *European Surgical Research*, 49(1), 35–43.
57. Phillipson, M. ve Kubes, P. (2019). "The Healing Power of Neutrophils". *Trends in Immunology*, 40(7), 635–47.
58. Olczyk, P., Mencner, Ł. ve Komosinska-Vassev, K. (2014). "The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing". *BioMed Research International*, 2014, 747584.
59. Tecchio, C. ve Cassatella, M.A. (2016). "Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity". *Seminars in Immunology*, 28(2), 119–28.

60. Eming, S.A., Hammerschmidt, M., Krieg, T. ve Roers, A. (2009). "Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration". *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 20(5), 517–27.
61. Beidler, S.K., Douillet, C.D., Berndt, D.F., Keagy, B.A., Rich, P.B. ve Marston, W.A. (2009). "Inflammatory cytokine levels in chronic venous insufficiency ulcer tissue before and after compression therapy". *Journal of Vascular Surgery*, 49(4), 1013–20.
62. Ng, M.F. (2010). "The role of mast cells in wound healing". *International Wound Journal*, 7(1), 55–61.
63. Zimmermann, C., Troeltzsch, D., Giménez-Rivera, V.A., Galli, S.J., Metz, M., Maurer, M. ve Siebenhaar, F. (2019). "Mast cells are critical for controlling the bacterial burden and the healing of infected wounds". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(41), 20500–4.
64. Ud-Din, S., Wilgus, T.A. ve Bayat, A. (2020). "Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research". *Frontiers in Immunology*, 11, 552205.
65. Koh, T.J., DiPietro, L.A. (2011). "Inflammation and wound healing: the role of the macrophage". *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 13, e23.
66. Hesketh, M., Sahin, K.B., West, Z.E. ve Murray, R.Z. (2017). "Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing". *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1545.
67. Sorg, H., Tilkorn, D.J., Hager, S., Hauser, J. ve Mirastschijski, U. (2017). "Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts". *European Surgical Research*, 58(1–2), 81–94.
68. Zhang, J.M. ve An, J. (2007). "Cytokines, inflammation, and pain". *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37.
69. Singer, A.J. ve Clark, R.A.F. (1999). "Cutaneous wound healing. Epstein FH, editör". *The New England Journal of Medicine*, 341(10), 738–46.
70. Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y. ve Longaker, M.T. (2008). "Wound repair and regeneration". *Nature*, 453, 314–21.
71. Monaco, J.A.L. ve Lawrence, W.T. (2003). "Acute wound healing an overview". *Clinics in Plastic Surgery*, 30(1), 1–12.
72. Gonzalez, A.C.D.O., Andrade, Z.D.A., Costa, T.F. ve Medrado, A.R.A.P. (2016). "Wound healing - A literature review". *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(5), 614–20.

73. Maquart, F.X. ve Monboisse, J.C. (2014). "Extracellular matrix and wound healing". *Pathologie Biologie*, 62(2), 91–5.
74. Wang, P.H., Huang, B.S., Horng, H.C., Yeh, C.C. ve Chen, Y.J. (2018). "Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(2), 94–101.
75. Kurek-Górecka, A., Komosinska-Vassev, K., Rzepecka-Stojko, A. ve Olczyk, P. (2020). "Bee Venom in Wound Healing". *Molecules*, 26(1), 148.
76. Rodriguez-Merchan, E.C. (2012). "Surgical wound healing in bleeding disorders". *Haemophilia*, 18(4), 487–90.
77. Discepoli, N., Vignoletti, F., Laino, L., De Sanctis, M., Muñoz, F. ve Sanz, M. (2013). "Early healing of the alveolar process after tooth extraction: an experimental study in the beagle dog". *Journal of Clinical Periodontology*, 40(6), 638–44.
78. Van Der Veer, W.M., Niessen, F.B., Ferreira, J.A., Zwiers, P.J., de Jong, E.H., Middelkoop, E. ve Molema, G. (2011). "Time course of the angiogenic response during normotrophic and hypertrophic scar formation in humans". *Wound Repair and Regeneration*, 19(3), 292–301.
79. Xue, M. ve Jackson, C.J. (2015). "Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring". *Advances in Wound Care*, 4(3), 119–36.
80. McCarty, S.M. ve Percival, S.L. (2013). "Proteases and Delayed Wound Healing". *Advances in Wound Care*, 2(8), 438–47.
81. Schultz, G.S. ve Wysocki, A. (2009). "Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing". *Wound Repair and Regeneration*, 17(2), 153–62.
82. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R. ve Agbaje, J.O. (2016). "Wound healing problems in the mouth". *Frontiers in Physiology*, 7, 507.
83. Broughton, G 2nd., Janis, J.E. ve Attinger, C.E. (2006). "Wound healing: An overview". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 Suppl), 1e-S–32e-S
84. Asai, E., Yamamoto, M., Ueda, K. ve Waguri, S. (2018). "Spatiotemporal alterations of autophagy marker LC3 in rat skin fibroblasts during wound healing process". *Fukushima Journal of Medical Science*, 64(1), 15–22.
85. Wathoni, N., Rusdiana, T., Nur Hasanah, A., Muhtadi, A., Pratiwi, E.D., Mahmudah, R., Mohammed, A.F.A., Okajima, M., Kaneko, T. ve Arima, H. (2019). "Sacran Hydrogel Film Containing Keratinocyte Growth Factor Accelerates Wound Healing by Stimulating

