



**RATLARDA TOPIKAL SEVOFLURAN UYGULAMASININ PALATİNAL
MUKOZADAKİ SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülenay ÇOLAK

**UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

MART 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Gülenay ÇOLAK

24/03/2025

RATLARDA TOPIKAL SEVOFLURAN UYGULAMASININ PALATİNAL MUKOZADAKİ SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Gülenay ÇOLAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Mart 2025

ÖZET

Yara iyileşmesi, hasar gören dokunun bütünlüğünü ve fonksiyonunu yeniden kazandıran karmaşık, dinamik bir süreçtir. Serbest diş eti grefti, laterale kaydırılan flep, frenektomi, gingivektomi/gingivoplasti gibi periodontal cerrahi işlemler sonrası oluşan yaralar genellikle sekonder iyileşme ile kapanır. Ağız içinde meydana gelen bu yara alanları, hastanın konforunu, beslenmesini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle bu çalışmada, sevofluranın rat palatinal mukozasında yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin histopatolojik, immünohistokimyasal ve klinik olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. 30 adet Wistar Albino türü ratın palatal bölgesinden punch yardımıyla 4 mm çapında tam kalınlık doku çıkartılmıştır. Denekler kontrol, serum fizyolojik (SF) ve sevofluran olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır. Çalışma protokolünün ilk basamağında cerrahi işlem tüm gruplara uygulanmıştır. SF grubuna NaCl %0.9 solüsyonu, sevofluran grubuna ise her gün 1 ml/cm² likit sevofluran uygulanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir deneysel ilaç uygulanmamıştır. Her grupta 5. ve 14. günlerde sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen örnekler, ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak kolajen ve granülasyon doku miktarı, inflamasyon şiddeti, fibrozis ve fibroblast olgunlaşma düzeyi, anjiyogenez, epidermal rejenerasyon düzeyi ve yara ağız açıklığı seviyeleri; immünohistokimyasal olarak IL-17A, IL-22 ve pSTAT-3 değerleri; klinik olarak ise yara alanı yüzey ölçümleri ve iyileşme yüzdesi açısından değerlendirilmiştir. Araştırmada istatistiksel analiz normal dağılıma sahip ölçümler için varyans analizi ANOVA testi kullanılarak, normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için ise Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Sevofluran grubunda 5. günde anjiyogenez ve epidermal rejenerasyon düzeyinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilirken ($p<0,05$), 14. günde ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgularla uyumlu olarak 5. günde sevofluran grubunun yara ağız açıklığı değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). 5.günde sevofluran grubunun IL-17 değeri kontrol ve SF gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük; IL-22 ve pSTAT3 değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Klinik değerlendirmede 5. günde sevofluran grubunda, kontrol ve SF gruplarına göre yara alanları değeri anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna paralel olarak 5. günde sevofluran grubunun yara alanlarının iyileşme yüzdesi değeri diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Sevofluranın erken dönem sonuçlarında tespit ettiğimiz yüksek IL-22 seviyesinin ve buna paralel olarak gözlemlenen yüksek pSTAT3 seviyelerinin epidermal rejenerasyonu artırarak, yara ağız açıklığının daha düşük olmasını sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, kontrol ve SF gruplarına göre anjiyogenez düzeyinin ve yara alanlarının iyileşme yüzdesinin anlamlı derecede yüksek bulunması, IL-17A seviyelerinin ve yara alanlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olması sevofluranın erken dönem yara iyileşmesindeki etkinliğinin güçlü olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, verilerimiz sevofluranın topikal uygulanmasının, periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesinde güvenli bir alternatif olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Bilim Kodu : 1048
Anahtar Kelimeler : Sevofluran, IL-17, IL-22, pSTAT3
Sayfa Adedi : 129
Danışman : Doç. Dr. Zeynep TURGUT ÇANKAYA

EVALUATION OF THE EFFECTS OF TOPICAL SEVOFLURANE APPLICATION ON SECONDARY WOUND HEALING IN PALATINAL MUCOSA IN RATS

(Speciality Thesis)

Gülenay ÇOLAK

GAZİ UNIVERSITY
FACULTY OF DENTISTRY

March 2025

ABSTRACT

Wound healing is a complex, dynamic process that restores the integrity and function of damaged tissue. Wounds formed after periodontal surgical procedures such as free gingival graft, laterally shifted flap, frenectomy, gingivectomy/gingivoplasty are usually closed by secondary healing. These wound areas in the mouth significantly affect the patient's comfort, nutrition and quality of life. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of sevoflurane on wound healing in rat palatal mucosa histopathologically, immunohistochemically and clinically. 30 Wistar Albino rats were subjected to full-thickness tissue removal with a diameter of 4 mm from the palatal region with the help of a punch. The subjects were divided into 3 main groups as control, saline (SF) and sevoflurane. In the first step of the study protocol, surgical procedure was applied to all groups. NaCl 0.9% was administered to the SF group and 1 ml/cm² liquid sevoflurane was administered to the sevoflurane group every day. No experimental drug was administered to the control group. Each group was sacrificed on the 5th and 14th days. The samples obtained were evaluated histopathologically by light microscopy in terms of collagen and granulation tissue amount, inflammation severity, fibrosis and fibroblast maturation level, angiogenesis, epidermal regeneration level and wound mouth opening levels; immunohistochemically in terms of IL-17A, IL-22 and pStat-3 values; clinically in terms of wound surface measurements and healing percentage. Statistical analysis was performed using analysis of variance ANOVA test for normally distributed measurements and Kruskal Wallis test for non-normally distributed measurements. While angiogenesis and epidermal regeneration levels were found to be statistically significantly higher in the sevoflurane group on day 5 compared to the other groups ($p<0.05$), no significant difference was found on day 14 ($p>0.05$). In accordance with these findings, the wound mouth opening value of the sevoflurane group on day 5 was found to be statistically lower than the control group ($p<0.05$). On day 5, the IL-17 value of the sevoflurane group was significantly lower than the control and SF groups; IL-22 and pSTAT3 values were significantly higher than the control group ($p<0.05$). In the clinical evaluation, it was found that the wound area value was significantly lower in the sevoflurane group on day 5 compared to the control and SF groups ($p<0.05$). In parallel with this, it was observed that the percentage of healing of the wound areas of the sevoflurane group on day 5 was higher than the other groups ($p<0.05$). Although we examined the effect of sevoflurane in both time periods, it can be said that the high IL-22 level we detected in the early period results and the high pSTAT3 levels observed in parallel with this increased epidermal regeneration and caused the wound mouth opening to be lower. In addition, the significantly higher angiogenesis level and healing percentage of wound areas, and the statistically significant lower IL-17A levels and wound areas compared to the control and SF groups indicate that the efficacy of sevoflurane in early wound healing is strong. In conclusion, our data suggest that topical application of sevoflurane has the potential to be a safe alternative for wound healing after periodontal surgery.

Science Code : 1048
Key Words : Sevoflurane, IL-17, IL-22, pSTAT3
Page Number : 129
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Zeynep TURGUT ÇANKAYA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve akademik vizyonu bana ilham veren, yer aldığım her çalışmada beni yüreklendiren ve her adımda desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum değerli tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep TURGUT ÇANKAYA'ya,

Bu sürecimi değerli bilgi ve destekleriyle kolaylaştıran, tecrübeleriyle yol gösteren Prof. Dr. Altan DOĞAN, Prof. Dr. Ayşen BODUR, Prof. Dr. Eylem AYHAN ALKAN'a ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine,

Tezimin laboratuvar aşamalarını büyük bir özveriyle gerçekleştiren, her türlü bilgiyi edinme imkanı sunduğu için saygıdeğer hocam Prof. Dr. Çiğdem ELMAS'a ve tezimin gerçekleşmesindeki kıymetli destek ve katkılarından dolayı Dr. Gökçe Nur ARIK EROL'a Her zaman samimi ve içten yardımlarıyla yanımda olan, tecrübeleriyle bana rehberlik eden değerli kıdemlilerim Dt. Yeşim DURGUT, Uzm. Dt. Mukaddes YEREBAKAN, Uzm. Dt. Abdulnasır GÜRBÜZ, Dr. Dt. Gülşah HAZAR, Dr. Dt. Ahmet Çağlar KALKAN'a,

Bu yolda birlikte çaba gösterdiğimiz, meslektaştan öte dostluklarıyla yol arkadaşlarım olan, her düştüğümde usanmadan el uzatıp destekleriyle bana güç veren, bendeki değerlerini kelimelere sığdıramadığım kıymetli eş kıdemlilerim Dt. Burcu CANÖZLER, Dt. Buse Naz BÜYÜKAKÇALI ALTAY ve Dt. Zeynep AKSU'ya,

Eğitim sürecinin zorluklarını, sabırla, öğretici ve samimi bir ortamda aşmamı sağlayan; her an yanımda olarak desteklerini esirgemeyen Dt. Tuğba ÇAVUŞ, Dt. Hande Nur KARAMAN ve Dt. Melis AYÇİÇEK'e, her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan, özverili çalışmaları ve katkılarıyla tez sürecimde gösterdikleri çabayı her daim hatırlayacağım Dt. Eylül TEKEROĞLU ve Dt. Ayşenur TAMER'e,

Her daim sabırla yanımda olarak bu süreci birlikte paylaştığımızı hissettiren, gözümdeki yaşları gülümsemelere dönüştüren biricik yoldaşım, meslektaşım, kıdemlim Dt. Ata BIÇAKÇIOĞLU'na

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, koşulsuz sevgileriyle bana zorluklarla başa çıkma gücü veren, varlıklarından her zaman güç aldığım ve haklarını asla ödeyemeyeceğim kıymetli annem Prof. Dr. Songül ÇOLAK, babam Prof. Dr. Mustafa ÇOLAK ve canımdan can kardeşim Doğanay ÇOLAK'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından "TDH-2023-8967" proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Oral Mukoza ve Diş Eti.....	5
2.1.1. Diş etinin makroskopik yapısı	6
2.1.2. Diş etinin mikroskopik yapısı.....	8
2.2. Yara İyileşmesi.....	9
2.2.1. Yara iyileşmesi süreci ve evreleri.....	10
2.2.2. Oral mukozada oluşan sekonder yara alanları	18
2.2.3. Palatal yara iyileşmesi	19
2.2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.....	20
2.2.5. Yara iyileşmesinde rol oynayan mediyatörler	21
2.3. Sevofluran	29
2.3.1. Tarihçe.....	30
2.3.2. Fizyokimyasal özellikleri	31
2.3.3. Farmakokinetik özellikleri ve metabolizması	32
2.3.4. Farmakodinamik özellikleri.....	33

	Sayfa
2.3.5. Sevofluranın antiinflamatuvar etkileri.....	34
2.3.6. Sevofluranın antibakteriyel etkileri	34
2.3.7. Sevofluranın yan etkileri, toksisitesi ve kontrendikasyonları.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği.....	39
3.2. Deney Hayvanları.....	39
3.3. Kullanılan Malzemeler ve Ekipmanlar	39
3.3.1. Sevofluran'ın hazırlanması.....	40
3.3.2. Biyopsi aleti.....	41
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	42
3.5. Yara Modelinin Oluşturulması.....	43
3.6. İrrigasyon Ajanlarının Uygulanması.....	45
3.7. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Temini	45
3.8. Histopatolojik Değerlendirme	46
3.9. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	47
3.10. Klinik (Makroskobik) Yara İyileşmesi Değerlendirmesi.....	49
3.11. İstatistiksel Değerlendirme.....	51
4. BULGULAR.....	53
4.1. Histopatolojik Bulgular	53
4.1.1. 5. gün	53
4.1.2. 14. gün	57
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	61
4.2.1. IL-17	62
4.2.2. IL-22	66
4.2.3. PSTAT 3.....	70
4.3. Klinik (Makroskobik) Bulgular.....	74

	Sayfa
4.4. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizi	74
4.5. İmmünohistokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Analizleri	80
4.6. Klinik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri	84
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	101
KAYNAKLAR	103
EKLER.....	125
EK-1. Etik Kurul İzni.....	126
ÖZGEÇMİŞ	128

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Yara iyileşmesi etkileyen sistemik ve lokal faktörler	21
Çizelge 2.2. İnhalasyon anestezi ajanların özellikleri	32
Çizelge 3.1. Grupların dağılımı ve isimlendirilmesi	42
Çizelge 3.2. Dokuların semi- kantitatif değerlendirmesi için histolojik skora.....	47
Çizelge 4.1. Grupların histopatolojik bulgularının dağılımı ve derecesi	75
Çizelge 4.2. Yara ağız açıklığının gruplara ve zamana göre karşılaştırılması	79
Çizelge 4.3. IL-17A değerinin gruplar arası ve gruplar içi zaman göre karşılaştırılması	81
Çizelge 4.4. IL-22 değerinin gruplar arası ve gruplar içi zaman göre karşılaştırılması .	82
Çizelge 4.5. pSTAT3 değerinin gruplar arası ve gruplar içi zaman göre karşılaştırılması	83
Çizelge 4.6. Yara alanının gruplara ve zamana göre karşılaştırılması	85
Çizelge 4.7. Yara alanlarının iyileşme yüzdesi	86

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Diş etinin anatomik bölümleri.....	6
Şekil 2.2. Keratinize diş eti katmanları	8
Şekil 2.3. Yara iyileşmesinin epigenetiği.....	10
Şekil 2.4. IL-17'nin fibrozis, kanser gelişimi ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisi	24
Şekil 2.5. IL-22'nin temel etkileri.....	27
Şekil 2.6. Sevofluranın kimyasal yapısı	31
Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması	43
Şekil 4.1. Yara kapanma düzeylerinin 5. ve 14. günlerdeki makroskopik görünümüleri	74
Şekil 4.2. Anjiyogenezis düzeylerinin 5. ve 14. Günlerde gruplar arası karşılaştırması	76
Şekil 4.3. Epidermal rejenerasyon düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması	77
Şekil 4.4. Fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması	78
Şekil 4.5. İnflamasyon şiddetinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması.....	79
Şekil 4.6. Yara ağız açıklığı düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması	80
Şekil 4.7. IL-17 düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı	82
Şekil 4.8. IL-22 düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı	83
Şekil 4.9. pSTAT3 düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı.....	84
Şekil 4.10. Grupların yara alanının zamana göre değişimi	85
Şekil 4.11. Yara alanlarının iyileşme yüzdesi	86

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Steril cerrahi malzemeler	40
Resim 3.2. Sevorane %100 250 ml. inhalasyon çözeltisi.....	41
Resim 3.3. Biyopsilerde kullanılan 4 mm çapında steril punch aleti	41
Resim 3.4. Tam kalınlık eksizyonel yara bölgesinin oluşturulması.....	44
Resim 3.5. Cerrahi olarak çıkarılan palatinal mukoza	44
Resim 3.6. İrrigasyon ajanlarının uygulanması.....	45
Resim 3.7. Histolojik analizler için eksize edilen rat üst çenesi (a), formaldehit solüsyonu içeren numune kapları ve doku kasetleri (b).....	46
Resim 3.8. Kalibrasyonun yapılması.....	50
Resim 3.9. Image J programı ile yara alanı ölçümü	51
Resim 4.1. 5. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 4X).....	53
Resim 4.2. 5. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 10X).....	54
Resim 4.3. 5. gün SF grubu (Masson's Trikrom 4X).....	55
Resim 4.4. 5. gün SF grubu (Masson's Trikrom 10X).....	55
Resim 4.5. 5. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 4X)	56
Resim 4.6. 5. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 10X)	57
Resim 4.7. 14. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 4X).....	58
Resim 4.8. 14. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 10X).....	58
Resim 4.9. 14. gün SF grubu (Masson's Trikrom 4X).....	59
Resim 4.10. 14. gün SF grubu (Masson's Trikrom 10X).....	60
Resim 4.11. 14. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 4X).....	61
Resim 4.12. 14. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 10X).....	61
Resim 4.13. 5. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu	62
Resim 4.14. 14. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu	63
Resim 4.15. 5. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu	64

Resim	Sayfa
Resim 4.16. 14. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu	64
Resim 4.17. Sevofluran 5. gün yara bölgesi anti-IL 17 tutulumu	65
Resim 4.18. Sevofluran 14. gün yara bölgesi anti-IL 17 tutulumu	65
Resim 4.19. 5. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu	66
Resim 4.20. 14. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu	67
Resim 4.21. 5. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu	68
Resim 4.22. 14. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu	68
Resim 4.23. Sevofluran grubunda 5. gün yara bölgesi anti-IL22 tutulumu	69
Resim 4.24. Sevofluran grubunda 14. gün yara bölgesi anti-IL22 tutulumu	69
Resim 4.25. 5. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu.....	70
Resim 4.26. 14. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu.....	71
Resim 4.27. 5. gün SF grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu	72
Resim 4.28. 14. gün SF grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu	72
Resim 4.29. Sevofluran 5. gün yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu	73
Resim 4.30. Sevofluran 14. gün yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

%

Açıklamalar

Yüzde

Kısaltmalar

Açıklamalar

BD2

β -defensin 2

bFbF

Bazik fibroblast büyüme faktörü

CRP

C-Reaktif protein

CXCL1

CX-kemokin ligand 1

Da

Dalton

EBF

Epidermal büyüme faktörü

ECM

Ekstraselüler matris

F

Varyans analizi ANOVA test istatistiği

FDA

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FGF

Fibroblast büyüme faktörü

GpIIb-IIIa

Glikoprotein IIb/IIIa

IBF

İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-17A

İnterlökin 17A

IL-22

İnterlökin 22

IL-22BP

İnterlökin 22 bağlayıcı protein

ILC

Doğuştan gelen lenfoid hücreler

KbF

Konsantre büyüme faktörü

KİF

Kanserle ilişkili fibroblast

LCN2

Lipokalin 2

LPS

Lipopolisakkarit

LTi

Lenfoid doku indükleyicisi

MAC

Minimum alveolar konsantrasyon

MMP

Matriks metalloproteinaz

Kısaltmalar**Açıklamalar**

MTBH	Miyeloid türevli baskılayıcı hücre
SF	Serum fizyolojik
STAT3	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
t	Bağımsız örneklem t testi
TBF-β	Transforme edici büyüme faktörü beta
Th17	T helper 17
TKBF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TNF-α	Tümör nekrotizan faktörü alfa
T-TZF	Titanyum ile güçlendirilmiş trombosit zengin fibrin
TZF	Trombosit zengin fibrin
TZP	Trombosit zengin plazma
VEBF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
X²	Kruskal Wallis test istatistiği
Z	Mann Whitney U test istatistiği
$\gamma\delta$ T	Gamma Delta T hücreleri

1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi; yapısal ve fonksiyonel doku bütünlüğünü yeniden sağlamak amacıyla gerçekleşen inflamasyon, reepitelizasyon, granülasyon doku formasyonu ve remodelasyon evrelerini içeren karmaşık hücrel ve biyokimyasal bir süreçtir [1]. Yara iyileşmesi üç farklı patern ile gerçekleşebilir; primer iyileşme, sekonder iyileşme ve tersiyer iyileşme. Primer iyileşme, küçük, enfekte olmamış ve sütür ile kapatılabilen temiz kesi yaralarında gözlemlenirken, sekonder iyileşme geniş, enfekte, sütürle kapatılamayan ve belirgin doku kaybı içeren yaralarda meydana gelir [2-6]. Sekonder iyileşme süreci, gecikmiş epitel kapanması ve artmış granülasyon dokusu oluşumu nedeniyle daha yavaş ilerler ve bakteriyel kontaminasyon riski daha yüksektir. Tersiyer yara iyileşmesi enfekte yaralarda görülen iyileşme tipidir. Kontamine bir yaranın açık bırakılması ve enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra sütür ile kapatılmasıyla meydana gelir [7-9].