- Fibroblast Migration and Re-epithelization". Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 67(8), 849–54.
86. Greenhalgh, D.G. (1998). "The role of apoptosis in wound healing". The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 30(9), 1019–30.
87. Menke, N.B., Ward, K.R., Witten, T.M., Bonchev, D.G. ve Diegelmann, R.F. (2007). "Impaired wound healing". Clinics in Dermatology, 25(1), 19–25.
88. Stadelmann, W.K., Digenis, A.G. ve Tobin, G.R. (1998). "Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds". The American Journal of Surgery, 176(2A Suppl), 26S–38S.
89. Eming, S.A., Krieg, T. ve Davidson, J.M. (2007). "Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms". Journal of Investigative Dermatology, 127(3), 514–25.
90. Altıparmak, M. (2012). Diabetik Ratlarda Kantaronun Deri Yarası Üzerine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi.
91. Bishop, A. (2008). "Role of oxygen in wound healing". Journal of Wound Care, 17(9), 399–402.
92. Rodriguez, P.G., Felix, F.N., Woodley, D.T. ve Shim, E.K. (2008). "The Role of Oxygen in Wound Healing: A Review of the Literature". Dermatologic Surgery, 34(9), 1159–69.
93. Fitzpatrick, E., Holland, O.J. ve Vanderlelie, J.J. (2018). "Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review". International Wound Journal, 15(4), 633–44.
94. Edwards, R. ve Harding, K.G. (2004). "Bacteria and wound healing". Current Opinion in Infectious Diseases, 17(2), 91–6.
95. Karukonda, S.R., Flynn, T.C., Boh, E.E., McBurney, E.I., Russo, G.G. ve Millikan, L.E. (2000). "The effects of drugs on wound healing: part 1". International Journal of Dermatology, 39(4), 250–7.
96. Şenol, M. (1995). "Yara iyileşmesi". Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 5, 49–53.
97. Deodhar, A. ve Rana, R. (1997). "Surgical physiology of wound healing: a review". Journal of Postgraduate Medicine, 43(2), 52–6.
98. Dryden, S.V., Shoemaker, W.G. ve Kim, J.H. (2013). "Wound management and nutrition for optimal wound healing". Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 21(1), 37–47.

99. Swift, M.E., Burns, A.L., Gray, K.L. ve DiPietro, L.A. (2001). "Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury". *Journal of Investigative Dermatology*, 117(5), 1027–35.
100. Hardman, M.J. ve Ashcroft, G.S. (2008). "Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly". *Genome Biology*, 9(5), 1–17.
101. Loots, M.A.M., Lamme, E.N., Zeegelaar, J., Mekkes, J.R., Bos, J.D. ve Middelkoop, E. (1998). "Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds". *Journal of Investigative Dermatology*, 111(5), 850–7.
102. Sibbald, R.G. ve Woo, K.Y. (2008). "The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes". *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 24(Suppl 1), S25–30.
103. Franz, M.G., Steed, D.L. ve Robson, M.C. (2007). "Optimizing Healing of the Acute Wound by Minimizing Complications". *Current Problems in Surgery*, 44(11), 691–763.
104. Wilson, J.A. ve Clark, J.J. (2004). "Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Advances in Skin Wound Care*, 17(8), 426–35.
105. Anaya, D.A. ve Dellinger, E.P. (2006). "The obese surgical patient: a susceptible host for infection". *Surgical Infections (Larchmt)*, 7(5), 473–80.
106. Chan, L.K.W., Withey, S. ve Butler, P.E.M. (2006). "Smoking and wound healing problems in reduction mammoplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified?". *Annals of Plastic Surgery*, 56(2), 111–5.
107. Ahn, C., Mulligan, P. ve Salcido, R. "Sal." (2008). "Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences". *Advances in Skin and Wound Care*, 21(5), 227–36.
108. Arnold, M. ve Barbul, A. (2006). "Nutrition and wound healing". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 Suppl), 42S-58S.
109. Campos, A.C.L., Groth, A.K. ve Branco, A.B. (2008). "Assessment and nutritional aspects of wound healing". *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 11(3), 281–8.
110. De Mendonça, R.J. ve Coutinho-Netto, J. (2009). "Cellular aspects of wound healing". *Anais Brasileiros Dermatologia*, 84(3), 257–62.
111. Dinh, T., Braunagel, S. ve Rosenblum, B.I. (2015). "Growth Factors in Wound Healing: The Present and the Future?". *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 32(1), 109–19.

112. Demidova-Rice, T.N., Hamblin, M.R. ve Herman, I.M. (2012). "Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery". *Advances in Skin and Wound Care*, 25(8), 349-70.
113. Roubelakis, M.G., Trohatou, O., Roubelakis, A., Mili, E., Kalaitzopoulos, I., Papazoglou, G., Pappa, K.I. ve Anagnou, N.P. (2014). "Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process". *Stem Cell Reviews and Reports*, 10(3), 417–28.
114. Cross, K.J. ve Mustoe, T.A. (2003). "Growth factors in wound healing". *Surgical Clinics of North America*, 83(3), 531–45.
115. Sprague, A.H. ve Khalil, R.A. (2009). "Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease". *Biochemical Pharmacology*, 78(6), 539–52.
116. Boshtam, M., Asgary, S., Kouhpayeh, S., Shariati, L. ve Khanahmad, H. (2017). "Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review". *Inflammation*, 40(1), 340–9.
117. Monastero, R.N. ve Pentyala, S. (2017). "Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels". *International Journal of Inflammation*, 2017, 4309485.
118. Frykberg, R.G. ve Banks, J. (2015). "Challenges in the treatment of chronic wounds". *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, 4(9), 560–82.
119. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M.S., Brem, H. ve Tomic-Canic, M. (2008). "Growth factors and cytokines in wound healing". *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601.
120. Girdler, N.M., McGurk, M., Aqual, S. ve Prince, M. (1995). "The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A phase I clinical trial". *American Journal of Clinical Oncology*, 18(5), 403–6.
121. Malcherek, P., Schultz, G., Wingren, U. ve Franzén, L. (1994). "Formation of healing tissue and angiogenesis in repair of connective tissue stimulated by epidermal growth factor". *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 28(1), 1–7.
122. Werner, S. ve Grose, R. (2003). "Regulation of wound healing by growth factors and cytokines". *Physiological Reviews*, 83(3), 835–70.

123. Xie, J., Bian, H., Qi, S., Xu, Y., Tang, J., Li, T. ve Liu, X. (2008). "Effects of basic fibroblast growth factor on the expression of extracellular matrix and matrix metalloproteinase-1 in wound healing". *Clinical and Experimental Dermatology*, 33(2), 176–82.
124. Enoch, S., Grey, J.E. ve Harding, K.G. (2006). "Recent advances and emerging treatments". *The BMJ*, 332(7547), 962–5.
125. Kiritsy, C.P. ve Lynch, S.E. (1993). "Role of growth factors in cutaneous wound healing: a review". *Critical Reviews Oral Biology & Medicine*, 4(5), 729–60.
126. Papanas, N. ve Maltezos, E. (2007). "Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises?". *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 6(1), 37–53.
127. Heldin, C.H. ve Westermark, B. (1999). "Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor". *Physiological Reviews*, 79(4), 1283–316.
128. Gartner, M.H., Benson, J.D. ve Caldwell, M.D. (1992). "Insulin-like growth factors I and II expression in the healing wound". *Journal of Surgical Research*, 52(4), 389–94.
129. Haase, I., Evans, R., Pofahl, R. ve Watt, F.M. (2003). "Regulation of keratinocyte shape, migration and wound epithelialization by IGF-1- and EGF-dependent signalling pathways". *Journal of Cell Science*, 116(15), 3227–38.
130. Zielins, E.R., Atashroo, D.A., Maan, Z.N., Duscher, D., Walmsley, G.G., Hu, M., Senarath-Yapa, K., McArdle, A., Tevlin, R., Wearda, T., Paik, K.J., Duldulao, C., Hong, W.X., Gurtner, G.C. ve Longaker, M.T. (2014). "Wound healing: an update". *Regenerative Medicine*, 9(6), 817–30.
131. Wietecha, M.S. ve DiPietro, L.A. (2013). "Therapeutic Approaches to the Regulation of Wound Angiogenesis". *Advances in Wound Care*, 2(3), 81–6.
132. Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S. ve Poltorak, Z. (1999). "Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors". *The FASEB Journal*, 13(1), 9–22.
133. Ong, H.T. ve Dilley, R.J. (2018). "Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing". *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 44, 69–79.
134. Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M.S., Ehrlich, H.P. ve Brem, H. (2009). "The role of vascular endothelial growth factor in wound healing". *Journal of Surgical Research*, 153(2), 347–58.

135. Braund, R., Hook, S.M., Greenhill, N. ve Medlicott, N.J. (2010). "Distribution of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) within model excisional wounds following topical application". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(2), 193–200.
136. Chen, J.D., Lapiere, J.C., Sauder, D.N., Peavey, C. ve Woodley, D.T. (1995). "Interleukin-1 alpha stimulates keratinocyte migration through an epidermal growth factor/transforming growth factor-alpha-independent pathway". *Journal of Investigative Dermatology*. 1995, 104(5), 729–33.
137. Yıldız, Ş., Ay, H., Pehlivan, Ö., Mahiroğulları, M., Kuşkucu, M. ve Akmaz, İ. (2004). "KRONİK OSTEOMYELIT OLGULARINDA HBO TEDAVİSİ". *Gülhane Tıp Dergisi*, 46(3), 189–93.
138. İşçimen, A. ve Küçüktaş, M. (2008). "Wound Healing and Hyperbaric Oxygen Treatment". *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*, 2(3), 82301.
139. Degli Agosti, I., Ginelli, E., Mazzacane, B., Peroni, G., Bianco, S., Guerriero, F., Ricevuti, G., Perna, S. ve Rondanelli, M. (2016). "Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound". *Case Reports in Medicine*, 2016, 9528572.
140. Soares, C.D., Morais, T.M.L., Araújo, R.M.F.G., Meyer, P.F., Oliveira, E.A.F., Silva, R.M.V., Carreiro, E.M., Carreiro, E.P., Bellico, V.G., Mariz, B.A.L.A. ve Jorge-Junior, J. (2019). "Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats". *Growth Factors*, 37(1–2), 95–103.
141. Lins, R.D.A.U., Dantas, E.M., Lucena, K.C.R., Catão, M.H.C.V., Granville-Garcia, A.F. ve Carvalho Neto, L.G. (2010). "Biostimulation effects of low-power laser in the repair process". *Anais Brasileiros Dermatologia*, 85(6), 849–55.
142. Uzun, E. (2013). *Diyabetik Ratlarda Topikal Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Uygulamasının Yara Dokusundaki Oksidatif Olaylar Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.*
143. Steenfos, H.H. (1994). "Growth factors and wound healing". *Scandinavian Journal of Plastic Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 28(2), 95–105.
144. Shivananda Nayak, B., Dan Ramdath, D., Marshall, J.R., Isitor, G., Xue, S. ve Shi, J. (2011). "Wound-healing Properties of the Oils of *Vitis vinifera* and *Vaccinium macrocarpon*". *Phytotherapy Research*, 25(8), 1201–8.

145. Kahraman, H., Ceyhan, Ö. ve Taşçı, S. (2021). “Cerrahi Yara İyileşmesinde Bitkisel Ürünlerin Kullanımı”. *Yaşam Boyu Hemşirelik Dergisi*, 2(2), 74-86.
146. Altan, A., Damlar, İ., Hamdi Aras, M. ve Alpaslan, C. (2015). “Sarı Kantaronun (*Hypericum Perforatum*) Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi”. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24(4), 578-591.
147. Nguyen, T.H.P., Kumar, V.B., Ponnusamy, V.K., Mai, T.T.T., Nhat, P.T., Brindhadevi, K. ve Pugazhendhi, A. (2021). “Phytochemicals intended for anticancer effects at preclinical levels to clinical practice: Assessment of formulations at nanoscale for non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy”. *Process Biochemistry*, 104, 55–75.
148. Tilaoui, M., Ait Mouse, H. ve Ziad, A. (2021) “Update and New Insights on Future Cancer Drug Candidates From Plant-Based Alkaloids”. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 719694.
149. Wang, K., Feng, X., Chai, L., Cao, S. ve Qiu, F. (2017). “The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects”. *Drug Metabolism Reviews*, 49(2), 139–57.
150. Battu, S.K., Repka, M.A., Maddineni, S., Chittiboyina, A.G., Avery, M.A. ve Majumdar, S. (2010). “Physicochemical characterization of berberine chloride: a perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery”. *AAPS PharmSciTech*, 11(3), 1466–75.
151. Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., Wang, Y., Wang, Z., Si, S., Pan, H., Wang, S., Wu, J., Wang, Y., Li, Z., Liu, J. ve Jiang, J.D. (2004). “Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins”. *Nature Medicine*, 10(12), 1344–51.
152. Huang, Z.J., Zeng, Y., Lan, P., Sun, P.H. ve Chen, W.M. (2011). “Advances in structural modifications and biological activities of berberine: an active compound in traditional Chinese medicine”. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(13), 1122–9.
153. Eissa, L.A., Kenawy, H.I., El-Karef, A., Elsherbiny, N.M. ve El-Mihi, K.A. (2018). “Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats”. *Chemico-Biological Interactions*, 294, 91–100.
154. Ye, M., Fu, S., Pi, R. ve He, F. (2009). “Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research”. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(7), 831–7.