Periodontal plastik cerrahi, diş eti, alveolar mukoza veya kemiğin anatomik, travmatik, gelişimsel deformitelerini önlemek veya düzeltmek amacıyla uygulanan cerrahi işlemleri kapsar [10]. Periodontal plastik cerrahi işlemler sonrası oluşan yaralar genellikle sekonder iyileşme ile kapanmaktadır. Bu süreç, ağız florasının geniş mikrobiyal içeriği ve dental plak varlığı nedeniyle enfeksiyon riski taşımakta; ayrıca postoperatif dönemde kanama, ağrı ve şişlik gibi komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Yara iyileşme sürecindeki bu olumsuzlukları gidermek amacıyla klorheksidin [11-13], setilpiridinyum klorür [12], hyaluronik asit [12], sodyum hipoklorit [13, 14], povidon iyodür ve hidrojen peroksit [14] gibi çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır. Ancak bu ajanların sitotoksik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Kemoterapötik ajanlara alternatif olarak kullanılabilecek bitkisel preperatlar ile ilişkili çalışmaların sonuçları ise çelişkili bulunmuştur [15-18]. Çeşitli hayvansal materyaller [19] ve trombosit zengin fibrin (TZF) [20], trombosit zengin plazma (TZP) [21], konsantre büyüme faktörü (KBF) [22] gibi kan biyobelirteçleri de kullanılmış, ancak optimal koşullar sağlanamamıştır. Bu nedenle, yara iyileşmesini hızlandıran, düşük yan etki profiline sahip ve direnç gelişimine yol açmayan kemoterapötik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu klinik gereksinimler doğrultusunda, yakın zamanda son çalışmaların yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisini vurguladığı sevofluranın detaylı olarak araştırılması hedeflenmiştir.

Sevofluran, güvenli bir inhaler anesteziği olup, genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde yaygın olarak kullanılmaktadır [23, 24]. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi [FDA] tarafından yalnızca inhalasyon anesteziği olarak kullanımı onaylanmıştır ve başka bir endikasyon için ruhsatlandırılmış bir kullanım şekli bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu ajanın topikal olarak da uygulanabileceğini, topikal uygulamanın özellikle dirençli venöz ülserler [25], enfekte cerrahi insizyonlar [26], tekrarlayan epidural enfeksiyonlar [27] ve iskemik ülserlerde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak mevcut araştırmalar, sevofluranın genel yara iyileşmesi üzerindeki etkilerine odaklanmış olup, periodontal yara iyileşmesi üzerine doğrudan bir değerlendirme içermemektedir. Araştırmamızda elde edilen bulgular periodontoloji alanındaki potansiyel uygulamalar için temel oluşturabilir, periodontal yara iyileşmesinde kullanımı için zemin hazırlayabilir ve gelecekteki araştırmalar için yön gösterici olabilir.

Sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da analjezik [28-30], antiinflamatuvar [31] ve antibakteriyel [26, 32] özellikleri nedeniyle iyileşmeyi destekleyebileceği belirtilmiştir. Analjezik etkisi, yara debridmanını kolaylaştırdığı, epitelizasyon süresini kısalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı yönünde rapor edilmiştir [24, 25]. Ayrıca, vazodilatatör etkisi sayesinde oksijen ve besin alımını artırarak inflamatuvar yanıtı modüle edebileceği düşünülmektedir [30]. Bu mekanizmalar, inflamasyonu, ödemi ve postoperatif ağrıyı azaltarak yara iyileşme sürecini destekleyebilir. Bu bağlamda, sevofluranın serbest diş eti grefti, laterale kaydırılan flep, frenektomi, gingivektomi/gingivoplasti gibi periodontal cerrahi işlemler sonrası sekonder yara iyileşmesi, derin periodontal cep tedavisi, aftöz ülserler ve implant çevresi yumuşak doku iyileşmesinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu doğrultuda çalışmamızda, sevofluranın klinik yara iyileşmesi üzerindeki olası katkıları göz önünde bulundurularak, potansiyel etkilerini daha iyi anlamak amacıyla histolojik ve immünohistokimyasal analizler gerçekleştirilmiş ve yara iyileşmesi sürecindeki rolü incelenmiştir. Klinik öncesi değerlendirme amacıyla, çalışmamızda güvenilir, kontrollü ve tekrarlanabilir deneyler yapılmasına olanak tanıyan rat modeli tercih edilmiştir. Rat palatinal yara modeli, kan dolaşımı ve mekanik stres maruziyeti açısından insan oral mukozasına benzerlik gösterdiğinden, yara tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla bu çalışmada kullanılmıştır [33].

Topikal sevofluran uygulaması, güvenli bir profil sunması, noninvaziv bir yöntem olması ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesi nedeniyle, yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahip bir seçenek olarak değerlendirilmektedir [25]. Ancak, alerjik reaksiyonlar ve uzun süreli kullanıma bağlı olası etkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Sistemik emilim riski düşük olmakla birlikte, yüksek doz maruziyeti gibi olası risklerin güvenilirliğini sağlamak amacıyla, önleyici stratejiler belirlenerek kapsamlı bilimsel araştırmaların tasarlanması gerekmektedir. Optimal konsantrasyon ve uygulama sıklığının belirlenmesi, uzun dönemde etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının yürütülmesi, farklı periodontal durumlar arasındaki etkinliğin karşılaştırılması gelecekteki araştırmalar için önemli bir perspektif sunmaktadır.

Güncel çalışmalar, İnterlökin 17 (IL-17), İnterlökin 22 (IL-22) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3'ün (STAT3) yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini ve aralarındaki etkileşimleri incelemektedir. IL-17'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisi konusunda farklı görüşler bulunsa da son araştırmalar, IL-17'nin erken inflamatuvar aşamada nötrofil infiltrasyonunu artırdığı, ancak normal onarım sürecinde inhibitör rol oynayarak bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkilendirilebileceğini ortaya koymaktadır [34-36]. Bağışıklık sisteminde önemli bir mediyatör olan IL-22'nin, reepitelizasyon, doku yeniden şekillenmesi ve konak savunmasını destekleyen genleri indüklediği ve anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir [37]. STAT3'ün ise IL-22 aracılığıyla aktive olduğu ve mukozal yara iyileşmesini düzenlediği bildirilmiştir [38, 39]. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda topikal sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkilerini daha iyi anlamak amacıyla, doku düzeyinde IL-17, IL-22 ve STAT3 biyobelirteçleri üzerinden kapsamlı bir değerlendirme yapılmıştır.

Topikal sevofluranın periodontal yara iyileşmesinde kullanımının umut verici olduğu görülmekle birlikte, bu alanda daha spesifik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Topikal sevofluranın periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesi, implant çevresi yumuşak doku iyileşmesi ve periodontal rejenerasyon üzerindeki etkilerinin araştırılması bilimsel açıdan dikkate değer bir konudur. Yukarıda belirtilen bilgiler doğrultusunda, 'sevofluranın palatinal mukozada oluşturulan yara modellerine topikal olarak uygulanmasının sekonder yara iyileşmesini desteklediği' varsayımı çalışmamızın hipotezini oluşturmaktadır. Bu hipotez temelinde, çalışmamız aşağıdaki amaçları taşımaktadır:

- Deri hasarı üzerinde iyileşmeyi desteklediği bilinen topikal sevofluranın palatinal mukoza üzerindeki etkinliğini değerlendirmek.
- Klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle yara iyileşmesinde rol oynayan biyobelirteçler üzerindeki etkisini belirlemek.
- Topikal sevofluranın palatinal mukoza üzerindeki erken ve geç dönem etkilerini kontrol, serum fizyolojik (SF) ve sevofluran grupları içinde ve gruplar arasında karşılaştırmak.
- Uygulama yöntemi ve sıklığının etkinliğini değerlendirerek güvenilirliğini desteklemek.

Bu kapsamda, biyopsi örneklerinde aşağıdaki değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir:

- a) İmmünohistokimyasal analizler: IL-17A, IL-22, pStat-3 değerleri
- b) Histopatolojik analizler: Kolajen ve granülasyon doku miktarı, inflamasyon düzeyi, fibrozis ve fibroblast olgunlaşma düzeyleri, angiogenezis, epidermal rejenerasyon düzeyi ve yara ağız açıklığı ölçümleri
- c) Klinik (Makroskobik) analizleri: Yara alanı yüzey ölçümleri ve yara alanlarının iyileşme yüzdesi

Mevcut literatürde topikal sevofluranın yara iyileşmesi üzerinde etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma yer almakla birlikte çalışmamız palatinal mukoza üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışma, literatürdeki eksiklikleri tamamlamaya yönelik alternatif bir bakış açısı sunmakta ve periodontal yara iyileşmesine dair yeni veriler sağlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Mukoza ve Diş Eti

Oral mukoza; ağız bölgesinin sınırları içerisindeki yapıları kaplayan mukozaya verilen isimdir. Oral mukoza, oral kavite içerisinde bazı yapısal farklılıklar göstermekle birlikte histolojik olarak üç ana tipe ayrılmaktadır:

1. Diş etini ve sert damağı örten çiğneyici mukoza (%25);
2. Dil dorsumunu kaplayan özelleşmiş mukoza (%15);
3. Oral kavitenin geri kalan kısımlarını (Dudak iç kısımları, yanak, alveolar mukoza, vestibüler forniks, dilin alt bölgesi, yumuşak damak) kaplayan mukoza ise örtücü mukoza (%60) olarak adlandırılmaktadır [40, 41].

Oral mukoza, yüzeyi kaplayan çok katlı yassı epitel ile altındaki bağ dokusundan (lamina propria) oluşan iki katmanlı bir yapıdır. Epitelin kalınlığı ve keratinizasyon derecesi oral kavitenin farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Çiğneyici mukoza, yüzeyde keratinize hücrelerin oluşturduğu bir tabaka ile örtülüdür. Keratinize veya para-keratinize çok katlı yassı epitelten oluşmakla birlikte bu yapı mukozanın çiğneme nedeniyle oluşan mekanik travmalara karşı direnç göstermesini sağlamaktadır. Örtücü mukoza keratinize olmayan çok katlı yassı epitele; dil dorsumunu kaplayan özelleşmiş mukoza ise keratinize veya non-keratinize yassı çok katlı epitele sahiptir [40, 42, 43].

Diş eti, periodonsiyumun bir parçası olarak, serbest diş eti kenarından mukogingival hatta kadar uzanmaktadır [44]. Çiğneyici mukozanın da bir bölümünü oluşturan diş etinin ana görevleri; alveol kemiği üzerinde bulunan dişleri desteklemek, çiğneme fonksiyonu ile oluşan kuvvetlerin kemiğe iletimini sağlamak ve oral kavitenin çiğneyici mukoza ile devamlılığını sağlamaktır [45]. Ayrıca, mekanik ve mikrobiyal hasarlara karşı koruyucu bir bariyer görevi göstererek zararlı mikrobiyal ajanların daha derin dokulara invazyonuna engel olmaktadır [46, 47].

Yapışık diş eti

Yapışık diş eti, diş eti yivi ile koronal yönde, mukogingival birleşim ile apikal yönde sınırlandırılmış olup alveolar mukoza ile devamlılık göstermektedir. Alveolar kemiğe ve semente bağ dokusu lifleriyle sıkıca bağlıdır bu nedenle nispeten hareketsiz, sıkı yapılı bir dokudur. Genellikle yüzeyinde “stippling” adı verilen küçük çukurcuklar gözlemlenir [48]. Stippling yapısı sağlıklı diş eti belirtisi olarak kabul edilse de, bu yapının gözlemlenmediği durumlar her zaman hastalık belirtisi olarak değerlendirilmemektedir [51].

Yapışık diş eti genişliği klinik olarak önemli bir parametredir. Genişliğinin yaşla birlikte arttığı ve fasiyal yüzeylerde ağzın çeşitli bölgelerinde farklılık gösterdiği bilinmektedir [52, 53]. Genellikle kesici dişler bölgesinde en genişken (üst çenede 3,5-4,5 mm, alt çenede 3,3 - 3,9 mm), posterior bölgelerde en dardır (üst çene 1,9 mm, alt çene 1. küçük azı bölgesinde 1,8 mm) [54].

İnterdental diş eti

İnterdental diş eti, dişlerin temas noktasının altındaki interproksimal boşluğu dolduran diş eti bölümüdür [45]. İnterdental papil dentisyonun ön bölgelerinde pramit şeklinde iken, molar bölgede papiller bukkolingual yönde daha düzdür. İnterdental papilin şekli, temas yüzeylerinin dış hatlarıyla uyumlu olduğundan, premolar ve molar bölgelerde ‘col’ olarak adlandırılan bir iç bükeylik meydana gelir. Col bölgesi keratinize olmayan, ince bir epitel ile örtülüdür [48].

İnterdental diş eti şeklinin dişler arasındaki temas yüzeylerinin genişliği, yaş, dişlerin formu/şekli ve alttaki alveolar kemiğin yüksekliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [55]. Dişler birbirleri ile temasta değil, aralarında diastemalar varsa interdental papilla yoktur ve diş eti alveolar kemiğe sıkıca bağlanarak pürüzsüz bir yüzey oluşturur [46].

Periodontal hastalıklar başlıca sebep olmakla birlikte protetik restorasyonlar, anormal diş şekilleri, travmatik oral hijyen uygulamaları, yumuşak doku yaralanmaları ve uyumsuz restorasyon marjinleri gibi faktörler interdental papil kayıplarına yol açarak dişlerin arasında “siyah üçgen” boşlukları ortaya çıkarabilmektedir. Oluşan bu siyah üçgen boşluklar

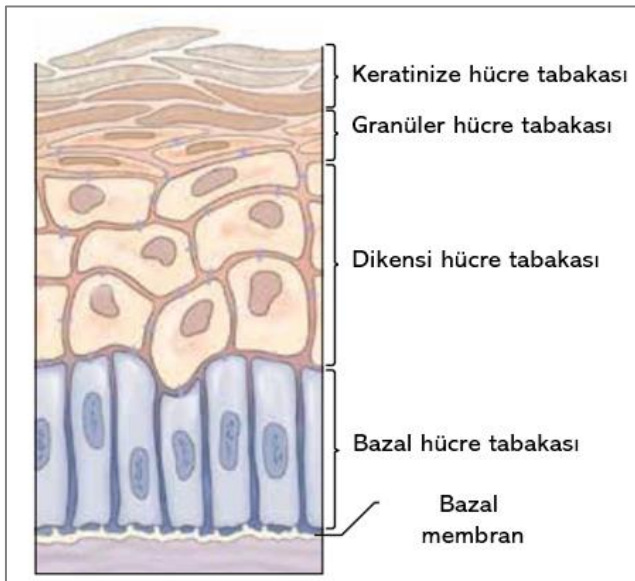
hastalarda ; estetik, fonetik, gıda sıkışması gibi problemlere sebebiyet verebilmektedir [51, 56].

2.1.2. Diş etinin mikroskobik yapısı

Diş eti üst kısmında keratinize çok katlı yassı epitelden, altta ise bağ dokusundan oluşur. Bağ dokusu ile epiteli birbirinden ayıran bir bazal membran mevcuttur [46]. Diş eti epiteli daha çok hücresel elemanlardan oluşur ve total epitel hücrelerinin %90 kadarını keratin üreten hücreler oluşturur. Bunun yanı sıra, melanositler, langerhans hücreleri, merkel hücreleri ve inflamatuvar hücreler gibi çeşitli hücre tiplerini de içermektedir. Bağ dokusu, epitele göre daha az hücresel komponent içermekte ve yoğun olarak ekstrasellüler matris ve kolajen liflerden oluşmaktadır [48].

Epitel keratin üreten hücrelerin derecesine bağlı olarak dört katmana ayrılmaktadır. Yüzeyden bazal membrana doğru bu katmanlar;

- Keratinize hücre tabakası (Stratum corneum)
- Granüler hücre tabakası (Stratum granulosum)
- Dikensi hücre tabakası (Stratum spinosum)
- Bazal hücre tabakası (Stratum basale ya da stratum germinativum) şeklinde adlandırılır [48]. Bu katmanlar Şekil 2.2’de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Keratinize diş eti katmanları [49]

Bazal tabakadaki hücreler nispeten daha küçük, silindirik ya da küboiddir ve bağ dokusunu ayıran bazal membranla temas halindedir. Bazal hücreler bölünme yeteneğine sahiptir ve mitotik hücre bölünmesi ile epitelin devamlılığını sağlarlar.

Bazal tabakanın üzerinde yer alan spinoz tabakadaki hücreler, daha büyük ve yapıya sağlamlık kazandıran birçok desmozom bağlantısına sahiptirler. Bu tabaka tüm epitel tabakaları arasında en kalın olanıdır. Stratum spinosumun yüzeyel katmanlarına doğru hücreler yassılaşır ve sitoplazmalarında keratohiyalin granülleri gözlemlenmeye başlar.

Granüler tabakaya gelindiğinde; bu hücrelerin sitoplazmalarında keratohiyalin granülleri [57] belirgin bir şekilde yassılaşır ve genellikle çekirdekleri dahil bütün organelleri kaybolmuştur [48, 58].

2.2. Yara İyileşmesi

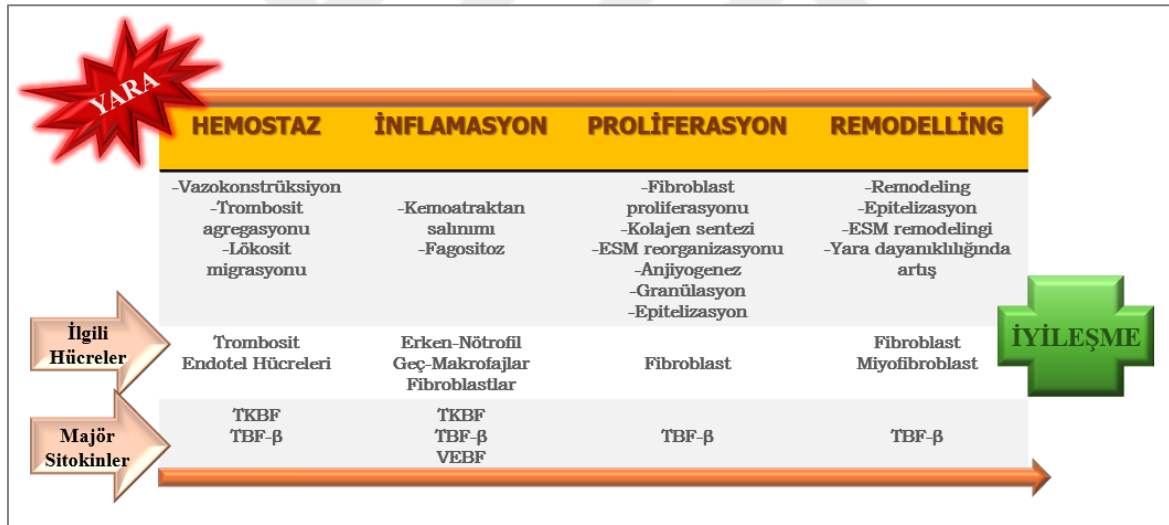
Yara, normal anatomik yapının ve fonksiyonel devamlılığın bozulması olarak tanımlanır [59]. Yara iyileşmesi, doku hasarına cevap olarak gelişen, yapısal ve fonksiyonel doku bütünlüğünü geri kazanmaya yönelik karmaşık biyokimyasal ve hücrel olaylar dizisidir [60]. Bu iyileşme süreci, fibroblastlar, savunma hücreleri, endotel hücreleri ve keratinositler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden gelen sinyaller tarafından düzenlenir [61]. Konak metabolizması ve fizyolojisi yara iyileşme sürecini etkilediği gibi, dokunun dolaşımı, oksijenizasyon ve beslenme durumu gibi konağa bağlı parametreler de yara iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır [62].

Normal yara iyileşmesi, kanama, pıhtı oluşumu, akut inflamasyon, rejenerasyon, ekstraselüler matris (ECM) sentezi, kolajen birikimi ve bağ dokusu ile parankim hücrelerinin proliferasyonunu içeren dinamik bir süreçtir [57]. Tüm yaralar benzer iyileşme aşamalarından geçmesine rağmen, yaralanmanın türüne göre bu süreçlerin etkinliği değişiklik gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra yaranın ayrı bölümleri aynı anda farklı iyileşme aşamalarında olabilmektedir [63, 64]. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve enzimlerin yönlendirdiği bu karmaşık süreçte, bir dizi hücrel ve biyokimyasal olay yer almaktadır [65].

Birbiriyle ilişkili, devamlılık gösteren bu süreçleri etkileyen mekanizmalar:

- (i) İnflamatuvar belirteçler ve büyüme faktörleri,
- (ii) Hücre çoğalması, migrasyonu ve farklılaşmasını yöneten hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matris etkileşimleri,
- (iii) Epitelizasyon, fibroplazi ve anjiyogenez olayları,
- (iv) Yara kontraksiyonu,
- (v) Yeniden şekillenme (remodeling) şeklinde özetlenebilir [66].