155. Arayne, M.S., Sultana, N. ve Bahadur, S.S. (2007). "The berberis story: *Berberis vulgaris* in therapeutics". *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(1), 83–92.
156. Neag, M.A., Mocan, A., Echeverría J, Pop, R.M., Bocsan, C.I., Crişan, G. ve Buzoianu, A.D. (2018). "Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders". *Frontiers in Pharmacology*, 9.
157. Shivi, S., Navdeep, S., Kamya, G., Shammy, J. ve Jindal, S. (2020). "A Laconic Review on Extraction, Biological Activities of Herbal Formulations of Berberine: A Traditional Drug". *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 10(5), 345–57.
158. Allijn, I.E., Czarny, B.M.S., Wang, X., Chong, S.Y., Weiler, M., da Silva, A.E., Metselaar, J.M., Lam, C.S.P., Pastorin, G., de Kleijn, D.P.V., Storm, G., Wang, J.W. ve Schiffelers, R.M. (2017). "Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction". *Journal of Controlled Release*, 247, 127–33.
159. Imenshahidi, M. ve Hosseinzadeh, H. (2016). "Berberis Vulgaris and Berberine: An Update Review". *Phytotherapy Research*, 30(11), 1745–64.
160. Singh, A., Duggal, S., Kaur, N. ve Singh, J. (2010). "Berberine: alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities". *Journal of Natural Products (India)*, 3, 64–75.
161. Tan, X.S., Ma, J.Y., Feng, R., Ma, C., Chen, W.J., Sun, Y.P., Fu, J., Huang, M., He, C.Y., Shou, J.W., He, W.Y., Wang, Y. ve Jiang, J.D. (2013). "Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats". *PLoS One*, 8(10), e77969.
162. Feng, X., Wang, K., Cao, S., Ding, L. ve Qiu, F. (2021). "Pharmacokinetics and Excretion of Berberine and Its Nine Metabolites in Rats". *Frontiers in Pharmacology*, 11, 594852.
163. Sahibzada, M.U.K., Zahoor, M., Sadiq, A., ur Rehman, F., Al-Mohaimed, A.M., Shahid, M., Naz, S. ve Ullah, R. (2021). "Bioavailability and hepatoprotection enhancement of berberine and its nanoparticles prepared by liquid antisolvent method". *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 327–32.
164. Wang, X., Wang, R., Xing, D., Su, H., Ma, C., Ding, Y. ve Du, L. (2005). "Kinetic difference of berberine between hippocampus and plasma in rat after intravenous administration of *Coptidis rhizoma* extract". *Life Sciences*, 77(24), 3058–67.

165. Thomas, A., Kamble, S., Deshkar, S., Kothapalli, L. ve Chitlange, S. (2021). "Bioavailability of berberine: challenges and solutions". *İstanbul Journal of Pharmacy*, 51(1), 141–53.
166. Liu, Y.T., Hao, H.P., Xie, H.G., Lai, L., Wang, Q., Liu, C.X. ve Wang, G.J. (2010). "Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats". *Drug Metabolism & Disposition*, 38(10), 1779–84.
167. Liu, C.S., Zheng, Y.R., Zhang, Y.F. ve Long, X.Y. (2016). "Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability". *Fitoterapia*, 109, 274–82.
168. Feng, X., Sureda, A., Jafari, S., Memariani, Z., Tewari, D., Annunziata, G., Barrea, L., Hassan, S.T.S., Šmejkal, K., Malaník, M., Sychrova, A., Barreca, D., Ziberna, L., Mahomoodally, M.F., Zengin, G., Xu, S., Nabavi, S.M. ve Shen, A.Z. (2019). "Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics". *Theranostics*, 9(7), 1923–51.
169. Cao, S., Zhou, Y., Xu, P., Wang, Y., Yan, J., Bin, W., Qiu, F. ve Kang, N. (2013). "Berberine metabolites exhibit triglyceride-lowering effects via activation of AMP-activated protein kinase in Hep G2 cells". *Journal of Ethnopharmacology*, 149(2), 576–82.
170. Zhou, S. ve Tong, R. (2016). "A General, Concise Strategy that Enables Collective Total Syntheses of over 50 Protoberberine and Five Aporphoeadane Alkaloids within Four to Eight Steps". *Chemistry*, 22(21), 7084–9.
171. Ma, J.Y., Feng, R., Tan, X.S., Ma, C., Shou, J.W., Fu, J., Huang, M., He, C.Y., Chen, S.N., Zhao, Z.X., He, W.Y., Wang, Y. ve Jiang, J.D. (2013). "Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(11), 4181–92.
172. Habtemariam, S. (2020). "Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link". *Pharmacological Research*, 155, 104722.
173. Sharma, A., Sharma, R., Kumar, D. ve Padwad, Y. (2020). "Berberis lycium Royle fruit extract mitigates oxi-inflammatory stress by suppressing NF-κB/MAPK signalling cascade in activated macrophages and Treg proliferation in splenic lymphocytes". *Inflammopharmacology*, 28(4), 1053–72.
174. Li, Z., Zheng, J., Zhang, N. ve Li, C. (2016). "Berberine improves airway inflammation and inhibits NF-κB signaling pathway in an ovalbumin-induced rat model of asthma". *Journal of Asthma*, 53(10), 999–1005.

175. Lu, D.Y., Tang, C.H., Chen, Y.H. ve Wei, I.H. (2010). "Berberine suppresses neuroinflammatory responses through AMP-activated protein kinase activation in BV-2 microglia". *Journal of Cellular Biochemistry*, 110(3), 697–705.
176. Kang, B.Y., Chung, S.W., Cho, D. ve Kim, T.S. (2002). "Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in the induction of interleukin-12 p40 production in mouse macrophages by berberine, a benzodioxoloquinolizine alkaloid". *Biochemical Pharmacology*, 63(10), 1901–10.
177. Yin, J., Ye, J. ve Jia, W. (2012). "Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment". *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(4), 327–34.
178. González-Sánchez, J.L. ve Serrano-Ríos, M. (2007). "Molecular basis of insulin action". *Drug News & Perspectives*, 20(8), 527–31.
179. Zhang, H., Wei, J., Xue, R., Wu, J.D., Zhao, W., Wang, Z.Z., Wang, S.K., Zhou, Z.X., Song, D.Q., Wang, Y.M., Pan, H.N., Kong, W.J. ve Jiang, J.D. (2010). "Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression". *Metabolism*, 59(2), 285–92.
180. Kong, W.J., Zhang, H., Song, D.Q., Xue, R., Zhao, W., Wei, J., Wang, Y.M., Shan, N., Zhou, Z.X., Yang, P., You, X.F., Li, Z.R., Si, S.Y., Zhao, L.X., Pan, H.N. ve Jiang, J.D. (2009). "Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression". *Metabolism*, 58(1), 109–19.
181. Geng, F.H., Li, G.H., Zhang, X., Zhang, P., Dong, M.Q., Zhao, Z.J., Zhang, Y., Dong, L. ve Gao, F. (2016). "Berberine improves mesenteric artery insulin sensitivity through up-regulating insulin receptor-mediated signalling in diabetic rats". *British Journal of Pharmacology*, 173(10), 1569–79.
182. Shen, N., Huan, Y. ve Shen, Z.F. (2012). "Berberine inhibits mouse insulin gene promoter through activation of AMP activated protein kinase and may exert beneficial effect on pancreatic β -cell". *European Journal of Pharmacology*, 694(1–3), 120–6.
183. Yu, Y., Liu, L., Wang, X., Liu, X., Liu, X., Xie, L. ve Wang, G. (2010). "Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: in vivo and in vitro studies". *Biochemical Pharmacology*, 79(7), 1000–6.
184. Kim, S.H., Shin, E.J., Kim, E.D., Bayaraa, T., Frost, S.C. ve Hyun, C.K. (2007). "Berberine activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes". *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(11), 2120–5.

185. Liu, C., Wang, Z., Song, Y., Wu, D., Zheng, X., Li, P., Jin, J., Xu, N. ve Li, L. (2015). "Effects of berberine on amelioration of hyperglycemia and oxidative stress in high glucose and high fat diet-induced diabetic hamsters in vivo". *BioMed Research International*, 2015, 313808.
186. Zhang, B., Pan, Y., Xu, L., Tang, D., Dorfman, R.G., Zhou, Q., Yin, Y., Li, Y., Zhou, L., Zhao, S., Zou, X., Wang, L. ve Zhang, M. (2018). "Berberine promotes glucose uptake and inhibits gluconeogenesis by inhibiting deacetylase SIRT3". *Endocrine*, 62(3), 576–87.
187. Jiang, S.J., Dong, H., Li, J.B., Xu L.J., Zou, X., Wang, K.F., Lu, F.E. ve Yi, P. (2015). "Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats". *World Journal of Gastroenterology*, 21(25), 7777–85.
188. Yokozawa, T., Ishida, A., Cho, E.J., Kim, H.Y., Kashiwada, Y. ve Ikeshiro, Y. (2004). "Coptidis Rhizoma: protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(4), 547–56.
189. Thirupurasundari, C.J., Padmini, R. ve Devaraj, S.N. (2009). "Effect of berberine on the antioxidant status, ultrastructural modifications and protein bound carbohydrates in azoxymethane-induced colon cancer in rats". *Chemico-Biological Interactions*, 177(3), 190–5.
190. Wang, X., Xing, D., Wang, W., Su, H., Tao, J. ve Du, L. (2005). "Pharmacokinetics of berberine in rat thalamus after intravenous administration of Coptidis rhizoma extract". *The American Journal of Chinese Medicine*, 33(6), 935–43.
191. Zhu, F. ve Qian, C. (2006). "Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease". *BMC Neuroscience*, 7, 78.
192. Gao, L., He, D., Liu, J., Yan, W., Gao, S. ve Wang, L. (2011). "Berberine and itraconazole are not synergistic in vitro against *Aspergillus fumigatus* isolated from clinical patients". *Molecules*, 16(11), 9218–33.
193. Bahar, M., Deng, Y., Zhu, X., He, S., Pandharkar, T., Drew, M.E., Navarro-Vázquez A., Anklin, C., Gil, R.R., Doskotch, R.W., Werbovetz, K.A. ve Kinghorn, A.D. (2011). "Potent antiprotozoal activity of a novel semi-synthetic berberine derivative". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(9), 2606–10.

194. Dong, S.F., Hong, Y., Liu, M., Hao, Y.Z., Yu, H.S., Liu, Y. ve Sun, J.N. (2011). "Berberine attenuates cardiac dysfunction in hyperglycemic and hypercholesterolemic rats". *European Journal of Pharmacology*, 660(2–3), 368–74.
195. Fan, X., Wang, J., Hou, J., Lin, C., Bensoussan, A., Chang, D., Liu, J. ve Wang, B. (2015). "Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway". *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 1–11.
196. Majidzadeh, H., Araj-Khodaei, M., Ghaffari, M., Torbati, M., Ezzati Nazhad Dolatabadi, J. ve Hamblin, M.R. (2020). "Nano-based delivery systems for berberine: A modern anti-cancer herbal medicine". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 194, 111188.
197. Li, Y., Ren, G., Wang, Y.X., Kong, W.J., Yang, P., Wang, Y.M., Li, Y.H., Yi, H., Li, Z.R., Song, D.Q. ve Jiang, J.D. "Bioactivities of berberine metabolites after transformation through CYP450 isoenzymes". *Journal of Translational Medicine*, 9, 62.
198. Kheir, M.M., Wang, Y., Hua, L., Hu, J., Li, L., Lei, F. ve Du, L. (2010). "Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice". *Food and Chemical Toxicology*, 48(4), 1105–10.
199. Yin, J., Xing, H. ve Ye, J. (2008). "Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus". *Metabolism*, 57(5), 712–7.
200. Oda, Y., Kagami, H. ve Ueda, M. (2004). "Accelerating Effects of Basic Fibroblast Growth Factor on Wound Healing of Rat Palatal Mucosa". *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(1), 73–80.
201. Gökalp Özkorkmaz, E. ve Özay, Y. (2009). "Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler". *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2), 63–7.
202. Sançar, B., Canbulat, Ş. ve Erkal İlhan, S. (2017). "Yara bakımında kullanılan bitkisel yöntemler ve hemşirelik". *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Nursing-Special Topics*, 3(2), 116–24.
203. Berk, D. (2018). "Kemoterapi alan kanser hastalarında mukozit yönetimi". *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 28(3), 10–5.
204. Kok, L.D.S., Wong, Y.P., Wu, T.W., Chan, H.C., Kwok, T.T. ve Fung, K.P. (2000). "Morin hydrate: A potential antioxidant in minimizing the free-radicals-mediated damage to cardiovascular cells by anti-tumor drugs". *Life Sciences*, 67(1), 91–9.