Yara iyileşmesi, fiziksel yarananma anında başlamakta ve onarım süreci boyunca devam etmektedir. Yara iyileşmesi birbiriyle ilişkili 4 aşama ile açıklanabilir; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, doku yeniden şekillenmesi ve olgunlaşması [57, 66]. Yara iyileşmesinin bu aşamaları Şekil 2.3’de gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Yara iyileşmesinin epigenetiği [67, 68]

2.2.1. Yara iyileşmesi süreci ve evreleri

Yara iyileşmesinde koagülasyon ve hemostaz fazı

Doku hasarı meydana geldikten hemen sonra gelişen ilk fizyolojik yanıt, yara bölgesindeki vasküler hasardan kaynaklanan kan kaybını önlemek amacıyla koagülasyon ve hemostaz aşamalarının gerçekleşmesidir [66, 69]. Bu mekanizmaların ikincil amacı ise, iyileşmenin sonraki aşamalarında ihtiyaç duyulan hücre göçü için geçici bir matris sağlamaktır [57]. Bu

süreçte yer alan kritik hücreler trombositler, kritik matris bileşenleri ise fibrinojenlerdir. Vazokonstriksiyon, primer hemostaz ve sekonder hemostaz olmak üzere üç aşamadan oluşur [70].

Vazokonstriksiyon; yaralanmadan hemen sonra, kanamayı durdurmak için verilen ilk tepki olan damar duvarlarının hızlıca kasılmasıdır. Mikrovasküler yaralanmadan hemen sonra hücre zarları kuvvetli vazokonstriktörler olan prostaglandin E2 ve tromboksan A2'yi serbest bırakmaları sonucu nöronal refleks mekanizmaları ile hasarlı damar duvarındaki vasküler düz kas hücreleri hızla kasılmaktadır [57, 66]. Meydana gelen bu refleks vazokonstriksiyon, trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşma sürecinden önce gerçekleşmektedir. Hasarlı damarların endoteli kendi vazokonstriktörü olan endotelini üretir [71]. Ayrıca, dolaşımdaki katekolaminler (epinefrin), norepinefrin, serotonin gibi vazoaktif maddeler ve hasarlı hücrelerden salgılanan prostaglandin gibi mediatörler endotel üzerinde özelleşmiş reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyonu düzenleyici etkilere sahiptirler [72, 73].

Trombositler, özellikle damar duvarlarındaki düz kaslar olmak üzere mezenkimal hücreleri aktive ederek kasılmayı sağlayan trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini (TKBF) üretirler [74, 75]. Bu büyüme faktörleri sadece hemostaz için değil, aynı zamanda iyileşmenin sonraki aşamaları için de önemli sinyalleri oluştururlar [76]. Yara bölgesinde gerçekleşen hipoksi ve asidoz artışı kasta pasif gevşemeye yol açtığı için kanamanın yeniden başlamasına neden olur. Bu nedenle, ilk baştaki refleks kasılma kanamayı yalnızca geçici bir süre için azaltır [77]. Bradikinin, fibrinopeptidler, serotonin ve tromboksan A2 gibi mediatörler pıhtılaşma ve trombosit aktivasyonunu destekleyerek vazokonstriksiyonu düzenler ve uzun dönemde kanamayı kontrol altına almada etkilidir [70, 71].

Primer ve sekonder hemostaz eşzamanlı olarak ve mekanik açıdan birbiriyle iç içe geçmiş iki yolla gerçekleşir [78]. Subendotelyal matris içinde kolajenin açığa çıkmasıyla meydana gelen trombosit agregasyonunu ve trombosit tıkaç oluşumunu içeren süreç primer hemostaz aşamasıdır. Hemostatik sürecin sonunda oluşan pıhtı, temel olarak kan hücreleriyle beraber fibrin ağı ve kümelenmiş trombositlerden meydana gelir [79]. Kandaki bileşenler ve trombositler, yara alanında toplanarak açığa çıkan kolajen ve diğer ekstraselüler matris bileşenleri ile temas etmektedir. Bu temas, trombositlerden pıhtılaşma faktörlerinin salınmasını ve fibronektin, fibrin molekülleri, vitronektin ve trombospondinleri içeren bir kan pıhtısı oluşumunu indüklemektedir [57]. Ayrıca, oluşan bu kan pıhtısı, lökositler,

keratinositler, fibroblastlar ve endotelyal hücreleri için bir yapı iskeleti ve büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak işlev gören geçici bir matris oluşturmaktadır [80, 81].

Trombositler yara bölgesinde kümelenip yapısal proteinlere bağlandıkça sitoplazmalarındaki alfa granüllerinin, yoğun cisimlerin ve lizozomların içeriğini salgılatmaktadır. İyileşmenin erken ve geç fazlarında rol oynayan alfa granülleri, çeşitli immünomodülatörleri ve protein faktörlerini yapısında bulundurmaktadır. Fibrinojen, fibronektin, albümin, IgG ve pıhtılaşma faktörleri V ve VIII bu faktörler arasında yer almaktadır [79]. Bu moleküller makrofajları, nötrofilleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini yara iyileşme sürecinde aktive ederek promotor görevi görmektedirler [66].

Tıkaç içerisindeki trombositler hemostazı sağladığı gibi aynı zamanda büyüme faktörlerinin (TKBF, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)) ve çok sayıda sitokinin serbest kalmasından, yara iyileşmesinin diğer aşamalarına geçişi sağlayan immün mediatörlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve tümör nekrotizan faktörü alfa (TNF- α)) salgılanmasından sorumludurlar [80, 82, 83].

Trombositler, hasarlı subendotelyal kolajen üzerindeki Glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb-IIIa) reseptörü ile etkileşime girerek aktive olur ve ilk pıhtıyı oluştururlar. Aktive olmuş trombositler, granüllerini serbest bırakarak ekstrasik ve intrasik koagülasyon kaskadlarını başlatırlar [73]. Çözünür fibrinojenin fibrine dönüştürüldüğü koagülasyon kaskadının aktivasyonunu ifade eden süreç sekonder hemostaz aşamasıdır. Pıhtı, kanamayı durdurur ve yara iyileşmesinde görevli olan nötrofiller, monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi hasarlı bölgeye gelen hücrelerin göçü için geçici bir yapı iskeleti oluşturmaktadır [66]. Ayrıca kan damarı endotelinin çeşitli içsel fonksiyonları, trombosit agregasyonunun derecesini ve hasarlı bölgede kan pıhtılaşmasını sınırlandırmaktadır [69]. Bu fonksiyonlar; trombinin inaktivasyonunu, trombosit agregasyonunu inhibe eden prostasiklin üretimini, pıhtılaşma kaskadının V ve VIII faktörlerini parçalayan kuvvetli bir enzim olan protein C'nin aktivasyonu ve pıhtı parçalanmasını başlatan plazminojen aktivatörünün salgılanmasını kapsamaktadır [84-88].

Hemostaz sağlandıktan sonra endotel hücrelerinden lokal olarak salgılanan histamin, kapillerde vazodilatasyona neden olur. Artan kan akışı ve permeabilite, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine göçünü hızlandırır ve yara iyileşmesinin inflamatuvar fazına geçişini sağlar [89].

Yara iyileşmesinde inflamatuvar faz

İnflamatuvar faz, yara bölgesine nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin göç etmesiyle başlamaktadır [73]. İnflamasyonun temel görevlerinden biri, yara bölgesine göç eden inflamatuvar hücrelerin bakterileri, yabancı partikülleri ve hasarlı doku kalıntılarını ortadan kaldırması ve böylece onarım sürecini sürdürmesidir[79]. İnflamatuvar yanıt; erken inflamatuvar faz ve geç inflamatuvar faz olmak üzere iki ayrı alt bölüme ayrılmaktadır. Erken inflamatuvar faz, damar tonusundaki değişimler (vazokonstriksiyon/vazodilatasyon) ve hemostazı sağlayan pıhtılaşma gibi reaksiyonları içermektedir. Geç inflamatuvar faz ise çeşitli inflamatuvar hücrelerin bir araya gelmesini ve aktivitesini tanımlamaktadır [90].

Nötrofiller, yaralanmayı takiben 24 saat içinde toplanan ilk lökositlerdir [73]. Nötrofiller yabancı maddeleri fagosite ederek, ortama proteolitik enzimler ve reaktif oksijen radikaller (süperoksit anyonu, hidroksil radikalleri, singlet oksijen, hidrojen peroksit) salarak onları yok etmekte ve böylece ilk savunma hattını oluşturmaktadır [91, 92]. Ayrıca inflamatuvar yanıtı artıran TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi mediyatörlerin salgılanmasında ve bununla birlikte VEBF ve IL-8 uyarılmasında görev almaktadırlar [80].

Nötrofiller yara alanındaki mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırdıktan sonra 48-72 saat içerisinde yara bölgesinden uzaklaşmakta ve kısa bir süre sonra makrofajlar, nötrofillerin yerini kademeli olarak almaktadır [90, 92]. Nötrofillerin, mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında etkili bir bariyer görevi gördüğü fakat yara iyileşmesi veya kolajen sentezi için zorunlu olmadığı bildirilmiştir [93]. Tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile, nötrofiller yara debridmanını sonlandırmak için bir sinyal almakta, apoptoza uğramakta ve makrofajlar tarafından sindirilmektedirler [94].

Yara bölgesinde yoğunlaşan makrofajlar inflamatuvar yanıtın geç aşamalarında anahtar rol oynamaktadır [57]. Makrofajlar; patojenlerin ve hücre debrislerinin fagositozunu gerçekleştirmekle birlikte, TBF- α , TBF- β , TKBF ve VEBF gibi birçok büyüme faktörü, sitokin ve kemokinin salınımını gerçekleştirerek hücre proliferasyonunu ve doku restorasyonunu desteklemektedir [95, 96]. Geç inflamatuvar fazın bir parçası olan

makrofajlar, inflamasyonun çözülmesi aşamasında, nötrofilleri de içeren apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve azaltılmasından sorumludurlar [69]. Makrofajların, nötrofillerin ve keratinositlerin aktivasyonu yaranın alanının temizlenmesini ve ardından inflamasyonun çözülmesini sağlar. Bu sırada, keratinositlerin ve fibroblastların çoğalması yaranın kapanmasını uyarır [97].

Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazının son aşamalarında, makrofajların proinflamatuvar bir fenotipten aktive edilmiş bir fenotipe geçtiği bulunmuştur. Bunun yara iyileşmesinde inflamatuvar fazdan proliferatif faza geçiş için gerekli olduğu varsayılmaktadır. Makrofaj fenotiplerindeki ve bununla ilişkili sitokin modellerindeki değişiklikler, iyileşmeyen yaraların patogenezinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir [97, 98].

Kronik yaralar, yara iyileşmesinin normal evreleri boyunca ilerleyemeyen yaralardır [99]. Kronik yaralarda iyileşmenin inflamatuvar fazının uzun sürdüğü, bunun sonucunda da nötrofiller ve makrofajlar tarafından proteaz ve inflamatuvar sitokinlerin fazla miktarda salgılandığı düşünülmektedir [100, 101]. Artan proteaz aktivitesi, yara bölgesindeki büyüme faktörlerini parçalayarak etkinliklerini azaltmaktadır. Fibronektin gibi adezyon molekülleri de parçalanarak yaranın kapanması için gerekli olan hücre adezyonunu bozmaktadır [102].

Lenfositler, geç inflamatuvar fazda yara bölgesine son gelen hücrelerdir [90]. T lenfositler yaralanmadan 5 ile 7 gün sonra en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Yardımcı T lenfositler; TNF- α , IL-1, IL-2, EBF, fibroblast aktive edici faktör ve TGF- β gibi önemli mediyatörin kaynağıdır. Bu mediyatörler otokrin bir şekilde T hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını düzenlemektedirler [79]. Lenfositler ve makrofajlar, yara bölgesinde yaklaşık 7 gün boyunca bulunmakta ve inflamasyonun zararlı uyarıcıları azaldıkça, bu hücrelerin sayısı kademeli olarak düşmektedir [79].

Yara bölgesinde makrofaj yoğunluğunun artması patojenlerin uzaklaştırılmasında ve sonrasında kan damarı geçirgenliğinde ve kapillerden transüda sızıntısında bir artışa neden olmaktadır. Bu durum, inflamatuvar fazın sona erdiğinin ve proliferatif fazın başladığının bir göstergesi olmaktadır [101].

Yara iyileşmesinde proliferasyon fazı

Proliferasyon fazı, reepitelizasyon, granülasyon dokusunun oluşumu, neovaskülarizasyon ve kolajen birikimi gibi süreçleri içeren evredir [66, 103]. Proliferatif faz, yaralanmadan itibaren üçüncü günde başlar ve yaklaşık iki hafta boyunca devam etmektedir. Fibrin ve fibronektinden oluşan geçici bir ağ olarak işlev gören yeni sentezlenmiş ECM birikimi ve fibroblast göçü ile karakterize edilmektedir [57].

Proliferatif faz erken dönemde reepitelizasyon ile başlamaktadır [73]. Yaralanmadan kısa bir süre sonra, inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile epitelizasyon yara kenarlarından başlamaktadır [66]. Makrofajlar ve aktive trombositler tarafından sentezlenen EBF ve TGF- α 'nın epitel proliferasyonunu ve kemotaksisi uyardığı bilinmektedir [104, 105].

İlk aşamada yara kenarları boyunca epitelyal hücrelerin mitotik aktivitelerinde belirgin bir artış meydana gelmektedir [57]. Fibroblastlar, KBF-1, KBF-2 ve IL-6'yı salgılayarak keratinositlerin yara bölgesine göç etmesini, epidermiste çoğalmasını ve farklılaşmasını simüle etmektedir [66, 106]. Proteazlar ve matriks metalloproteinazlar (MMP), hücrelerin ECM boyunca göç etmesini sağlamaktadır [66].

Yara kenarlarında proliferasyon gösteren keratinositler, ekstraselüler matriksin mezenkimal bileşenleri ile temas ettiklerinde, yaranın iç kenarına yakın bölgelerde adezyon gerçekleştirerek yeni bir bazal membran oluşturmaya başlamaktadır. Bunu takiben, başka bir keratinosit hücresi dizisi defekti doldurmak için yeni oluşan epitel hücrelerinin üzerine göç etmektedir. Bu süreç, göç eden keratinositlerin birbirleriyle temas kurana kadar devam etmektedir [66, 73, 107]. Bu reepitelizasyon süreci yarayı enfeksiyon ve nem kaybından korumaktadır. Bu esnada yara yüzeyinin nemli kalmasını sağlayan ve iyileşme için gerekli büyüme faktörlerini içeren enfekte olmamış bir eksuda tabakası bulunmaktadır [73].

Anjiyogenez, yeni kılcal damarların oluştuğu bir süreç olup sağlam venüllerden çoğalan endotelyal hücrelerin göçü ve çoğalması bu sürecin bir kısmını oluşturmaktadır [94, 108]. Yeni oluşan granülasyon dokusunun devamlılığını sağlamak için anjiyogenez sürecinde yeni kan damarlarının oluşumu gerekmektedir [109]. Anjiyogenez yaralanma sırasında kan akışının kesilmesinden kaynaklanan düşük oksijen basıncı ve makrofaj aktivitesi ile tetiklenmektedir [110]. Makrofajlar ve endotelyal hücreler tarafından üretilen bazik

fibroblast büyüme faktörü (bFBF) ve VEBF angiogenezi uyarmaktadır. Ayrıca TGF- β , anjiyogenin, anjiyotropin ve angiopoietin 1 gibi birçok molekülün anjiyojenik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir [109, 111-113]. Erken dönemde FBF tarafından başlatılan anjiyojenik uyarının daha sonra VEBF tarafından sürdürüldüğü için, FBF ve VEBF'nin yara alanında sürekli bir anjiyojenik uyarı sağlamak amacıyla birlikte hareket ettiği bilinmektedir [114]. Yerleşik endotel hücreleri, bu bir dizi anjiyojenik faktöre yanıt olarak dört aşamalı bir süreç gerçekleştirmektedir: proteaz üretimi, kemotaksis, çoğalma ve yeniden şekillenme ve farklılaşma [57]. Proteaz ekspresyonu ve aktivitesi anjiyogenezi için gerekmektedir [115].

Granülasyon dokusu oluşumu proliferatif fazın son aşamasıdır [66]. Yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra granülasyon dokusu yara bölgesini doldurmaya başlamaktadır [109]. Granülasyon dokusu, yara iyileşmesi sırasında oluşan yeni matrisi tanımlar. Gevşek bir kolajen, fibroblast, epidermal ve endotel hücrelerden oluşan bir yapıdır. Ayrıca bağ dokusu oluşumu için yeni kılcal damarların gelişeceği yapı iskeleti görevi görmektedir [69, 108].

Makrofajlar, büyüme faktörlerini salgılayarak fibroplazi ve anjiyogenezi uyarmaktadır. Fibroblastlar ise geçici matris olarak adlandırılan yeni ekstrasellüler matrisin sentezinden sorumludur [109]. Yeni oluşan kan damarları granülasyon dokusunun yapısına katılarak, dokuların oksijenlenmesini ve beslenmesini sağlamaktadır. Granülasyon dokusunun durumu genellikle yara iyileşme sürecinin seyrine dair bir belirteçdir. Sağlıklı granülasyon dokusu pembemsi kırmızı renkte olup, daha koyu renkli bir görünüm ise yaranın enfekte olabileceğine işaret edebilmektedir [116].

Trombositlerden ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler fibroblastların proliferasyonundan görevlidirler [94]. TGF- β ve bFBF gibi mediyatörler aracılığıyla fibroblastlar çevre dokulardan yara bölgesine göç eder, sayıca artış gösterir, aktive olur ve kolajen sentezlemeye başlarlar [66, 117, 118]. Kolajenler, fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir ve özellikle proliferatif ile yeniden şekillenme aşamaları olmak üzere yara iyileşmesinin tüm evrelerinde önemli rol oynamaktadır [82, 119]. Yaradaki granülasyon dokusu, yaklaşık %40 oranında Tip 3 kolajen içermektedir [120]. Yarada bol miktarda kolajen matris biriktiğinde, fibroblastlar kolajen üretimini durdururlar ve hücreler apoptoza uğrayarak ortadan kaybolurlar [109, 121].

Yara iyileşmesinde yeniden şekillenme ve maturasyon fazı

Yeniden şekillenme ve maturasyon fazı yara iyileşmesinin son aşamasıdır. Yeni epitel dokunun gelişimi ve nihai skar dokusunun maturasyonunu içeren uzun bir süreçtir [57] Bu aşama, 10 ile 12 ay sürebilmekte ve bazen daha uzun bir süre devam edebilmektedir. Proliferatif evre ve yeniden şekillenme evrelerinde ECM sentezi, granülasyon dokusunun oluşumu ve gelişimiyle paralel olarak başlatılmaktadır [57, 118]. Akut bir yaranın yeniden şekillenmesi, normal iyileşmeyi sağlamak için yıkım ve sentez arasındaki ilişkiyi koruyan düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde denetlenmektedir [57]. TKBF, TGF- β ve FBF olmak üzere bir dizi mediyatör tarafından bu süreç düzenlenmektedir [82, 122].

Yeniden şekillenme ve maturasyon fazının en belirgin özelliği yarada kolajenin birikmesidir [94]. Net kolajen sentezi yaralanmanın ardından en az 4-5 hafta sürmektedir. Yara iyileşmesi sırasında kolajen sentezindeki artış; fibroblast sayısındaki artışa bağlı olduğu gibi, hücre başına düşen kolajen üretimindeki net artıştan da kaynaklanmaktadır [66]. Yeniden şekillenme fazının temel hücreleri olan fibroblastlar, gerilim hattı boyunca kümelenerek kolajen sentezler [94]. Kolajenin sentezi ve parçalanması ile hücre dışı matris yeniden şekillenmesi sürekli bir şekilde gerçekleşir [57, 118].

Kolajenin parçalanmasında yara bölgesinde yer alan nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenen MMP enzimleri görev almaktadır [123]. Metalloproteinaz doku inhibitörlerinin aktivitesi kademeli olarak artar, bu da metalloproteinaz enzimlerinin aktivitesinde bir düşüşe yol açar ve sonuç olarak yeni matris birikimini destekler [57]. Kronik yaralarda, nötrofil ve makrofajların yüksek seviyede MMP ve düşük seviyede metalloproteinaz doku inhibitörü üreterek yara iyileşmesini olumsuz etkilediği göstermektedir [79, 124].

Skar dokusunun yeniden şekillenmesi ile matrisin yapısı büyük oranda değişmektedir. Olgunlaşmamış skar dokusu yapısında düzensiz bir şekilde yerleşmiş ince kolajen lif demetlerini içermektedir. Kolajen demetlerinin başlangıçtaki birikimi oldukça düzensiz olmasına rağmen zamanla kalın liflerle yer değiştirmekte ve dokudaki çapraz bağların sayısı giderek artış göstermektedir [79]. Skar dokusu olgunlaştıkça yumuşak yapıdaki tip III kolajen daha sıkı olan tip I kolajene dönüşmekte ve dokudaki su ile proteoglikan düzeyi azalmaktadır [79, 80].