205. Gu, L., Li, N., Li, Q., Zhang, Q., Wang, C., Zhu, W. ve Li, J. (2009). "The effect of berberine in vitro on tight junctions in human Caco-2 intestinal epithelial cells". *Fitoterapia*, 80(4), 241–8.
206. Li, G.X., Wang, X.M., Jiang, T., Gong, J.F., Niu, L.Y. ve Li, N. (2015). "Berberine Prevents Intestinal Mucosal Barrier Damage During Early Phase of Sepsis in Rat through the Toll-Like Receptors Signaling Pathway". *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 19(1), 1–7.
207. Gu, L., Li, N., Gong, J., Li, Q., Zhu, W. ve Li, J. (2011). "Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia". *The Journal of Infectious Diseases*, 203(11), 1602–12.
208. Yu, W., Sheng, M., Xu, R., Yu, J., Cui, K., Tong, J., Shi, L., Ren, H. ve Du, H. (2013). "Berberine protects human renal proximal tubular cells from hypoxia/reoxygenation injury via inhibiting endoplasmic reticulum and mitochondrial stress pathways". *Journal of Translational Medicine*, 11, 24.
209. İrer, S.V. ve Alper, G. (2004). "Deneyisel Diyabet Modelleri". *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2(3), 127–36.
210. Carew, J.F., Ward, R.F., LaBruna, A., Torzilli, P.A. ve Schley, W.S. (1998). "Effects of Scalpel, Electrocautery, and CO2 and KTP Lasers on Wound Healing in Rat Tongues". *Laryngoscope*, 108(3), 373–80.
211. Chinpairoj, S., Feldman, M.D., Saunders, J.C. ve Thaler, E.R. (2001). "A Comparison of Monopolar Electrosurgery to a New Multipolar Electrosurgical System in a Rat Model". *Laryngoscope*, 111(2), 213–7.
212. Dönmez Y.Z. (2019). "Ratlarda Oluşturulan Mukozal Defektlerde Lokal Hümk Asit Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi". *Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi*. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi.
213. D'Arcangelo, C., Di Nardo Di Maio, F., Prosperi, G.D., Conte, E., Baldi, M. ve Caputi, S. (2007). "A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: a comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results". *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103(6), 764–73.

214. Firat, E.T., Dağ, A., Günay, A., Kaya, B., Karadede, M.I., Ersöz Kanay, B., Ketani, A., Evliyaoğlu, O. ve Uysal, E. (2014). “The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats”. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(2), 103–110.
215. Medrado, A.R.A.P., Pugliese, L.S., Reis, S.R.A. ve Andrade, Z.A. (2003). “Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts”. *Lasers in Surgery and Medicine*, 32(3), 239–44.
216. Camacho-Alonso, F., López-Jornet, P. ve Bermejo-Fenoll, A. (2005). “Effects of scalpel (with and without tissue adhesive) and cryosurgery on wound healing in rat tongues”. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 100(3), e58-63.
217. Honmura, A., Yanase, M., Obata, J. ve Haruki, E. (1992). “Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats”. *Lasers in Surgery and Medicine*, 12(4), 441–9.
218. Fahimipour, F., Mahdian, M., Houshmand, B., Asnaashari, M., Sadrabadi, A.N., Farashah, S.E.N., Mousavifard, S.M. ve Khojasteh, A. (2013). “The effect of He-Ne and Ga-Al-As laser light on the healing of hard palate mucosa of mice”. *Lasers in Medical Science*, 28(1), 93–100.
219. Zhu, T., Park, H.C., Son, K.M. ve Yang, H.C. (2015). “Effects of dimethyloxallylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model”. *BMC Oral Health*, 15, 60.
220. Çalışır, M., Akpınar, A., Talmaç, A.C., Lektetur Alpan, A. ve Göze, Ö.F. (2018). “Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate”. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1783513.
221. Mariano, R.C., Oliveira, M.R., Silva, L.C., Ferreira, S., Garcia Júnior, I.R. ve De Carvalho Silva, A. (2015). “Effect of topical application of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: a clinical and histomorphometric study”. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(5), 505–13.
222. Kozlovsky, A., Artzi, Z., Hirshberg, A., Israeli-Tobias, C. ve Reich, L. (2007). “Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats”. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(2), 164–71.