Başlangıçta kabarık ve kırmızımsı bir görünüme sahip olan skar dokusu olgunlaştıkça kılcal damar yoğunluğu azalır, bölgeye kan akışı azalır ve daha soluk, pürüzsüz bir görüntü sergilemektedir [108, 119]. Yetişkinlerde skar dokusu oluşumu, onarım sürecinin beklenen bir sonucudur [108]. Skar dokusunun olgunlaşması yıllarca devam edebilen dinamik bir süreçtir [94, 118]. Mekanik gerilime, TKBF ve TBF- β sinyallerine cevap olarak fibroblastlardan farklılaşan miyofibroblastlar, yara kontraksiyonuna neden olan skar dokusunun küçülmesine yardımcı olmaktadır. Tip I kolajen, yaranın gerilme kuvvetini önemli ölçüde artırmasına rağmen skar dokusu normal doku ile karşılaştırıldığında kolajen lifleri yalnızca orijinal gücünün yaklaşık %80'inini geri kazanabilmektedir [82, 108, 125]. Yeniden kazanılan nihai güç, onarım bölgesine ve süresine bağlıdır, fakat yara bölgesinde depolanan kolajen ve diğer proteinlerin artan organizasyonuna rağmen dokunun orijinal gücü hiçbir zaman geri elde edilememektedir [57, 66].

2.2.2. Oral mukozada oluşan sekonder yara alanları

Oral mukozada çeşitli sebeplerle ortaya çıkan yara ve yara benzeri durumlar görülebilmektedir. Bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, intraoral travmalar, yanıklar, vitamin ve mineral eksiklikleri, stres ve otoimmün hastalıklar, ilaç kullanımı gibi birçok faktör oral mukozada doku bütünlüğünün bozulmasına neden olabilmektedir.

Diş etinin ve alveoler mukozanın anatomik, gelişimsel ya da travmatik deformitelerini düzeltmek amacıyla uygulanan frenektomi, serbest diş eti grefti, laterale kaydırılan flep, gingivektomi/gingivoplasti gibi bazı periodontal cerrahi işlemlerde oluşturulan yaraların sekonder iyileşmeye bırakılması gerekmektedir. Rejeneratif amaçlı bazı operasyonlar sonrasında ise oluşan greft ve membran açılmaları sonucundaki iyileşme yine sekonder yara iyileşmesi şeklinde olmaktadır. Çiğneme sırasında yiyeceklerin meydana getirdiği travma, postoperatif dönemde görülen kanama, ağrı, şişlik gibi komplikasyonlar, kompleks ve heterojen ağız florası ile beraber operasyon sonrası mekanik temizliğin zorlaşması gibi faktörler periodontal cerrahi sonrası sekonder iyileşmeye bırakılmış yaraların normal iyileşme sürecini olumsuz yönde etkileyebilmektedir [5].

Ağız içinde meydana gelen yara alanları, hastanın konforunu, beslenmesini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Çeşitli sebeplerle oluşan bu yara alanlarının

iyileşme sürecini kısaltmak, hasta konforunu artırmak amacıyla hekim tarafından takibinin ve tedavisinin yapılması büyük önem arz etmektedir.

2.2.3. Palatal yara iyileşmesi

Oral mukoza yaralanmaları, deri yaralanmalarına kıyasla daha hızlı epitelizasyon ve yüksek yenilenme kapasitesine sahip olduğu için daha çabuk iyileşme ve daha az skar oluşumu göstermektedir [126, 127]. Oral iyileşmede daha az skar dokusu oluşumunun mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, mukozada oluşan yaralarda proinflamatuvar ve profibrotik sitokin seviyelerinin daha düşük olması, daha az kan damarı içermesi, kemik iliği kaynaklı daha fazla hücrenin yer alması, hızlı reepitelizasyon ve hızlı fibroblast proliferasyonu gibi faktörlerin etkili olduğu kabul edilmektedir [127, 128]. Altta sağlıklı kemik bulunmadığında, palatal yaraların iyileşmesi daha güç gerçekleşmektedir. Bu gibi durumlarda, yara iyileşmesine burun ve antrumda perforasyon veya ciddi yara izleri eşlik edebilmektedir [129].

Damak, fonksiyonel ve anatomik açıdan değerlendirildiğinde; kemik, mukoza ve kastan oluşan oldukça kompleks bir yapıdır. Damak anterior bölgesi transvers sırtlardan ve orta hattının her iki yanında bulunan rugalardan oluşmaktadır. Ayrıca damağın yapısında iki tarafı mukoza ile örtülü ince kemik yer almaktadır. Palatinal mukoza sağlam ve dirençli bir yapıya sahiptir ve periost ile kemiğe sıkıca tutunmaktadır [130].

Palatal mukoza üç tabakadan oluşmaktadır:

- (1) Yüzey epiteli,
- (2) Lamina propria ve
- (3) Submukoza

Damağın ön bölgesindeki mukoza kabartılar (palatal ruga) oluştururken, sert damağın geri kalan kısmı pürüzsüz bir yüzey sergilemektedir [131]. Palatal mukoza kalın, orto-keratinize yassı epitel ile kaplıdır ve yer yer para-keratinize epitel alanları bulunmaktadır [131].

Diş eti ile palatal mukoza arasındaki histolojik benzerlik ve karakteristik özellikler nedeniyle, palatal mukoza periodontal plastik cerrahi prosedürlerinde sıklıkla kullanılan otojen donör bölgedir [132]. Sert damak üzerindeki mukoperiost, büyük palatinal arter

tarafından beslenmekte ve donör bölge olarak kullanıldığında oldukça yüksek bir iyileşme kapasitesi sergilemektedir [130].

Serbest diş eti grefti ve bağ dokusu grefti gibi bazı periodontal cerrahi işlemler sonrası palatinal bölge sekonder iyileşmeye bırakılabilmektedir. Donör bölgedeki postoperatif iyileşme genellikle sorunsuz ilerlese de, zaman zaman kanamalar meydana gelebilmekte ve birçok hasta travmatik bir süreç yaşayabilmektedir. Ayrıca, damak bölgesinde sekonder iyileşmeye bırakılmış birden çok bölge mevcut ise iyileşme süreci uzayabilmektedir. Normal koşullar altında donör bölgedeki yara iyileşmesi 2-4 hafta kadar sürmektedir [133].

Postoperatif iyileşme döneminde hastaların yaşadığı zorlukları en aza indirmek ve iyileşmeyi hızlandırmak için düşük seviyeli lazer, trombosit konsantreleri (TZP, TZF, titanyum ile güçlendirilmiş trombosit zengin fibrin (T-TZF)), bitki kaynaklı ürünler, antimikrobiyal ve antiseptik ajanlar, kanama durdurucu ajanlar, bioaktif materyaller gibi çok sayıda çeşitli yöntemler denenmiştir [134-141].

2.2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesi, devamlı ve programlanmış dört aşamadan oluşan dinamik bir süreçtir. Nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi bu sürece dahil olmaktadır. Bir yaranın başarılı bir şekilde iyileşmesi için dört aşamanın da doğru sırayla ve zamanında gerçekleşmesi gerekmektedir. Birçok faktör bu sürecin bir veya daha fazla aşamasını etkileyebilmektedir. Süreçteki aksaklıklar, bozukluklar veya uzamalar, yara iyileşmesinin gecikmesine veya iyileşmeye kronik yaraların oluşmasına neden olabilmektedir [142]. İyileşme döneminin normalden uzun sürdüğü durumlar, enfeksiyon riskini artırabilmekte ve özellikle ağız içinde meydana gelen yaralarda hastanın beslenmesini zorlaştırabilmektedir.

İyileşmeyi etkileyen faktörler lokal faktörler ve sistemik faktörler olarak kategorize edilebilmektedir (Çizelge 2.1). Genel bir ifadeyle, lokal faktörler yaranın doğrudan niteliğini etkileyen faktörlerdir; sistemik faktörler ise bireyin iyileşme yetisini etkileyen genel sağlık durumu veya hastalıkları ifade etmektedir [142].

Çizelge 2.1. Yara iyileşmesi etkileyen sistemik ve lokal faktörler [129, 142-144]

Sistemik Faktörler	Lokal Faktörler
- Yaş/cinsiyet - İrk - Sistemik hastalıklar: - Diyabet - Hemopoetik hastalıklar - Anemi - Üremi - Sarılık - Hipotiroidizm - Kalıtsal hastalıklar: - Ehler Danlos sendromu - Progeria sendromu - Cushing sendromu - Epidermolizis bülloza - Bağıışıklık sisteminin baskılandığı durumlar: - Kanser - AIDS - Kemoterapi ve radyoterapi - İskemi - Stres - Hormonlar - Beslenme bozukluğu: - Vitamin eksikliği - Mikro besin eksikliği - Eser element eksikliği - Medikal ilaç kullanımı: - Glukokortikoid steroidler - Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar - Antikoagulanlar - Kemoterapötik ilaçlar - Obezite - Alkol tüketimi - Sigara kullanımı	- Enfeksiyon - Hipoksi, oksijen seviyesi - Yabancı cisim reaksiyonu - Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi - Nekroze doku (ölü doku) - Uygun olmayan cerrahi teknikler, sütür materyeli - Patolojik kırıklar, keskin kemik kenarlar - Lokal anestezi - Mekanik stres (Basınç, sürtünme) - Yara hidrasyonu - Termal travma - Hematoma, ödem varlığı - Yara boyutu - Yaranın lokalizasyonu, yara bölgesinin hareketli olması - Baş-boyun radyoterapisi

2.2.5. Yara iyileşmesinde rol oynayan mediyatörler

Yara iyileşmesi, yaralanmadan hemen sonra çeşitli büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin yara bölgesinde salgılanmasıyla başlamaktadır [83]. Yara iyileşmesinde inflamasyonu başlatan bu mediyatörler, yara bölgesindeki mevcut hücrelerden ve sağlam dokunun bozulmasının ardından dolaşım yoluyla gelen trombositler ve lökositler tarafından salınan çözünür faktörlerdir. Bu çözünür faktörler, yarayı

stabilize etmeye, istilacı mikroorganizmaları uzaklaştırmaya ve yara bölgesini eski yapısına döndürmeye çalışan bir dizi olayı başlatmaktadır. Yara iyileşme mekanizmalarının bu hedefleri gerçekleştirebilmesi büyük oranda inflamatuvar mediyatörlerin üretimine, düzenlenmesine ve kontrolüne dayanmaktadır. İnflamasyon; sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar, eikosanoidler, kininler ve hücrel metabolitleri de içeren birçok farklı çözünür faktör tarafından ilerlemekte ve kontrol edilmektedir [145]. Yara iyileşmesini konu alan son çalışmalarda, STAT3, IL-17 ve IL-22'nin yara iyileşmesi sürecindeki potansiyel rolleri ve sitokinler arasındaki dengeler araştırılmıştır.

İnterlökin 17A

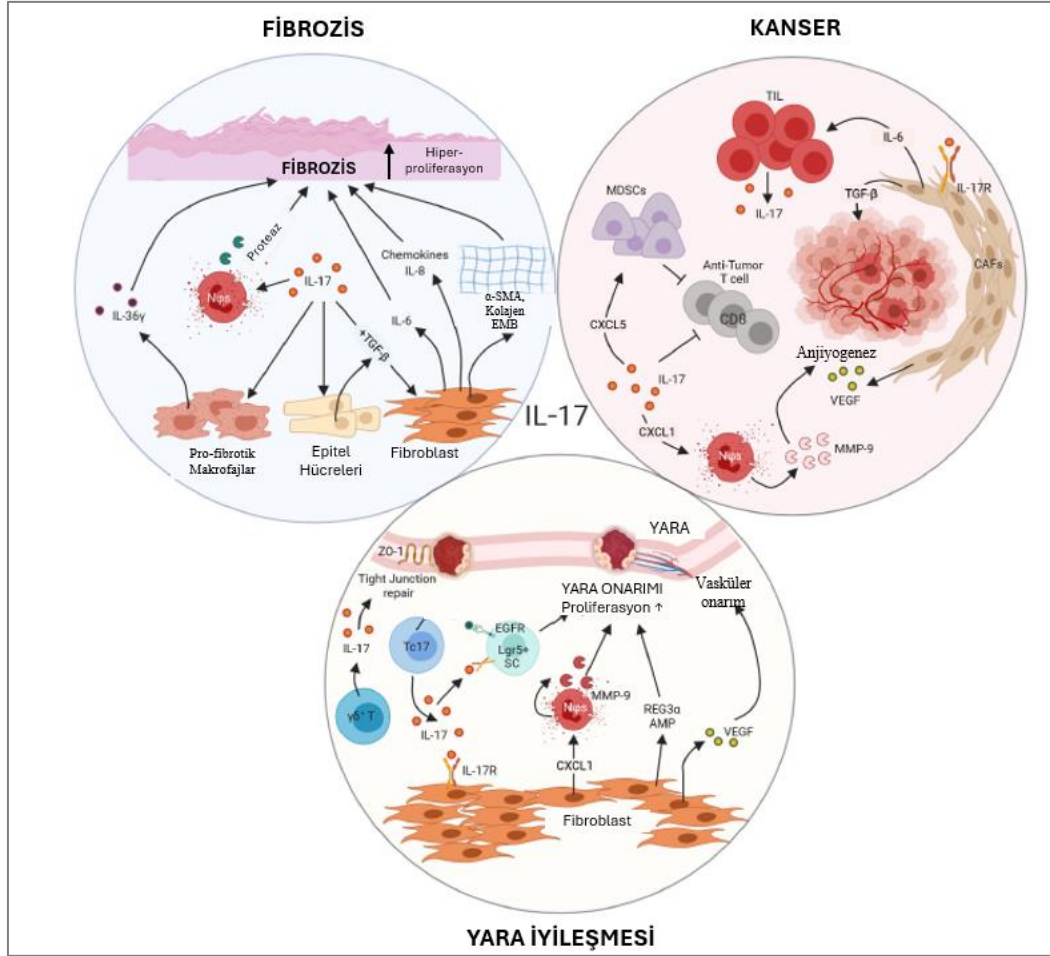
İnterlökin 17A ailesi, altı üyeden (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) ve IL-17F) oluşan ve evrimsel olarak eskiye dayanan bir sitokin ailesidir [146]. IL-17A, inflamasyonun gözlemlendiği bölgelerde yüksek seviyelerde bulunan proinflamatuvar bir sitokindir [147]. IL-17 ailesi sitokinleri, hem hematopoetik hem de hematopoetik olmayan hücrelerde, vücutta yaygın olarak ifade edilen IL-17RA alt birimini içeren heterodimerik reseptörler aracılığıyla sinyal verir [146]. IL-17 reseptörünün keratinositler, fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler üzerindeki etkisi, IL-17'nin deride çok sayıda hücre tipini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır [147]. Ailenin temel üyesi olan IL-17A, genellikle IL-17 olarak adlandırılmaktadır ve sedef hastalığı gibi otoimmün hastalıklardaki proinflamatuvar rolleri nedeniyle önem arz etmektedir. IL-17, değişken patolojilere sahip çok çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır [146].

IL-17A, doğal öldürücü T hücreleri, lenfoid doku indükleyicisi (LTi) ve LTi benzeri hücreler gibi immün hücre tiplerinden ve doku inflamasyonunun güçlü bir indükleyicisi olan T helper 17 (Th17) hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Ayrıca ince bağırsakta bulunan Paneth hücreleri tarafından da üretildiği bilinmektedir [34, 35]. IL-17, antimikrobiyal bağışıklıkta, özellikle mantar ve hücre dışı bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofillerin enfeksiyon bölgesine yönlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir [35, 148].

Tekrarlayan enfeksiyonlar veya otoimmün ataklar gibi kronik yaralanmalar, patolojik bir duruma dönüşerek iyileşme sürecinin uzamasına neden olabilmektedir [146]. IL-17'nin kanser hastalarında pro-tümörjenik bir role sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [149-152]. IL-17, tümör oluşumunu doğrudan uyarmanın yanı sıra, tümör gelişimi üzerinde

etkili olan kanserle ilişkili fibroblastlar (KİF) üzerinde de etki göstermektedir. KİF'lar kritik pro-tümör rolleri olan VEBF, IL-6 ve kemokinleri üretmektedirler. VEBF, kanserin en belirgin özelliklerinden biri olan anjiyogenez için önemli bir belirteçtir. Öte yandan CXCL1, yara iyileşmesi ve anjiyogenez için önemli olan MMP9'u sentezlemek üzere nötrofilleri harekete geçirmektedir. Ayrıca IL-17, anti-tümör etkinliğe sahip CD8 T hücrelerini ya doğrudan ya da CXCL5 kaynaklı miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MTBH) aracılığıyla bloke etmektedir [146] (Şekil 2.4). IL-17 fibroblastlar, epitel hücreleri ve profibrotik makrofajlar üzerinde etkili olarak fibrozisi teşvik etmektedir. IL-17, epitel hücrelerine profibrotik TGF- β salgılamaları için sinyal göndermektedir. Salgılanan TGF- β ile birlikte IL-17, fibroblastlar üzerinde pro-fibrotik işlevleri olan IL-6 üretimini stimüle etmektedir. IL-17 sinyali ile birlikte fibroblastlar IL-8 ve CXCL1 gibi kemokinleri de salgılamaktadırlar. CXCL1 daha sonra fibrozis gelişimi için kritik öneme sahip olan MMP sentezleyen nötrofilleri bir araya getirmektedirler. Ayrıca IL-17 varlığında fibroblastlar tarafından fibrozis için gerekli α -SMA, kolajen ve ekstraselüler matris bileşenleri; makrofajlar tarafından da IL-36 γ sentezlemektedir [146] (Şekil 2.4).

Fibroblastlar üzerinde etkili olan IL-17, yara iyileşmesi için kritik öneme sahip olan VEBF, CXCL1, REG3 α sentezinde rol oynamaktadırlar. VEBF, yara oluşumunu takiben vasküler onarımda önemli bir rol oynamaktadır. Lgr5+ kök hücreleri ve bu kök hücreler üzerinde yer alan IL-17R ve EGFR sinyal yolu yara iyileşmesi için büyük önem taşımaktadır [146] (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. IL-17'nin fibrozis, kanser gelişimi ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisi[146]

IL-17A'nın yara iyileşmesi sürecindeki pozitif etkilerinin yanı sıra derideki yara iyileşmesini inceleyen son çalışmalar, IL-17'nin yara iyileşmesinin erken inflamatuvar aşamasında rol oynadığı ve normal yara iyileşmesinde inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuştur [34, 147]. IL-17A'nın nötrofilik inflamasyonu indüklemesi, bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili olabileceği ve yara iyileşme sürecini engellediği gösterilmiştir [153]. IL-17'nin uzun süreli yüksek seviyelerde bulunması, yaranın kronikleşmesi ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir [36]. Venöz ülserlerden alınan yara sıvısındaki IL-17 seviyelerinin, hastalardan eş zamanlı alınan plazma örneklerindeki seviyelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [154]. Benzer şekilde IL-17 ailesinin, gecikmiş yara iyileşmesi ve derin ülserlerle karakterize olan Pyoderma gangrenosum hastalarının lezyonlarından alınan doku örneklerinde, normal cilde kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir [155].

Ayrıca, IL-17 yolları üzerinde etkili olan Anti-IL-17 ajanlarının sedef hastalığının tedavisinde umut verici sonuçlar sağladığı gözlemlenmiştir [156]. IL-17A'nın

biyoaktivitesinin kontrol edilmesi, otoimmün hastalıkların yanı sıra iyileşmeyen yaraların tedavisi için yeni bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir [153]. Bu bilgiler ışığında halen IL-17A'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin tam olarak aydınlatılamadığı görülmektedir.

İnterlökin 22

IL-22, Th17, $\gamma\delta$ T hücreleri, doğal öldürücü T hücreleri ve doğuştan gelen lenfoid hücreleri (ILC'ler) dahil olmak üzere immün hücreleri tarafından üretilen IL-10 ailesine ait bir sitokindir [157, 158]. IL-22, bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan ancak bağışıklık hücrelerini hedef almadığı bilinen tek sitokindir [38]. IL-22'nin epitelde antimikrobiyal etkiye sahip proteinlerin ekspresyonunu büyük ölçüde artırması, bu sitokinin doğal bağışıklık savunmasında, özellikle hücre dışı bakterilere karşı önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir [158]. Yara iyileşmesi sırasında, yara debridmanının sağlanması, hasarlı dokuların ve patojen mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında görevli çeşitli sitokinler salgılanmaktadır. Mukoza bağışıklığında önemli bir rol oynayan epitel hücreleri, IL-22'nin hedef hücreleri arasında yer almaktadır [38].