223. Maeda, T., Masaki, C., Kanao, M., Kondo, Y., Ohta, A., Nakamoto, T. ve Hosokawa, R. (2013). "Low-intensity pulsed ultrasound enhances palatal mucosa wound healing in rats". *Journal of Prosthodontic Research*, 57(2), 93–8.
224. Kim, Y.J., Carvalho, F.C., Souza, J.A.C., Gonçalves, P.C.G., Nogueira, A.V.B., Spolidório, L.C., Roque-Barreira, M.C. ve Cirelli, J.A. (2013). "Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production". *Wound Repair and Regeneration*, 21(3), 456–63.
225. Suragimath, G., Krishnaprasad, K.R., Moogla, S., Sridhara, S.U. ve Raju, S. (2010). "Effect of carbonated drink on excisional palatal wound healing: a study on Wistar rats". *Indian Journal of Dental Research*, 21(3), 330–3.
226. Han, Y., Xiang, Y., Shi, Y., Tang, X., Pan, L., Gao, J., Bi, R. ve Lai, X. (2021). "Pharmacokinetics and Pharmacological Activities of Berberine in Diabetes Mellitus Treatment". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 9987097.
227. Lewis, K.D. ve Falk, M. (2022). "Toxicological assessment of dihydroberberine". *Food and Chemical Toxicology*, 168, 113301.
228. Yu, Z.C., Cen, Y.X., Wu, B.H., Wei, C., Xiong, F., Li, D.F., Liu, T.T., Luo, M.H., Guo, L.L., Li, Y.X., Wang, L.S., Wang, J.Y. ve Yao, J. (2019). "Berberine prevents stress-induced gut inflammation and visceral hypersensitivity and reduces intestinal motility in rats". *World Journal of Gastroenterology*, 25(29), 3956–71.
229. Chen, W., Miao, Y.Q., Fan, D.J., Yang, S.S., Lin, X., Meng, L.K. ve Tang, X. (2011). "Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats". *AAPS PharmSciTech*, 12(2), 705–11.
230. Liu, Y., Hao, H., Xie, H., Lv, H., Liu, C. ve Wang, G. (2009). "Oxidative demethylenation and subsequent glucuronidation are the major metabolic pathways of berberine in rats". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(11), 4391–401.
231. Atiba, A., Nishimura, M., Kakinuma, S., Hiraoka, T., Goryo, M., Shimada, Y., Ueno, H. ve Uzuka, Y. (2011). "Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating transforming growth factor- β and fibroblast growth factor production". *The American Journal of Surgery*, 201(6), 809–18.
232. Dorai, A.A. (2012). "Wound care with traditional, complementary and alternative medicine". *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 418–24.

233. Shah, A. ve Amini-Nik, S. (2017). "The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing". *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 1068.
234. Liu, J.H., Hsieh, C.H., Liu, C.Y., Chang, C.W., Chen, Y.J. ve Tsai, T.H. (2021). "Anti-inflammatory effects of Radix Aucklandiae herbal preparation ameliorate intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice". *Journal of Ethnopharmacology*, 271, 113912.
235. Zhu, Z., Xueying, L., Chunlin, L., Wen, X., Rongrong, Z., Jing, H., Meilan, J., Yuwei, X. ve Zili, W. (2020). "Effect of berberine on LPS-induced expression of NF- κ B/MAPK signalling pathway and related inflammatory cytokines in porcine intestinal epithelial cells". *Innate Immunity*, 26(7), 627–34.
236. Hu, Y., Hu, Y., Chen, X., Duan, H. ve Mu, X. (2009). "Chinese herbal medicinal ingredients inhibit secretion of IL-6, IL-8, E-selectin and TXB2 in LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells". *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 31(4), 550–5.
237. Pahl, H.L. (1999). "Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors". *Oncogene*, 18(49), 6853–66.
238. Detmer, K., Wang, Z., Warejcka, D., Leeper-Woodford, S.K. ve Newman, W.H. (2001). "Endotoxin stimulated cytokine production in rat vascular smooth muscle cells". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 281(2), H661–8.
239. Vardam, T.D., Zhou, L., Appenheimer, M.M., Chen, Q., Wang, W.C., Baumann, H. ve Evans, S.S. (2007). "Regulation of a lymphocyte-endothelial-IL-6 trans-signaling axis by fever-range thermal stress: hot spot of immune surveillance". *Cytokine*, 39(1), 84–96.
240. Duan, H., Zhang, Y., Xu, J., Qiao, J., Suo, Z., Hu, G. ve Mu, X. (2006). "Effect of anemonin on NO, ET-1 and ICAM-1 production in rat intestinal microvascular endothelial cells". *Journal of Ethnopharmacology*, 104(3), 362–6.
241. Jeong, H.W., Hsu, K.C., Lee, J.W., Ham, M., Huh, J.Y., Shin, H.J., Kim, W.S. ve Kim, J.B. (2009). "Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages". *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(4), 955–64.
242. Chandirasegaran, G., Elanchezhian, C., Ghosh, K. ve Sethupathy, S. (2017). "Berberine chloride ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of Streptozotocin induced diabetic rats". *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 175–85.

243. Ma, X., Chen, Z., Wang, L., Wang, G., Wang, Z., Dong, X.B., Wen, B. ve Zhang, Z. (2018). "The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine". *Frontiers in Pharmacology*, 9, 782.
244. Liu, L., Xing, R., Xue, J., Fan, J., Zou, J., Song, X., Jia, R., Zou, Y., Li, L., Zhou, X., Lv, C., Wan, H., Zhao, X. ve Yin, Z. (2023). "Low molecular weight fucoidan modified nanoliposomes for the targeted delivery of the anti-inflammation natural product berberine". *International Journal of Pharmaceutics*, 642, 123102.
245. Peng, Y., Sun, L., Guo, W., Liu, Z., Wang, T., Zou, T., Zhou, J., Yang, X. ve Fan, X. (2023). "Berberine protects cyclophosphamide and busulfan-induced premature ovarian insufficiency in mouse model". *Journal of Pharmacological Sciences*, 153(1), 46–54.
246. Xu, L., Zhang, Y., Xue, X., Liu, J., Li, Z.S., Yang, G.Y., Song, Y., Pan, Y., Ma, Y., Hu, S., Wen, A., Jia, Y., Rodriguez, L.M., Tull, M.B., Benante, K., Khan, S.A., Cao, Y., Jovanovic, B., Richmond, E., Umar, A., Bergan, R. ve Wu, K. (2020). "A phase I trial of berberine in Chinese with ulcerative colitis". *Cancer Prevention Research*, 13(1), 117–26.
247. Goldman, R. (2004). "Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future". *Advances in Skin & Wound Care*, 17(1), 24–35.
248. Diegelmann, R.F. ve Evans, M.C. (2004). "Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing". *Frontiers in Bioscience*, 9, 283–9.
249. Mombeini, M.A., Kalantar, H., Sadeghi, E., Goudarzi, M., Khalili, H. ve Kalantar, M. (2022). "Protective effects of berberine as a natural antioxidant and anti-inflammatory agent against nephrotoxicity induced by cyclophosphamide in mice". *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(2), 187–94.
250. Ozturk, M., Chia, J.E., Hazra, R., Saqib, M., Maine, R.A., Guler, R., Suzuki, H., Mishra, B.B., Brombacher, F. ve Parihar, S.P. (2021). "Evaluation of Berberine as an Adjunct to TB Treatment". *Frontiers in Immunology*, 12, 656419.
251. Shirwaikar, A., Shirwaikar, A., Rajendran, K. ve Punitha, I.S.R. (2006). "In vitro antioxidant studies on the benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine". *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(9), 1906–10.
252. Zhu, X., Guo, X., Mao, G., Gao, Z., Wang, H., He, Q. ve Li, D. (2013). "Hepatoprotection of berberine against hydrogen peroxide-induced apoptosis by upregulation of Sirtuin 1". *Phytotherapy Research*, 27(3), 417–21.