Yaralanmanın ardından epitel dokuların rejenerasyonu sırasında, proliferasyonu indükleyip epitel hücrelerinin apoptozunu inhibe ederek sağ kalımı destekleyen bir etkiye sahip olmakla beraber, malignite ve sedef hastalığı gibi patolojik durumlarla da ilişkilendirilmektedir [157]. IL-22'nin ana etkisi, hematopoetik hücreleri hedef alan çoğu sitokinin aksine, akciğer, karaciğer, böbrek, timus, pankreas, meme, bağırsak, deri ve sinovyum gibi çeşitli dokulardaki hematopoetik olmayan epitel hücrelerinde ve fibroblastlar üzerinde görünmektedir [157]. Bağırsak, ağız mukozası, deri ve akciğer gibi bariyer dokularında bakteriyel enfeksiyona karşı IL-22'nin konak savunmasında önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir [157-159]. Ayrıca IL-22'nin hepatit, pankreatit, kolit ve timus hasarı gibi deneysel modellerde epitelyal dokuların korunmasına ve yenilenmesine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır [158-161]. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-22'nin, bağışıklık sistemi ile epitel hücreleri arasındaki çapraz bağlantıya aracılık ederek diyabetik yara iyileşmesinde reepitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve vaskülarizasyonu teşvik ettiği; böylece iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandığı gösterilmiştir [162].

Zaharie ve ark. tarafından dış etkenlerin neden olduğu yaraların iyileşmesinde IL-22'nin etkilerinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede;

(i) IL-22, ciltte, sindirim mukozasında (ağız, bağırsak) ve korneada yara iyileşmesini hızlandırdığı,

(ii) Epitel hücrelerinin migrasyonunu ve bölünmesini sağladığı,

(iii) Keratinositlerin çoğalmasını, migrasyonunu ve farklılaşmasını artırdığı,

(iv) Miyofibroblast farklılaşmasını indüklediği,

(v) ECM üretimini uyardığı,

(vi) Yara kontraksiyonunu ve doku remodelingini desteklediği belirtilmiştir [163].

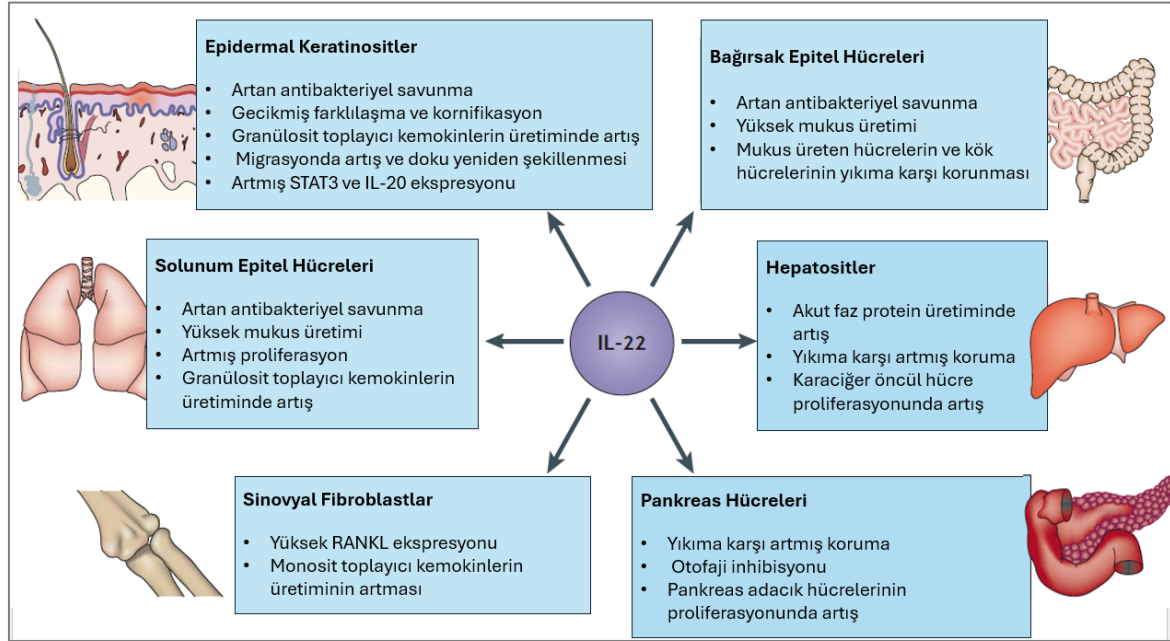
IL-22 ve IL-17 hücre sağ kalımını ve çoğalmasını düzenleyerek; doku rejenerasyonunda ve yara iyileşmesinde önemli bir rol üstlenmektedir [34, 163].

Epitel hücrelerinde IL-22, antimikrobiyal peptidlerin (β -defensin 2 (BD2), BD3, S100A7, S100A8, S100A9 ve lipokalin 2 (LCN2)), matris metaloproteinazların (MMP1 ve MMP3) ve kemokinlerin (CX-kemokin ligand 1 (CXCL1), CXCL5 ve CXCL8) üretimini artırmaktadır. IL-22'nin tip I kolajen ve MMP-1 gibi genlerin ekspresyonuna aracılık ettiği ve bu nedenle skarsız iyileşmeye katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [38]. Ayrıca IL-22 kolon ve solunum epitel hücrelerinde mukusla ilişkili proteinlerin (MUC1) üretimini de artırmaktadır [159] (Şekil 2.5).

IL-22, hepatositlerde ve pankreas hücrelerinde antiapoptotik proteinlerin, mitojenle aktive olan proteinlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca hepatositlerde akut faz proteinlerinin (haptogloblin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein ve serum amiloid A) üretimini indüklemektedir [159] (Şekil 2.5).

IL-22'nin etkisi esasen IL-10R2 ve IL-22R1'e bağlanarak ve ardından da STAT3'Ü aktive ederek gerçekleşmektedir [157, 159]. IL-10R2 çeşitli hücre tiplerinde yer alırken, IL-22R1 ekspresyonu esas olarak epitel hücreleri ve bazı fibroblastlarla sınırlıdır ve immün

hücrelerinde ekspresyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle, IL-22, immün hücrelerinin aksine spesifik olarak epitel hücrelerini hedef aldığı için, IL-22 tedavisinin de minimal yan etkiye yol açabileceği düşünülmektedir [164].



Şekil 2.5. IL-22'nin temel etkileri [159]

TH17 hücreleri ve TH17 hücreleriyle bağlantılı sitokinler, patojenleri uzaklaştırıp mukoza yüzeyini ve epitel hücrelerini modüle ederek yara iyileşmesi üzerinde olumlu etki göstermektedir. TH17 hücreleri, TNF- α , IL-17 ve IL-22 gibi çeşitli sitokinler üreterek hücrelerin sağ kalımını ve proliferasyonunu desteklemekte ve bunun sonucunda deri, bağırsak, karaciğer gibi çeşitli organlarda rejenerasyonu tetiklemektedir. Doku hasarı sırasında, rejenerasyonu desteklemek amacıyla TH17 hücreleri tarafından IL-22 üretiminde artış gözlemlenmektedir. IL-22, endojen çözünür bir inhibitör reseptörü olan İnterlökin 22 bağlayıcı protein (IL-22BP) tarafından kontrol edilmektedir. Karsinogenez üzerinde gerçekleşebilecek stimulan etkiyi sınırlamak için IL-22BP, rejenerasyonun ilerleyen aşamalarında artış göstererek IL-22'nin etkilerini sonlandırmaktadır. Bu denge, IL-22'nin yararlı etkilerini kontrol altına alarak potansiyel patojenitesini engellemektedir [34].

Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3

STAT3, çeşitli dokularda sitokin sinyalizasyonunda önemli görevleri olan pleotropik etkili bir transkripsiyon faktörüdür [165]. Diğer STAT proteinleri gibi, STAT3 de uyarılmamış

hücrelerde inaktif bir sitoplazmik formda bulunmaktadır [166]. STAT3, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından aktive edilmektedir [167]. STAT3 aktive olduğunda, hücre tipine bağlı olarak apoptoz, proliferasyon, migrasyon ve sağ kalım ile ilgili genlerin düzenlendiği çekirdeğe doğru yer değiştirmektedir [168]. Yara iyileşmesi sırasında keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşması, yerleşik (keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler) ve inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan, STAT3'ü aktive eden sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenmektedir [162, 169].

STAT3, IL-22 sinyalizasyonunun ana ve temel mediyatörüdür [38, 170]. Yara iyileşmesi üzerinde etkin rol oynadığı bilinen IL-22'nin reseptörüne bağlanması, başta STAT3 olmak üzere, STAT yolunu ve mitojen aktive edici peptid kinaz yolunu aktive etmektedir [38, 171]. Mevcut çalışmalar STAT3'ün IL-22'ye bağlı mukozal yara iyileşmesi ile sedef hastalığı ve kolonal inflamasyonda rol oynadığını ortaya koymuştur [38, 165, 172]. IL-22'nin keratinositlerde STAT3 aracılığıyla oral mukoza yara iyileşmesini desteklediği belirtilmiştir [38]. Diyabetik yaraların IL-22 ile tedavisinin incelendiği bir çalışmada, IL-22'nin STAT3 aktivasyonunu indükleyerek hiperglisemik keratinositlerin proliferasyonunu teşvik ettiği ve böylece yara iyileşme sürecini desteklediği gösterilmiştir [162]. Ayrıca, foliküler ve interfoliküler keratinositlerde STAT3'ün spesifik blokajı yara iyileşmesinde bozulmaya yol açtığı belirtilmiştir. Stat3'ün keratinositlerin göçünde kritik bir rol oynadığı ve kıl folikül gelişimi ile yara iyileşmesi gibi cildin remodelingi için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır [173].

STAT3 sinyalizasyonunun apoptoz, inflamasyon, hücresel transformasyon, sağ kalım, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve kanser metastazını yönlendiren önemli bir intrinsik yol olduğu ifade edilmiştir [166, 174, 175]. STAT'ların hücre döngüsünün ilerleyişi ve apoptozun kontrolünde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [175]. Başlıca karsinomların yanı sıra bazı hematolojik tümörler de dahil olmak üzere birçok kanser türünde, STAT proteinleri (özellikle STAT1,3,5) sürekli olarak tirozin kinazlar ile fosforile edilmekte ve kalıcı aktivasyon görülmektedir [166, 175, 176]. Normal koşullarda, tirozin kinazlar ile fosforillenmiş, aktif STAT proteinleri yaklaşık bir saat içinde defosforile olmakta ve sitoplazmaya geri dönmektedirler. Bu bilgiler ışığında, yüksek düzeyde aktif STAT3'ün inhibe edilmesinin kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir [176].

2.3. Sevofluran

Genel anestezi, anestezi ajanlarının etkisiyle koruyucu reflekslerin eş zamanlı olarak ortadan kalktığı, tıbbi olarak indüklenen bir bilinçsizlik durumudur. Bu durumdayken hasta sözel, dokunsal ve ağrılı uyaranlara karşı duyarsız hale gelmektedir [177]. Genel anestezinin temel etkisi, geri döndürülebilir ve hastalar nezdinde büyük ölçüde öngörülebilir bilinç kaybı ile otonom kontrol sistemlerinde azalmadır. Bilinç kaybı, analjezi, amnezi, iskelet kası gevşemesi ve otonomik sistem reflekslerinin kaybına yol açmaktadır [178].

Genel anestezide nadiren enteral veya transkutanöz yollar kullanılırken, en yaygın olarak intravenöz ve inhalasyon yöntemleri tercih edilmektedir. Bazı zamanlarda, ağrılı uyaranların ameliyat bölgesinden merkezi sinir sistemine iletimini engelleyen lokal anestezi ile birlikte kullanılabilir. Uygulama yöntemi ne olursa olsun, genel anestezi ilaçlarının etkili olabilmesi için kan-beyin bariyerini geçmeleri gerekmektedir [178]. Genel anestezi arasında yalnızca inhalasyon anestezi primer olarak akciğerlerden elimine edilmektedir. Hastanın anesteziden uyanması ve normal fonksiyonlarına dönmesi için karaciğerde metabolize olması ve böbreklerden eliminasyonu gerekli değildir [179].

Nitroz oksit, kloroform ve eter, genel anestezi arasında evrensel olarak kabul edilen ilk ajanlarıdır [180]. Inhalasyon anestezi, kullanıma sunulduğu yıllara göre sırasıyla halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, desfluran ve sevofluran olarak sıralanabilir. Son üretilen inhalasyon ajanları, genellikle daha düşük çözünürlüğe ve daha yüksek kimyasal stabiliteye sahip olma eğilimindedir. Inhalasyon anestezilerinin en yenileri olan desfluran ve sevofluran, nispeten daha inerts ve çözünürlükleri daha düşüktür [179]. Sevofluran, desfluran ve izofluran, dünya çapında gelişmiş ülkelerde en sık kullanılan inhalasyon ajanlarıdır; günümüzde ise en çok tercih edilen ajan sevoflurandır [181].

Inhalasyon anestezilerinin, inhibitör postsinaptik sinyal aktivitesini artırdığı ve eksitator sinaptik aktiviteyi inhibe ettiği düşünülmektedir; ancak etki mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır [182]. Volatil anestezi merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olmalarının yanı sıra, periferik sinir sistemi üzerinde de çok düşük düzeyde Na^+ kanallarını bloke edici etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür [183-186]. Halojenli bir ajan inhale edildiğinde, periferik nosiseptörlerde yeterli konsantrasyona ulaşamadığı ve kısmi basıncın ağrılı uyaranların iletimini engellemek için yeterli olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle ancak

doğrudan uygulama yolu ile nosiseptörlerde ağırlı uyaranların iletimini engellemek için yeterli konsantrasyona ve kısmi basınca ulaşılabilceğı bildirilmiştir [187, 188]. Bu verilere dayanarak, volatil anesteziklerin topikal etkilerinin kutanöz sinir sistemi üzerindeki Na⁺ kanallarını bloke edici faaliyetleri aracılığıyla gerçekteştiğı saptanmıştır [189].

İnhaler anesteziklerin farmakokinetiğı, kandaki çözünürlük, kalp debisi, doku dengesi, doku perfüzyon derecesi, metabolizma ve yaş gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Mevcut inhaler anesteziklerin tümü, anestezinin başlatılmasında, idamesinde veya her iki amaç için de kullanılmaktadır [182].

Tüm inhalasyon ajanları, kan basıncında düşüşe ve doza bağı miyokardiyal depresyona neden olabilir. Bu durum, kalp kapak hastalığına bağı anormal hemodinamisi olan hastalarda bu depresyonun şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Sevofluran, kalp atım hızı ve kardiyak fonksiyon üzerinde diğ er ajanlara göre daha stabil bir etkiye sahip olduğı için kardiyak rahatsızlığı olan hastalarda güvenle kullanılabileceğı kabul edilmektedir [190]. İdame anestezisi için kullanılan sevofluran, hızlı ve tutarlı uyanma özellikleri, daha iyi hemodinamik kontrol, postoperatif bulantı ve kusma insidansında azalma, maliyet avantajı ve hastaneden taburcu olma süresi gibi nedenlerle tercih edilen bir inhalasyon ajanıdır [190]. İdeal inhalasyon anestezileri, yeterli güce sahip olmalı, kan ve dokularda düşük çözünürlük göstermeli, fiziksel ve metabolik bozulmalara karşı dirençli olmalı ve hayati dokularda hasar oluşturmamalıdır. Sevofluran, fiziksel, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleriyle ideal anesteziklere yakın performans sergilemektedir [191].

2.3.1. Tarihçe

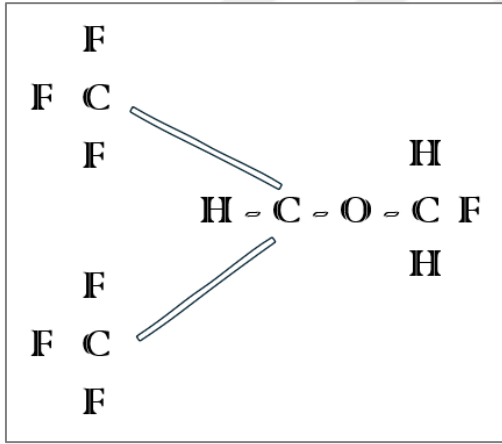
Sevofluran, cerrahi işlemlerde genel anestezi indüksiyonu ve idamesi için en yaygın kullanılan inhalasyon anestezi ajanlarından biridir. Sevofluran, 1960'lı yılların sonlarına doğru sentezlenmiş [192] ve 1971 yılına kadar klinik kullanıma girmemiştir. 1990'lı yıllarda ilacın lisansı alınmış ve Japonya'da en popüler halojenlenmiş inhalasyon anestezisi haline gelmiştir. ABD ve Avrupa'daki klinik çalışmaların tamamlanmasının ardından, ilacın diğ er inhalasyon anesteziğine alternatif olabileceğı gösterilmiştir [192, 193].

2.3.2. Fizyokimyasal özellikleri

Sevofluran, renksiz, uçucu, yanıcı olmayan ve etere benzeyen karakteristik hafif bir kokuya sahip [194], yüksek oranda florlu, inhalasyon anestezi ajanıdır. Sevofluran, yeterli güvenlik profiline sahip olup, genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [23, 24, 195].

Sevofluran, 30°C altındaki oda sıcaklığında ağız kapalı şişelerde saklanmalıdır. Hava veya oksijen karışımları içinde yanıcı ve patlayıcı özellik göstermezler [196]. Fakat nemden arındırılmış CO₂ absorbanları ile egzotermik bir tepkimeye girerek spontan tutuşma, patlama ve yangın oluşturabilmektedirler [197].

Kimyasal olarak, sevofluran bir poli-florlu metil izopropil eterdir (florometil-2,2,2 trifloro-1-(triflorometil) etil eter) [198] ve daha önceki inhalasyon anesteziklerine kıyasla en önemli kimyasal farkı florürün tek süstitüenti temsil ediyor olmasıdır [194](Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Sevofluranın kimyasal yapısı

Molekül ağırlığı 200.053 Dalton (Da) [199] olan sevofluran oda sıcaklığında stabildir, kaynama noktası 58,6°C ve buhar basıncı 160 mm Hg'dir. Bu özelliklerinden dolayı sevofluran konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir [195, 196].

Sevofluranın anestezi gücü, diğer inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi, lipid çözünürlüğü ile ilişkilidir. Sevofluranın yağ/gaz partiyon katsayısı 47.2 ± 2.7 'dir [200] ve hastaların %50'sinde hareketi önleyecek minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değeri %2.05 olarak bildirilmiştir [201]. Dolayısıyla, sevofluranın gücü halotan ve izoflurandan

düşük iken, desflurandan yaklaşık üç kat daha güçlüdür [194]. İnhalasyon anestezi ajanlarına ait özellikler Çizelge 2.2’de sunulmaktadır.

Çizelge 2.2. İnhalasyon anestezi ajanların özellikleri [196, 202]

AJAN	37 °C’deki doku partiyon katsayıları				MAC (vol %)	Buhar Basıncı (mm Hg at 20°C)
	Kan/Gaz	Beyin/Kan	Kas/Kan	Yağ/Kan		
Nitröz oksit	0,47	1,1	1,2	2,3	105	Gaz
Halotan	2,4	2,9	3,5	60	0.75	243
Isofluran	1,4	2,6	4,0	45	1.2	250
Desfluran	0,42	1,3	2,0	27	6	664
Sevofluran	0,65	1,7	3,1	48	2	160

2.3.3. Farmakokinetik özellikleri ve metabolizması

İnhalasyon anesteziğinin etki mekanizması, çoklu membran proteinleri ve iyon kanallarını içeren karmaşık bir süreç olmakla birlikte nihai etkisinin, merkezi sinir sisteminde terapötik doku konsantrasyonuna ulaşılmasına bağlı olduğu bilinmektedir [202]. Anestezi uyanma, anestezi ajanın beyin dokusundaki konsantrasyonun azalmasına bağlıdır. Anestezi biyotransformasyon, transkutanöz kayıp veya akciğerden atılımla elimine edilebilmektedir. İnhalasyon anesteziğinde eliminasyonda en önemli yol alveollerdir [202].

Düşük anestezi devre hacmi, yüksek taze gaz akımı, artmış ventilasyon ve yüksek serebral kan akımı gibi indüksiyonu hızlandıran faktörlerin çoğu, anestezi uyanmayı da hızlandırmaktadır [202]. Sevofluranın kan ve diğer dokulardaki çözünürlüğünün düşük olması, anestezinin hızlı indüksiyonunu, anestezi derinliğinin daha iyi kontrolünü ve anestezi hızlı derlenmeye olanak sağlamaktadır [196].

Absorbe edilen sevofluranın yaklaşık %3’ü biyotransformasyona uğramaktadır [196]. Sevofluran, karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450 2E1 enzimi aracılığıyla metabolize edilmekte ve sonucunda hekzafloroizopropanol ile renal yetmezliğin patogeneğinde rolü olduğu bilinen inorganik florür metabolitleri oluşmaktadır [203, 204]. Serum florür

konsantrasyonu, ameliyattan kısa bir süre sonra pik yapmaktadır. Ancak sevofluranın düşük kan/gaz çözünürlüğü ve hızlı eliminasyonu sayesinde florür konsantrasyonu hızla düşmekte ve bu durum, florür kaynaklı renal toksisitenin oluşumunu engellemektedir [196, 204].

Sevofluranın güçlü bazlar içeren CO₂ absorbanları (sodalime) ile etkileşime girmesi sonucu, Compound A ve Pentafluoroisopropenil fluorometil eter gibi toksik etki gösterebilen parçalanma ürünleri oluşmaktadır [196]. Bu etkileşim sonucu bozunma ürünü olarak oluşan Compound A'nın, geçici böbrek hasarına ilişkin biyokimyasal bulguları rapor edilmiştir [205]. Yüksek sevofluran konsantrasyonları, maruziyet süresinin uzaması, sıcaklık artışı ve düşük akışlı gaz akımı Compound A oluşumunu artırmaktadır [206]. FDA, Compound A birikimini en aza indirmek için sevofluranın en az 2 L/dk taze gaz akımıyla uygulanmasını önermektedir [196].

2.3.4. Farmakodinamik özellikleri

İntravenöz girişimin zor olduğu erişkinlerde ve özellikle pediatrik hastalarda, anestezinin inhalasyon yoluyla verilmesi ideal bir seçenek haline gelmektedir [207].

Sevofluran, doğal stabilitesi, düşük yanıcılığı, keskin olmayan kokusu, hızlı etki başlangıcı ve kısa uyanma süresine olanak tanıyan düşük kan:gaz çözünürlüğü ile öne çıkmaktadır. Ayrıca, minimal kardiyovasküler ve solunum yan etkileri, serebral kan akışı üzerinde minimal etkisi, diğer ilaçlarla düşük reaktivitesi ve konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilmesini sağlayan uygun buhar basıncı ve kaynama noktası gibi özellikleri sayesinde yaygın olarak tercih edilmektedir [208].

Sevofluran maske ile indüksiyon sırasında minimal irritasyon oluşturur ve güçlü bir bronkodilatördür [196, 204]. Sevofluranın %2-4 konsantrasyonunda kullanımıyla anestezi indüksiyonu hızla sağlanabilmektedir. Ayrıca hızlı derlenme özelliği sayesinde ayaktan anestezi gerektiren durumlarda da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [196]. Sevofluranın düşük çözünürlüğü; anestezinin idamesi sırasında alveolar konsantrasyonda hızlı değişimlere olanak sağlayarak anestezi derinliğinin daha kontrollü olmasını sağlar. Bu hızlı değişim yeteneği, daha yüksek çözünürlüğe sahip inhalasyon ajanlarıyla karşılaştırıldığında kullanılan toplam anestezik miktarını potansiyel olarak azaltmaktadır [192].

Sevofluranın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri sayesinde organ sistemleri üzerinde önemli yan etkilerinin görülmemesi, bu ilacın dünya çapında klinik uygulamalarda güvenilir bir anestezi ajanı olarak kabul görmesini sağlamıştır [209].

2.3.5. Sevofluranın antiinflatuar etkileri

İnhalasyon anestezi ajanı olan sevofluranın son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda antiinflatuar özellik gösterdiği bildirilmiştir. Tek akciğer ventilasyonu ile açık akciğer cerrahisi geçiren 40 hastada propofol ile sevofluranın antiinflatuar etkisinin karşılaştırdığı bir çalışmada perioperatif olarak inflammatuar mediyatörlerin (interlökinler 6, 8 ve 10, C-reaktif protein [CRP] ve prokalsitonin) değerleri ölçülmüştür. Propofol grubunda proinflammatuar mediyatörler (IL-6, IL-8) ve postoperatif CRP seviyeleri daha yüksek bulunurken, sevofluran grubunda antiinflatuar mediyatör olan IL-10'daki artışın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ile sevofluranın antiinflatuar bir etkisi olduğunu doğrulamış ve ayrıca sevofluranın daha az majör postoperatif komplikasyona neden olduğunu belirtmişlerdir [31]. Sevofluranın, alveolar epitel hücrelerinin lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen akciğer hasarı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada, sevofluranın endotoksin tarafından indüklenen akciğer dokusu ödemi ve inflammatuar hücre infiltrasyonunu azaltabileceğini bildirmişlerdir. Sevofluran uygulanan lipopolisakkarit hücrelerinde %33 daha az kemotaktik aktivite gözlemlendiği ve nötrofil gibi inflamasyonda etkin rol oynayan hücrelerin bölgede daha az toplandığını bildirmişlerdir [210]. Bunlara ek olarak, Lee ve ark.'nın [211] sevoflurana maruz kalma süresinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırdıkları bir çalışmada, ratlarda oluşturulan yara alanlarına 1, 4 ve 8 saat süreyle bir gruba sevofluran, diğer gruba ise oksijen uygulanmıştır. Sevoflurana 8 saat maruz bırakılan grupta, TGF- β 1 ve bFGF ekspresyonunun azalması, tip 1 kolajen sentezinde düşüşe yol açarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmuştur. Öte yandan, 4 saat maruz bırakılan grupta yara iyileşmesindeki değişiklikler, büyüme faktörlerinin ekspresyonunda bir farklılık olmaksızın, kolajen üretimindeki azalma ile birlikte gözlemlenmiştir.

2.3.6. Sevofluranın antibakteriyel etkileri

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, çeşitli anestezi ajanların in vitro antibakteriyel özellikler gösterdiği ortaya koyulmuştur. Halotan, kloroform, trikloroetilen, metoksifluran ve dietil eter anestezi buharlarının konsantrasyonla orantılı bir şekilde Escherichia coli

üzerinde bakterisidal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [212]. Yapılan başka bir in vitro çalışmada, *Pseudomonas Aeruginosa*'nın halotan, izofluran ve enfluran halojen anestezik ajanlara maruz bırakıldığında büyümesinin inhibe edildiği gösterilmiştir [213]. Ayrıca, halotan, metoksifluran ve trikloroetilenin klinik konsantrasyonlarında *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* üzerinde önemli inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir [214].

Martinez-Serrano ve ark., enfekte ülserler üzerindeki topikal sevofluran kullanım koşullarını simüle etmek amacıyla gerçekleştirdikleri bir kültür çalışmada, sevofluranın *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşlarının bakteriyel süspansiyonları üzerinde antibakteriyel etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, yazarlar sevofluranın geleneksel antibiyotiklerle benzer yolları kullanmadığını ve antibakteriyel etkisinin gram-negatif basillere karşı daha yüksek olduğunu bildirilmişlerdir [215]. Ameliyat bölgesinde çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonuna ek olarak *Staphylococcus aureus* süperenfeksiyonu gelişen bir hastada, sıvı sevofluran ile irrigasyon sonrası iyileşme gözlemlenmiş ve sevofluranın antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir [26].

Zhang ve ark., klinikte yaygın olarak kullanılan oksijen ile kombine edilen sevofluranın subanestezik dozda NF- κ B sinyal yolağının inhibisyonu aracılığıyla sepsis kaynaklı inflamatuvar yanıtları önemli ölçüde azalttığını [216] ve bakterisidal etki göstererek inflamatuvar akciğer hasarını önlediğini ileri sürmüşlerdir [217]. Sevofluranın etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada, hem in vitro hem de in vivo modellerde sevofluranın lipopolisakkarit kaynaklı proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı, makrofajlardaki nitrik oksit sentaz aktivitesini ve bakteri fagositozunu artırarak bakterisidal özellik gösterdiği bildirilmiştir [218].

2.3.7. Sevofluranın yan etkileri, toksisitesi ve kontrendikasyonları

Yan etkiler

Kardiyovasküler Sistem: Sevofluran, diğer halojenli inhalasyon anestezikleri gibi, konsantrasyona bağlı olarak arteriyel kan basıncında bir düşüş meydana getirmektedir. Bu düşüş, sistemik vazodilatasyona bağlı olarak hipotansif bir etki oluşturmaktadır. Aynı zamanda sevofluran kalp debisinde de konsantrasyona bağlı bir azalmaya neden olmaktadır

[196, 219]. Sevofluran, izofluran ve desfluranın aksine, taşikardiye neden olmamakta ve bu nedenle miyokardiyal iskemiye yatkın olan hastalarda tercih edilmektedir [196].

Solunum Sistemi: Sevofluran, spontan solunum yapan hastalarda, konsantrasyona bağlı olarak tidal hacimde bir azalma ve solunum hızında artışa neden olmaktadır [196]. Sevofluran, çok düşük düzeylerde de olsa, diğer volatil anestezi ajanları gibi solunum yolu irritasyonuna neden olabilmekte ve öksürük, apne, laringospazmı tetikleyebilmektedir. Sevofluranın keskin olmayan ve hoş kokusu nedeniyle, bu reaksiyonların sevofluran ile görülme olasılığı desfluran ve izoflurana göre daha azdır [219]. Diğer volatil anestezi ajanları arasında hava yolu irritasyonu açısından sırasıyla izofluran > halotan > sevofluran yer almaktadır [204]. Solunum sistemi üzerindeki yan etkiler, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi önceden mevcut akciğer patolojisi olan hastalarda daha sık görülmektedir [219]. Ayrıca, sevofluran ve diğer inhalasyon anestezi ajanları bronkodilatasyona, hipoksik ve hiperkapnik solunum yetmezliğine ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona neden olmaktadır [219].

Kaslar: Sevofluran, diğer halojenli inhalasyon anestezi ajanlarına benzer şekilde nöromusküler bloke edici ajanların etkilerini artırarak iskelet kaslarında gevşeme sağlamaktadır [196].

Böbrek: Sevofluranın, CO₂ absorbanı soda kireci ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan bozunma ürünü olan Compound A'nın potansiyel nefrotoksitesisi araştırma konusu olmuştur. Kapsamlı bir retrospektif çalışmada, sevofluranın diğer yaygın olarak kullanılan anestezi ajanlarıyla karşılaştırıldığında, sevofluran uygulamasını takiben serum kreatinin ve kan üre nitrojen konsantrasyonlarında artış insidanslarının normal sınırlar içinde gözlemlendiği ve böbrek fonksiyonu üzerinde olası olumsuz etkilerin görülmediği belirtilmiştir [220].

Toksisite

Sevofluran, güvenli bir inhalasyon anestezi ajanı olarak kabul edilmekte olup, yüksek dozda veya duyarlı bireylerde hepatotoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite açısından potansiyel riskler taşıyabilmektedir [219].

Hepatotoksisite: Diğer volatil anestezi ajanlarında olduğu gibi, sevofluran da karaciğerde spesifik bir CYP enzimi (2E1) tarafından kısmen oksitlenerek floroasetik asit metabolitine

dönüşmektedir. Bu spesifik metabolitin, immün aracılı antikor yanıtını tetikleyen antijenler olarak hareket eden karaciğer mikrozomal proteinlerini modifiye ettiği bulunmuştur. Sevofluranın düşük bir yüzdesinin bu yolla metabolize edilmesi nedeniyle bahsedilen reaksiyonlar çok nadir görülse de, teorik bir riskin mevcut olduğu bildirilmiştir [219].

Nefrotoksisite: Sevofluranın metabolizması sonucu oluşan hepatotoksik etkilerden sorumlu inorganik florür metabolitleri, aynı zamanda nefrotoksisite de gösterebilmektedir [219]. Ayrıca, sevofluran ile anestezi sistemlerinde kullanılan karbondioksit absorbanları arasındaki ekzotermik reaksiyon sonucu oluşan bir başka florlu yan ürün olan Compound A'nın, yapılan çalışmalarında hafif ve geri dönüşümlü böbrek hasarına neden olabileceği bildirilmiştir [221]. Gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süreli (8 saat) ve yüksek konsantrasyonlu (%3) sevofluran uygulamasının böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun biyokimyasal belirteçlerinde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmadığı bulunmuştur [222]. Compound A kaynaklı nefrotoksisitenin teorik riski, doza ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir [219].

Nörotoksisite: Sevofluranın mikroRNA manipülasyonu yoluyla nörotoksisiteyi indüklediğini gösteren hayvan çalışmaları bulunmasına rağmen [223, 224], günümüzde hamilelerde, yenidoğanlarda veya pediatrik hastalarda nörotoksisite nedeniyle kaçınılması gereken herhangi bir anestezi ajanı bulunmamaktadır [219]. Bununla birlikte, insanlardaki nörotoksisite gelişiminin doğrudan sevofluran kullanımına bağlı olduğuna dair henüz yeterli bir kanıt bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında da şimdiye kadar fetal hasar veya doğurganlıkta bozulmaya dair herhangi bir veri ortaya koyulmamıştır.

Kontrendikasyonlar

Sevofluran, sevoflurana veya diğer halojenli anesteziyelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Ayrıca, malign hipertermi duyarlılığı olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda kullanımı sakıncalıdır [219].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Bu çalışma, ARRIVE 2.0 yönergeleri ve Üç R (Replacement, Reduction, Refinement) ilkelerine uygun olarak tasarlandı [225]. Çalışma, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 02.08.2023 tarih ve E-66332047-604.01.02-714556 sayılı izni alınarak başlandı. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP) sunulan çalışma TDH-2023-8967 proje kodu ile kabul edildi ve BAP tarafından desteklendi. Denekler, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GÜDAM) temin edildi. Çalışmalar GÜDAM'da ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.2. Deney Hayvanları

Yapılan biyoistatistik öndeğerlendirme raporuna göre; "Tekrarlanan Ölçümler Varyans Analizi" yöntemi için yapılan güç analizleri sonucu örneklem genişliği her bir grupta en az 10 denek olmak üzere toplamda en az 30 denek olarak belirlenmiştir. Bu doğrultuda çalışmada 8 haftadan büyük, ortalama 230 – 260 gram ağırlıklarında 30 adet Wistar Albino türü erkek ratlar kullanıldı. Çalışmaya sağlıklı ve daha önce hiçbir deneyde kullanılmamış ratlar dahil edilmiştir. Denekler, optimum yaşam koşullarında aynı ortamda barındırıldı, standart beslenme ve su ihtiyaçları karşılandı. Deneklerin, ortama uyum sağlayabilmeleri için deneye başlamadan önce laboratuvar şartlarında en az 3 gün bekletildi. Ratlar, 21-24°C sıcaklık, %30-45 nispi nem ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsüne sahip laboratuvar koşullarında tutuldu. Bulundukları odanın havalandırması filtre edilerek, kontaminasyon riski önlenmiştir. Denekler her kafeste 5 tane bulunacak şekilde uzman veterinerler kontrolünde izlendi. Deney süresince, sakrifikasyon dışında herhangi bir denek kaybı olmadı.

3.3. Kullanılan Malzemeler ve Ekipmanlar

- Cerrahi işlem ve sakrifikasyon aşamasında; ratlarda anesteziyi sağlamak için, Ksilazin HCl (Alfazyne %2) ve Ketamin HCl (Alfamine %10)

- Yara alanlarının oluşturulması ve örneklerin elde edilmesinde; çapı 4 mm olan tek kullanımlık ‘punch’ biyopsi aleti (Disposafe Health&Life Care, India), 15 ve 21 numara bisturi ucu ve bisturi sapı, %10'luk povidon iyot çözeltisi, ekartör, ince periost elevatörü, presel, cerrahi makas, kemik pens, steril örtüler, steril eldivenler, steril gazlı bez (Resim 3.1)
- İrrigasyon ajanlarının uygulanmasında; tek kullanımlık dental enjektör, steril yuvarlatılmış pamuk peletler
- Yara yüzeylerinin dijital fotoğraflar ile makroskobik görüntü kaydının alınmasında; NIKON D5100 (Nikon Corp. Tokyo, Japonya), kalibrasyon için periodontal sond (Hu Friedy PCPUNC156, USA)
- Örneklerin saklanması için; plastik biyopsi kapları ve %10'luk formaldehit solüsyonu kullanılmıştır.



Resim 3.1. Steril cerrahi malzemeler

3.3.1. Sevofluran'ın hazırlanması

Çalışmada likit sevofluran (Sevorane %100 250 ml. inhalasyon çözeltisi, Abbvie Laboratories, Illinois, USA) tek kullanımlık dental enjektör yardımıyla uygulandı (Resim

3.2). Sevofluranın doz ayarlaması, yapılan literatür çalışmaları referans alınarak; ratların palatinal mukozasında oluşturacağımız 4mm çaplı yara bölgesine 1 ml/cm² oranına göre 0,12 ml topikal sevofluran olarak uygulandı [24, 30, 32, 226].



Resim 3.2. Sevofluran %100 250 ml. inhalasyon çözeltisi

3.3.2. Biyopsi aleti

Ratlarda tam kalınlık defekt oluşturmak üzere çapı 4 mm olan tek kullanımlık punch biyopsi aleti (Disposafe Health&Life Care, India) kullanıldı (Resim 3.3).



Resim 3.3. Biyopsilerde kullanılan 4 mm çapında steril punch aleti

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sevofluranın topikal uygulanmasının oral mukozal dokularda sekonder yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu deney 14 günlük bir dönem için planlanmıştır. Sakrifikasyonlar yara alanında granülasyon dokusu oluşumu ile anjiogenezisin en yüksek seviyeye ulaştığı 5. gün [227] ve kolajen düzeyinin en üst seviyeye ulaştığı 14. günler [228] olmak üzere iki farklı zaman diliminde gerçekleştirilmiştir.

30 adet Wistar Albino türü rat, GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) kullanılarak rastgele üç deney grubuna ayrıldı: Kontrol grubu (n=10), SF grubu (n=10) ve Sevofluran grubu (n=10). Her grupta, 5. ve 14. günlerde sakrifikasyon yapılacak şekilde iki alt grup oluşturuldu (Çizelge 3.1). Yara oluşumu ardından ratlara sakrifiye edilecekleri güne kadar (5. ve 14. günler) her gün düzenli olarak yara bakımı yapıldı.

Çizelge 3.1. Grupların dağılımı ve isimlendirilmesi

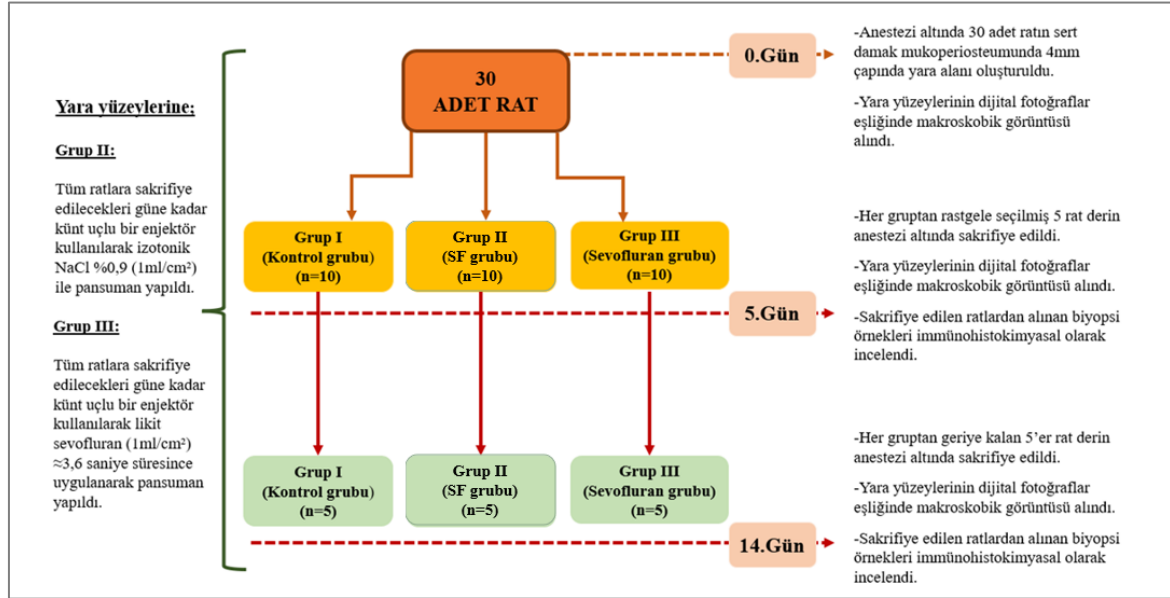
ANA GRUPLAR	ALT GRUPLAR	n
Kontrol Grubu	5. Gün	5
	14.Gün	5
SF Grubu	5. Gün	5
	14.Gün	5
Sevofluran Grubu	5. Gün	5
	14.Gün	5

Grup I (Kontrol grubu) (n=10): Deneysel bir ilaç uygulanmadı. Gruptan rastgele seçilmiş 5 adet rat deneyin 5. gününde, kalan 5 rat ise 14. gününde yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi.