253. Nagy, J.A., Dvorak, A.M. ve Dvorak, H.F. (2007). “VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis”. *Annual Review of Pathology*, 2, 251–75.
254. Senger, D.R., Claffey, K.P., Benes, J.E., Perruzzi, C.A., Sergiou, A.P. ve Detmar, M. (1997). “Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ integrins”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(25), 13612–7.
255. Carmeliet, P. ve Jain, R.K. (2000). “Angiogenesis in cancer and other diseases”. *Nature*, 407(6801), 249–57.
256. Panda, D.S., Eid, H.M., Elkomy, M.H., Khames, A., Hassan, R.M., Abo, El-Ela, F.I. ve Yassin, H.A. (2021). “Berberine Encapsulated Lecithin-Chitosan Nanoparticles as Innovative Wound Healing Agent in Type II Diabetes”. *Pharmaceutics*, 13(8), 1197.
257. Li, S., Wang, Y., Wang, S., Xie, J., Fu, T. ve Li, S. (2023). “In situ gelling hydrogel loaded with berberine liposome for the treatment of biofilm-infected wounds”. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1189010.
258. Samadian, H., Zamiri, S., Ehterami, A., Farzamfar, S., Vaez, A., Khastar, H., Alam, M., Ai, A., Derakhshankhah, H., Allahyari, Z., Goodarzi, A. ve Salehi, M. (2020). “Electrospun cellulose acetate/gelatin nanofibrous wound dressing containing berberine for diabetic foot ulcer healing: in vitro and in vivo studies”. *Scientific Reports*, 10(1), 8312.
259. Guan, Y., Niu, H., Liu, Z., Dang, Y., Shen, J., Zayed, M., Ma, L. ve Guan, J. (2021). “Sustained oxygenation accelerates diabetic wound healing by promoting epithelialization and angiogenesis and decreasing inflammation”. *Science Advances*, 7(35), eabj0153.
260. Hu, J.J., Yu, X.Z., Zhang, S.Q., Zhang, Y.X., Chen, X.L., Long, Z.J., Hu, H.Z., Xie, D.H., Zhang, W.H., Chen, J.X. ve Zhang, Q. (2023). “Hydrogel with ROS scavenging effect encapsulates BR@Zn-BTB nanoparticles for accelerating diabetic mice wound healing via multimodal therapy”. *IScience*, 26(6), 106775.
261. Yue, B., Gao, R., Lv, C., Yu, Z., Wang, H., Geng, X., Wang, Z. ve Dou, W. (2021). “Berberine Improves Irinotecan-Induced Intestinal Mucositis Without Impairing the Anticorectal Cancer Efficacy of Irinotecan by Inhibiting Bacterial β -glucuronidase”. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 774560.
262. Zhu, J.R., Lu, H.D., Guo, C., Fang, W.R., Zhao, H.D., Zhou, J.S., Wang, F., Zhao, Y.L., Li, Y.M., Zhang, Y.D., Yang, C.Q. ve Sun, J.G. (2018). “Berberine attenuates ischemia-

reperfusion injury through inhibiting HMGB1 release and NF- κ B nuclear translocation”. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(11), 1706–15.

263. Del Gaudio, M.P., Kraus, S.I., Melzer, T.M., Bustos, P.S. ve Ortega, M.G. (2023). “Antinociceptive effect and identification of berberine alkaloid in *Berberis ruscifolia* extracts”. *Journal of Ethnopharmacology*, 305, 116066.

264. Huang, L., Zhang, X., Ma, X., Zhang, D., Li, D., Feng, J., Pan, X., Lü, J., Wang, X. ve Liu, X. (2018). “Berberine alleviates endothelial glycocalyx degradation and promotes glycocalyx restoration in LPS-induced ARDS”. *International Immunopharmacology*, 65, 96–107.

265. Chen, J., Jiang, Z., Liu, X., Wang, K., Fan, W., Chen, T., Li, Z. ve Lin, D. (2023). “Berberine promotes the viability of random skin flaps via the PI3K/Akt/eNOS signaling pathway”. *Phytotherapy Research*, 37(2), 424–37.

EKLER

EK-1. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

T.C. ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı				
Toplantı Tarihi	Oturum Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
30.09.2021	7	8	2021/037	Doç. Dr. Mahmut KOPARAL
“Ağız İçi Yara İyileşmesi Üzerine Berberin Kullanımının Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi” başlıklı araştırma projenizde 42 Adet Wistar Albino kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacıların da katkıda bulunacağı bildiren bu çalışmanın “Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” yönünden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. 1. Doç. Dr. Bilal EGE 2. Dr. Öğr. Üyesi Onur CEYLAN 3. Araş. Gör. Ümit SOLMAZ 4. Öğr. Gör. Miray EGE				
Prof. Dr. Mehmet Reşat ÖZERCAN Başkan				
Dr. Öğr. Üyesi Zümrüt DOĞAN Başkan Yardımcısı		Dr. Öğr. Üyesi Gülrü ESEN Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt DOĞUKAN Üye		Doç. Dr. Ali PARLAR Üye		
Öğr. Gör. Elif Merve Betül YANILMAZ Sorumlu Veteriner Hekim		Fatma ERGİN Üye		
Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR Üye		Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÖZKAYA Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Hasan AYDIN Üye		Orhan ÖZTÜRK Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi		
Dr. Öğr. Üyesi Sebile AZIRAK Üye		Bilal ZEMİN Sivil Üye		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı soyadı	Ümit SOLMAZ
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum yeri ve tarihi	
e-posta adresi	

Eğitim Bilgileri

Eğitim derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Uzmanlık tezi	Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2024
Yüksek lisans		
Lisans	Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017
Lise	Silvan Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

İş deneyimi, Yıl	Çalıştığı yer	Görev
2019-2024	Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Araştırma görevlisi
2017-2019		Diş hekimi