Grup II (SF grubu) (n=10): Künt uçlu bir enjektör ile izotonik NaCl %0.9 (1 ml/cm²) her gün uygulandı. Gruptan rastgele seçilmiş 5 adet rat deneyin 5. gününde, kalan 5 rat ise 14. gününde yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi.

Grup III (Sevofluran grubu) (n=10): Künt uçlu bir enjektör ile likit sevofluran (1 ml/cm²) her gün uygulandı. Gruptan rastgele seçilmiş 5 adet rat deneyin 5. gününde, kalan 5 rat ise 14. gününde yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi.

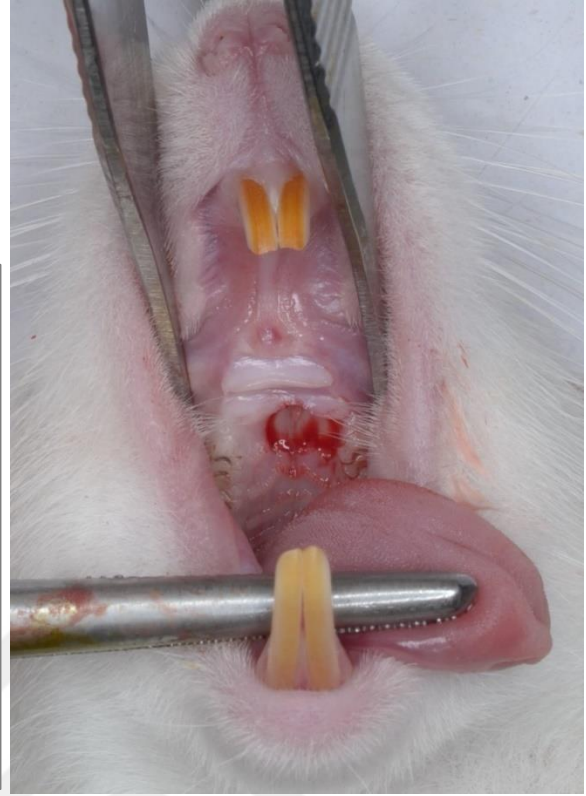
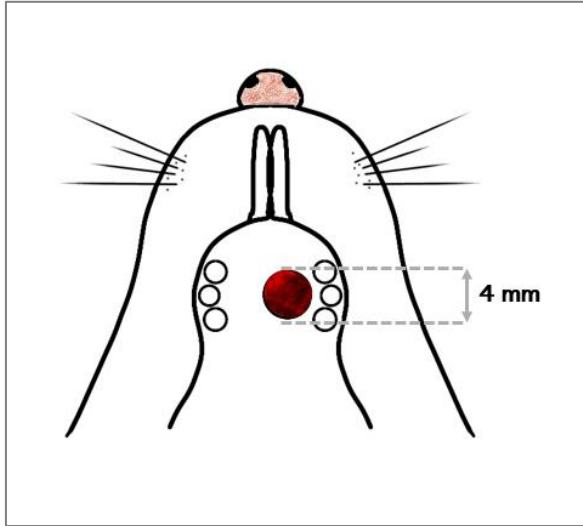
On dört gün süresince kaybedilen denek olmadı. İşlem sonrası 5. ve 14. günlerde denekler derin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Araştırmanın çalışma planı Şekil 3.1’de gösterilmektedir.



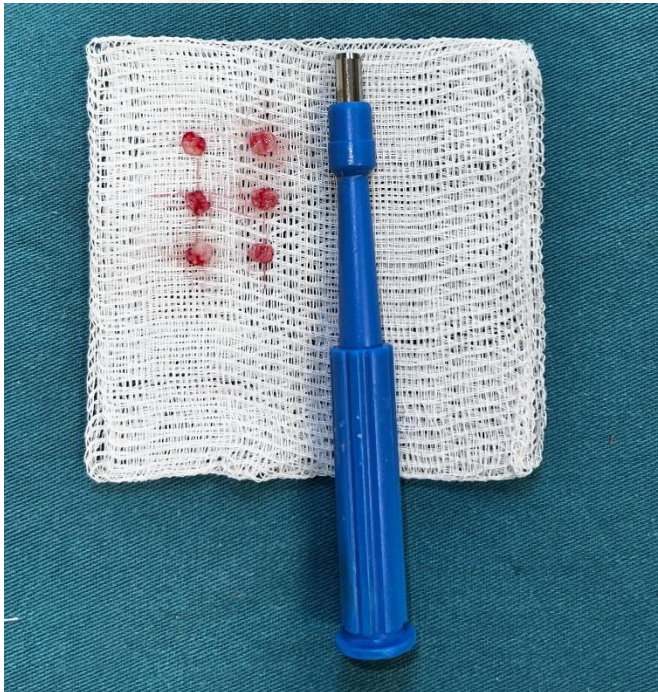
Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması

3.5. Yara Modelinin Oluşturulması

Deneklere intramüsküler olarak Ketamin HCl (45 mg/kg; Alfamine %10, Alfasan, Hollanda) ve Ksilazin HCl (2.5 mg/kg; Alfazyne %2, Alfasan, Hollanda) uygulanarak derin anestezi sağlandı. Asepsi ve antisepsi kurallarına uygun şekilde cerrahiye hazırlanan ratlar, sırt üstü pozisyonda sabitlenerek steril aletlerle dil ve yanak ekarte edildi. Sert damakta, 4 mm’lik punch biyopsi aleti ile tam kalınlıkta eksizyonel yara oluşturuldu (Resim 3.4). Eksize edilen doku künt diseksiyonla çıkarıldı (Resim 3.5) ve kanama kontrolü sağlandı. Yara, sekonder iyileşmeye bırakılırken, işlem günü "sıfırıncı gün" olarak kaydedildi.



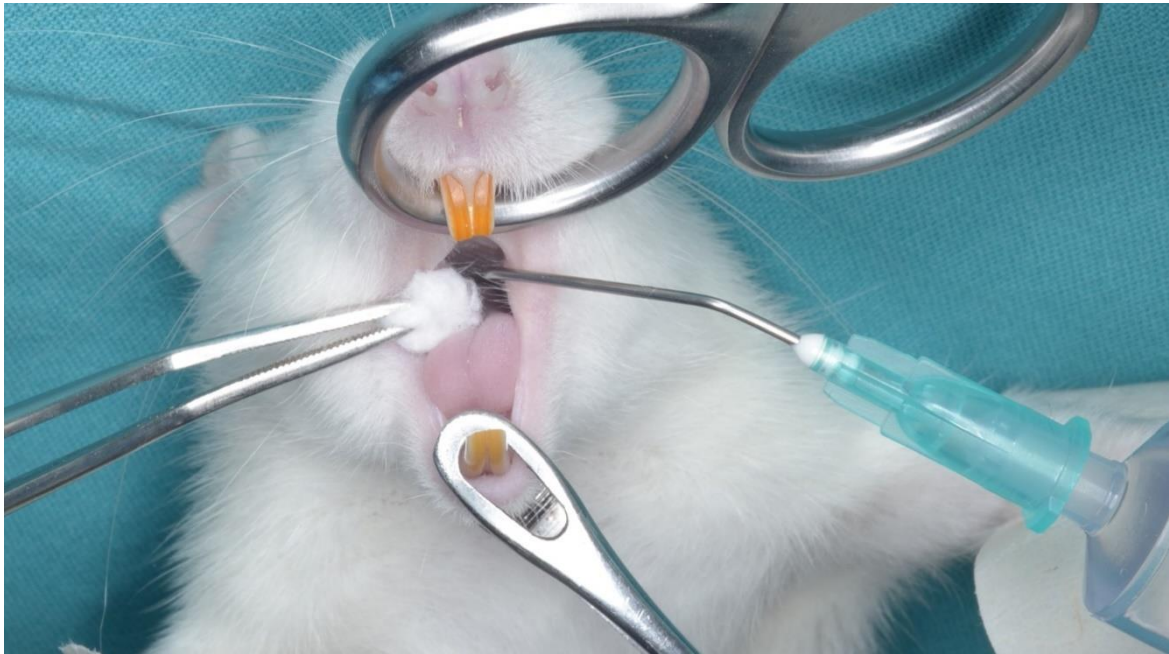
Resim 3.4. Tam kalınlık eksizyonel yara bölgesinin oluşturulması



Resim 3.5. Cerrahi olarak çıkarılan palatinal mukoza

3.6. İrrigasyon Ajanlarının Uygulanması

Ratların palatinal bölgelerinde yara oluşturulmasını takiben sakrifiye edilecekleri güne kadar her sabah, günde bir kez olmak üzere; SF grubuna %0.9 NaCl, Sevofluran grubuna ise 1 ml/cm² oranında 0,12 ml sevofluran $\approx$ 3,6 sn boyunca künt uçlu bir enjektör ile topikal olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise herhangi bir deneysel ajan uygulanmadı. Deney hayvanlarının irrigasyon ajanlarını yutmasını engellemek amacıyla işlem sırasında irrigate edilen solusyonların emdirildiği steril yuvarlatılmış pamuk peletler kullanıldı (Resim 3.6).



Resim 3.6. İrrigasyon ajanlarının uygulanması

3.7. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Temini

Cerrahi işlemden sonraki 5. ve 14. günlerde her gruptan 5 adet rat derin anestezi altında (Ketamin hidroklorür (90-150 mg/kg), Ksilazin hidroklorür (7.5-16 mg/kg)), intrakardiyak kan alımı ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası deney hayvanlarının üst çeneleri, palatinal kemik ve yumuşak doku ile birlikte bir bütün halinde çıkarıldı (Şekil 3.7a). Elde edilen örnekler %10'luk formaldehit içeren kaplara yerleştirildi (Şekil 3.7b). Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na teslim edildi. Mikroskopik incelemede tüm gruplarda yer alan deneklerden alınan doku örnekleri ve seri kesitlerin bir kısmı Masson Trikrom boyamaları ile diğer kesitler ise Streptavidin-Biotin-

Peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal inceleme için boyandı ve sonuçlar değerlendirildi.



Resim 3.7. Histolojik analizler için eksize edilen rat üst çenesi(a), formaldehit solüsyonu içeren numune kapları ve doku kasetleri (b)

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

Deparafinizasyon için 60°C'lik etüvde bekletilen parafin bloktan elde edilen doku kesitleri 2x10 dakika üç farklı ksilen serisinde bekletildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirildi. Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya kadar getirildi. Doku kesitleri Bio Optica Masson trikrom 04-010802(lot/cat# 23180) hazır kit prosedürü takip edilerek boyandı. Kesitlerin üzerine 6 damla A solüsyonu damlatılır, üzerine 6 damla B solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi. Doku kesitleri yıkamadan üzerlerine solüsyon C den 10 damla damlatıldı ve 4 dakika beklendi. Kesitler distile su içerisinde 3-4 saniye hızlıca yıkayarak üzerine 10 damla D solüsyonunda damlatılıp 4 dakika beklendi. Kesitler distile su içerisinde yıkanarak üzerine 10 damla E solüsyonunda damlatılıp 10 dakika beklendi. Doku kesitleri yıkamadan üzerlerine F solüsyonundan 10 damla damlatılarak 5 dakika beklendi. Doku kesitleri yıkanarak artan alkol serilerinden geçirildi. Absolü alkolde (%100'lük) 1 dakika bekletildi. Doku kesitleri parlatma ve temizleme için 2x10 dakika Ksilol serilerinden geçirilerek daha sonra boyanmış doku

üzerine Entellan damlatılarak lamelle kapatılıp kuruduktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

Yara bölgesindeki yara ağzı açıklığı Image J (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, ABD) programıyla en küçük büyütmede mikrometre cinsinden ölçüldü. İnflamasyon düzeyi, fibrozis ve fibroblast olgunlaşma düzeyleri, angiogenezis, epidermal rejenerasyon düzeyi histolojik olarak değerlendirmek için kesitler semi kantitatif yöntemle aşağıdaki şekilde skorlandı [230, 231]:

Çizelge 3.2. Dokuların semi- kantitatif değerlendirmesi için histolojik skorlama

	ANJIYOGENEZİS	İNFLAMASYON	FİBROZİS MIKTARI VE FİBROBLAST OLGUNLAŞMA DÜZEYLERİ	EPİDERMAL REJENERASYON
0	Yok		Yok	
1	Hafif (1 yüksek büyütme alanında 5 damardan az)	Çok hafif (3 yüksek büyütme alanında 0-25 hücre)	Hafif	Çok az epidermal organizasyon (dokunun % 20'ından fazlası)
2	Orta (1 yüksek büyütme alanında 6-10 damar)	Hafif (3 yüksek büyütme alanında 25-50 hücre)	Orta	Az epidermal organizasyon (dokunun % 40'ından fazlası),
3	Belirgin (1 yüksek büyütme alanında 10 damardan fazla)	Orta (3 yüksek büyütme alanında 50-75 hücre)	Belirgin	Orta epidermal proliferasyon (dokunun % 60'ından fazlası),
4		Şiddetli (3 yüksek büyütme alanında 75-100 hücre)		Tam epidermal yeniden yapılanma (remodeling) (dokunun % 80'inden fazlası)

3.9. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Doku kesitlerinde, hücre ve doku antijenlerini göstermek amacı ile işaretlenmiş IL-22 (WZ11RNP, E-AB-67738, Elabscience, USA) (1/100), IL-17A (10304952, ab214588, Bioss USA) (1/300) poliklonal antikorlar ve pSTAT3 (BC11245199, bs-3429R, Bioss USA) (1/300) kullanılarak Streptavidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama işlemi uygulandı.

Dokular fiksasyon işlemi için 48 saat % 10'luk nötral formaldehitte bekletildi. Örnekler yaklaşık 10-15 gün EDTA'lı dekalsifikasyon solüsyonunda yumuşayana kadar dekalsifiye edildikten sonra rutin takip işlemlerine geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler etüvde 58°C de deparafinize edildikten sonra antijenik epitoplara açığa çıkarılması amacıyla mikrodalga fırının orta ayarında 3x5 dk sitrat tamponu ile antijen geri kazandırma işlemi yapıldı. Kesitler oda ısısına soğutuldu. Kesitler fosfat tamponu ile 3x5 dk yıkandı ve dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini durdurmak için %3'lük hidrojen peroksit (O2Q46013, Thermo Scientific, USA) içerisinde 10 dk bekletildi.

Fosfat tamponu ile 3x5 dk yıkanan kesitler, boyama haznesine dizildikten sonra, özgün olmayan bağlanmayı engellemek ve istenmeyen zemin boyanmasını önlemek için 5 dk UV blokta (PHLV144, Thermo Scientific, USA) bekletildi. UV bloktan sonra yıkama yapılmadan uygun dilüsyon oranlarında sulandırılan primer antikor damlatıldı ve kesitler +4 °C' de 1 gece bekletildi. İnkübasyon süresi tamamlanan kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve sekonder antikor (PHLV144, Thermo Scientific, USA) damlatılarak 10 dk beklendi. Kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve streptavidin-peroksidazda (PHLV144, Thermo scientific, USA) 10 dk bekletildi. Kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve DAB (3, 3' diaminobenzidine tetrahydrochloride) (HDX69417, Thermo Scientific, USA) kromojen damlatılarak mikroskop altında renkli reaksiyon oluşana kadar takip edildi. Reaksiyon veren kesitler distile suya alınarak reaksiyon durduruldu. Nukleus boyası olarak 10 sn Harris Hematoksilen uygulandı. Fosfat tamponu ile morartma işlemi yapılan kesitler distile sudan geçirildikten sonra dehidratasyon işlemi için 2x5 dk %96 alkol, 2x5 dk %100 alkol, 30 dk ksilolden geçirildikten sonra Entellan (Sigma-Aldrich, US) kullanılarak lamel ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal incelemeler için parafin bloklardan alınan 4-5 µm kalınlığındaki kesitlere IL-22, IL-17A ve pSTAT3 primer antikorları uygulandı. Kamera ataçmanlı ışık mikroskobu Leica Qwin LAS9 programı yardımıyla, her kesitte rastgele seçilen 5 alanda x40 büyütmede fotoğraflar çekildi. Fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı ve kesitlerdeki antikorların boyanma yoğunluğu hesaplandı.

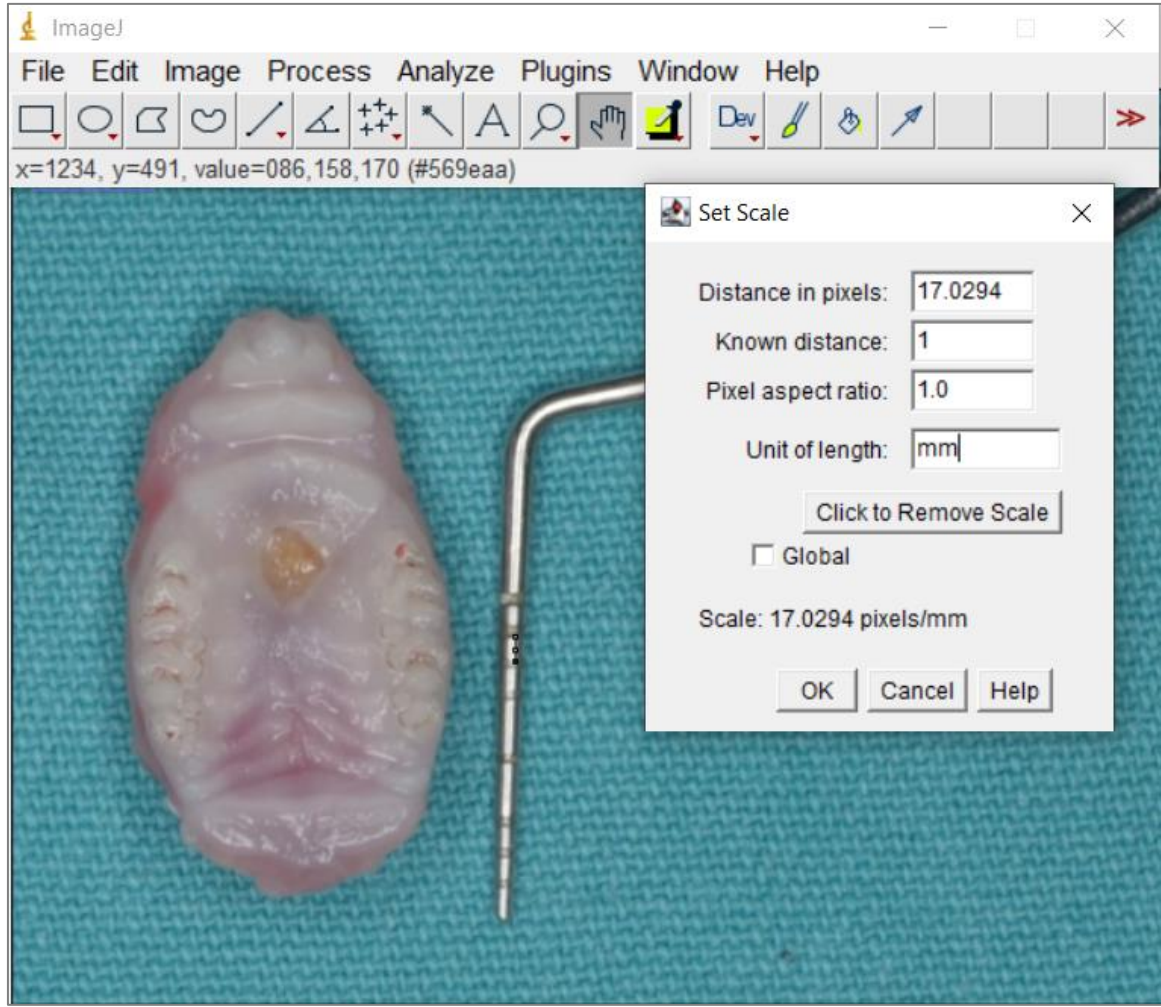
3.10. Klinik (Makroskobik) Yara İyileşmesi Değerlendirmesi

Fotoğraflar dijital kamera kullanılarak 5. ve 14. günlerde, ratların maksillaları ayrıldıktan sonra çekildi ve görüntüler bilgisayara aktarıldı. Bilgisayar ortamında Image J programı kullanılarak yara alanları fotoğrafik olarak değerlendirildi. Image J programı ile kalibrasyon işlemi kılavuz periodontal sond yardımıyla bilinen bir uzunluk birimine karşılık gelen piksel sayısının hesaplanmasıyla gerçekleştirildi (Resim 3.8). Tanımlanan ölçüye göre, her kesitin epitelyal kenarları sınır olarak kabul edilerek, yara alanlarının mm² cinsinden ölçümleri yapıldı (Resim 3.9). Yara yüzey ölçümleri kaydedildikten sonra Walker formülü ile yara alanlarının iyileşme yüzdesi hesaplandı [229].

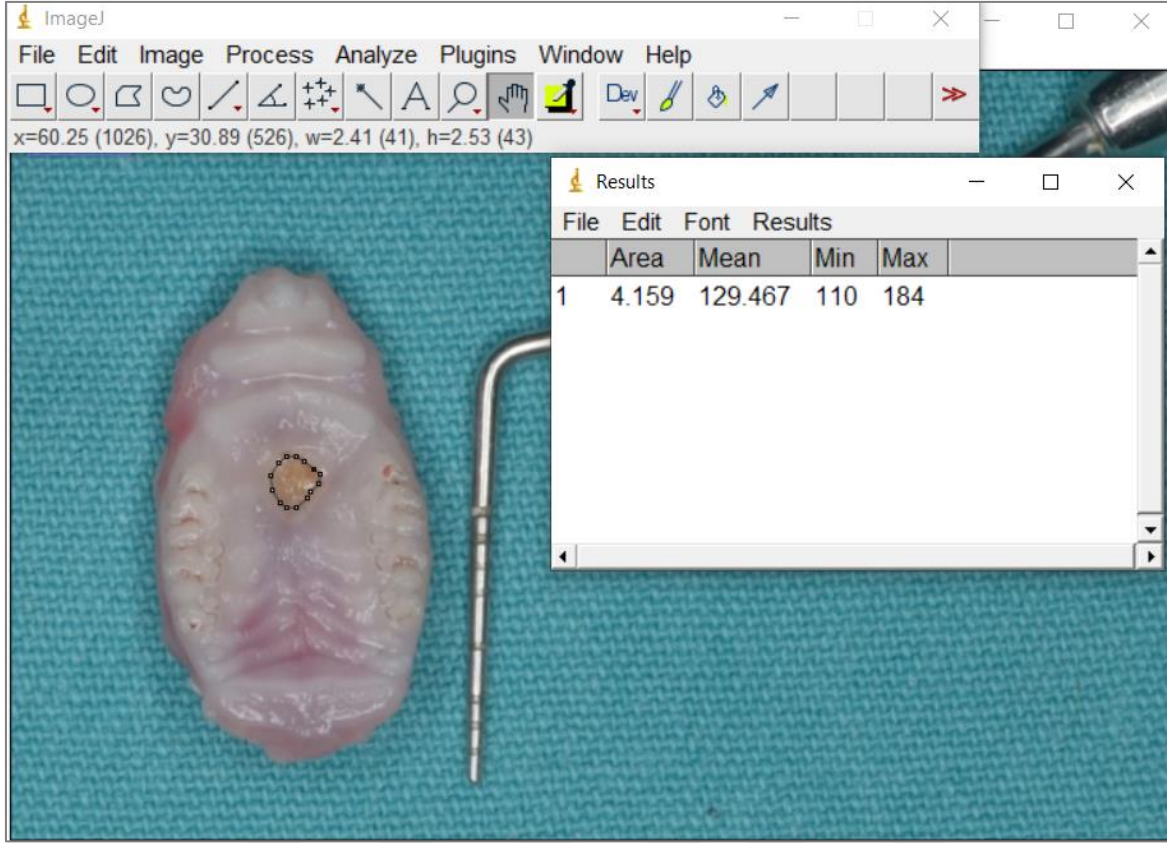
Walker Formülü:

$$\% \text{ Yara Alanı} = \frac{\text{X Gündeki Yara Alanı}}{\text{İlk Gün Ölçülen Yara Alanı}} \times 100$$

$$\text{Yara İyileşme Oranı} = 100 - \% \text{ Yara Alanı}$$



Resim 3.8. Kalibrasyonun yapılması



Resim 3.9. Image J programı ile yara alanı ölçümü

3.11. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows version 25 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı ve grafik tasarımlarında Graph-Pad Prism 10 uygulaması kullanıldı. Çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan) verildi. Kategorik değişkenlerin 5.gün ve 14.gün zamanlarındaki değerleri arasındaki uyumu değerlendirmek için McNemar Bowker testi yapıldı. Gruplara göre diğer kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile test edildi. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değerin 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanıldı. Numerik değişkenler için normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile ve varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma sahip bağımlı iki ölçümün zamana bağlı değişimi bağımlı örneklerle t testi, normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için ise Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları Testi ile analiz edildi. Normal dağılıma sahip bağımsız üç veya daha fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılması için Varyans Analizi Anova, normal dağılıma uymayan ölçümler için ise Kruskal Wallis testi

kullanıldı. Elde edilen p değerinin 0,05‘den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için I. Tip Hata olasılığı $\alpha=0.05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

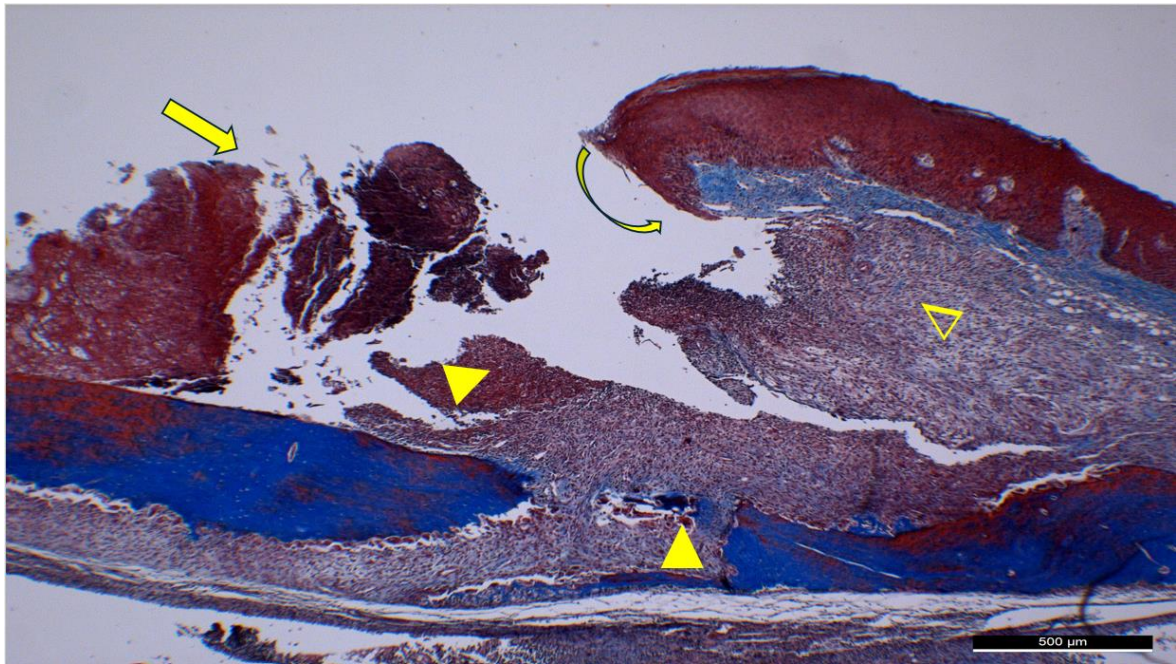
4.1. Histopatolojik Bulgular

Yara iyileşmesi değerlendirilirken, kontrol, SF ve sevofluran grupları arasındaki inflamasyon düzeyi, fibrozis ve fibroblast olgunlaşma düzeyleri, angiogenezis ve epidermal rejenerasyon düzeyleri karşılaştırıldı. Masson Trikrom ile boyanmış kesitler, ışık mikroskobu altında incelenerek değerlendirmeler yapıldı.

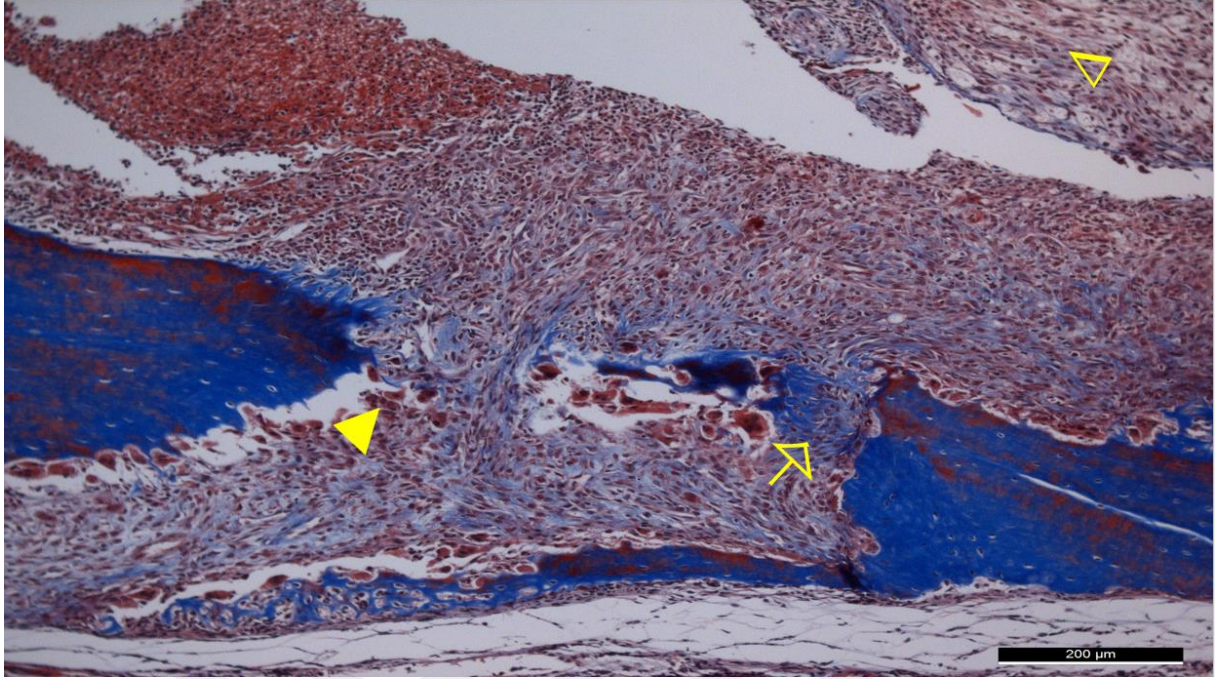
4.1.1. 5. gün

Kontrol Grubu

Kontrol grubunun 5. gününde, epitel ve epitelin hemen altındaki lamina propriada yara bölgesinin açık olduğu görüldü (Resim 4.1). Epitelin yara bölgesinin devamında çok kısa bir alanda bazal membranın devamlılık gösterdiği gözlemlendi. Yara ağzında ve kemik dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı. Kemik dokusunda ECM üretimi ve granülasyon dokusu formasyonu gözlemlendi, kolajen liflerinin düzensiz bir organizasyona sahip olduğu tespit edildi (Resim 4.2).



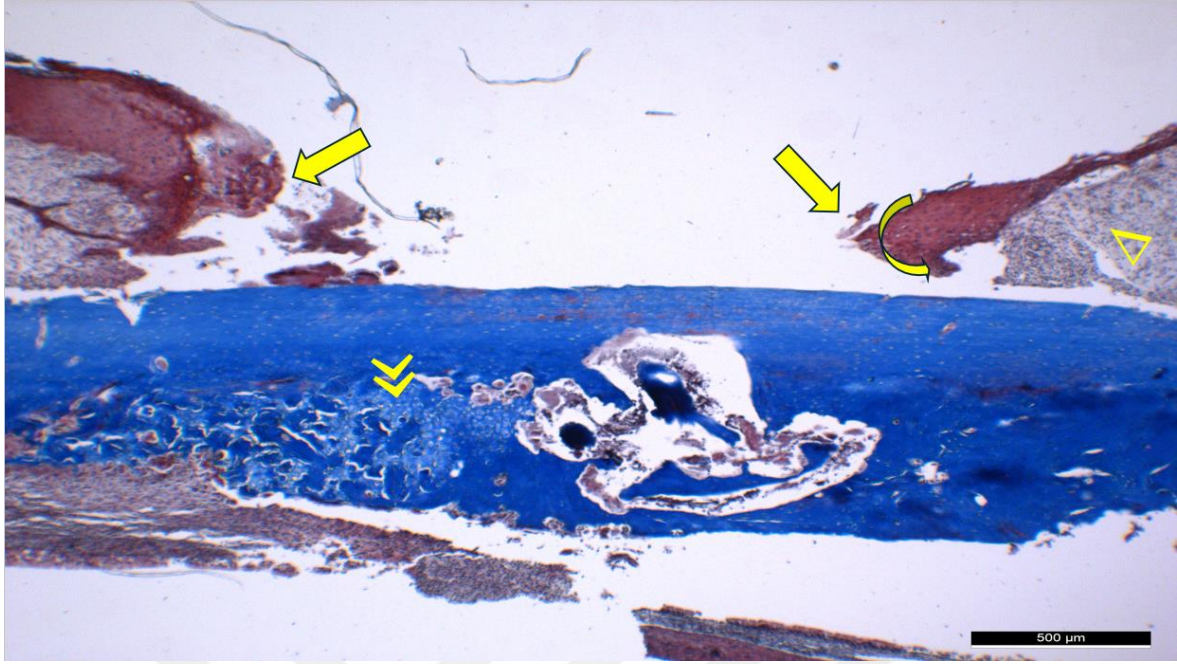
Resim 4.1. 5. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 4X). Yara bölgesi ($\rightleftharpoons$), epitel ($\curvearrowright$), granülasyon dokusu (Δ), bağ doku hücreleri ($\blacktriangle$), kolajen lifler ($\Uparrow$)



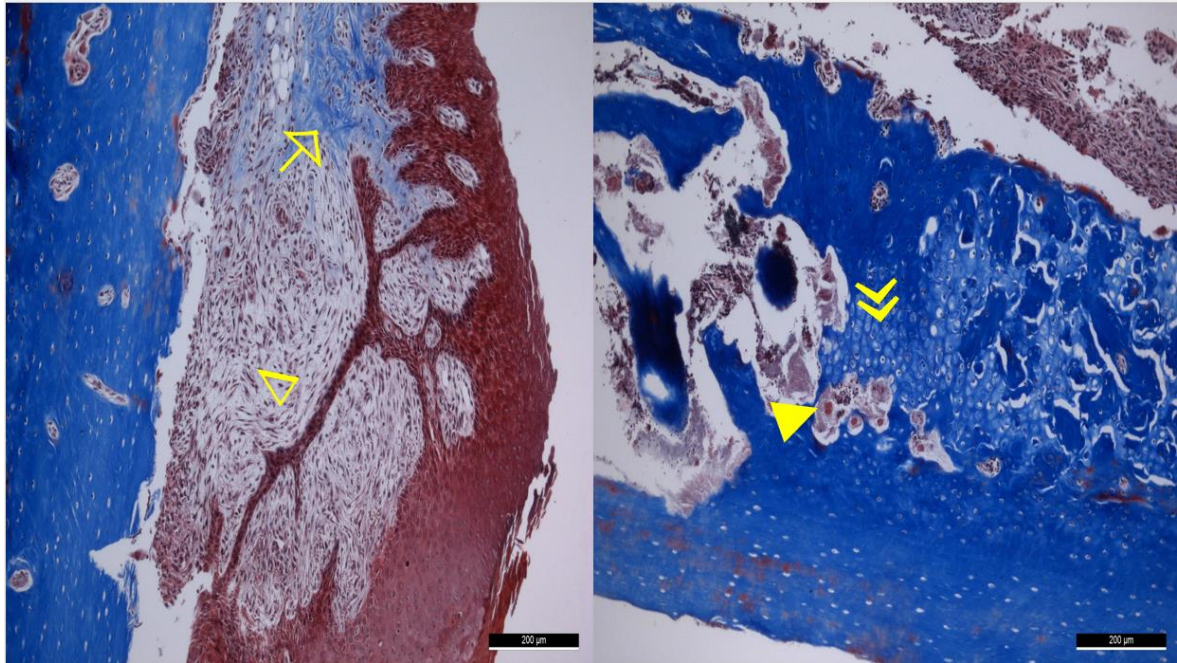
Resim 4.2. 5. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 10X). Yara bölgesi ($\Rightarrow$), epitel (), granülasyon dokusu (Δ), bağ doku hücreleri ($\blacktriangle$), kolajen lifler ($\Uparrow$)

Serum Fizyolojik Grubu (SF)

SF grubunun 5. gününde yara ağzı açıklığının kontrol grubuna benzer olduğu görüldü. Reepitelizasyonun göstergesi olan epitelin, bazal membranın yara bölgesinin hemen komşuluğunda sona erdiği tespit edildi (Resim 4.3). Yara ağzının hemen komşuluğunda granülasyon dokusunun varlığı saptandı. Bu bölgede kolajen lifler düzensiz bir görünüm sergileyip yara ağzına uzak alanlarda izlendi. Ayrıca, kemik dokusunda primer kemik oluşum alanlarının gözlemlendiği görüldü. (Resim 4.4).



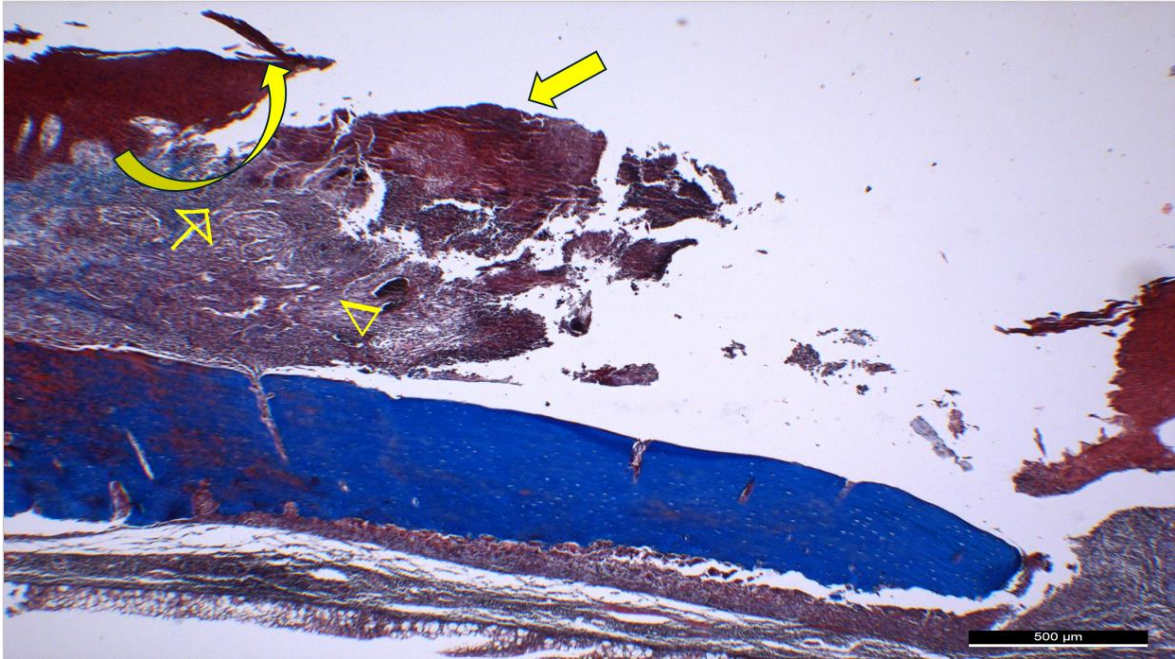
Resim 4.3. 5. gün SF grubu (Masson's Trikrom 4X). Yara bölgesi (⇔), epitel (↪), granülasyon dokusu (Δ), primer kemik oluşum alanları (»»)



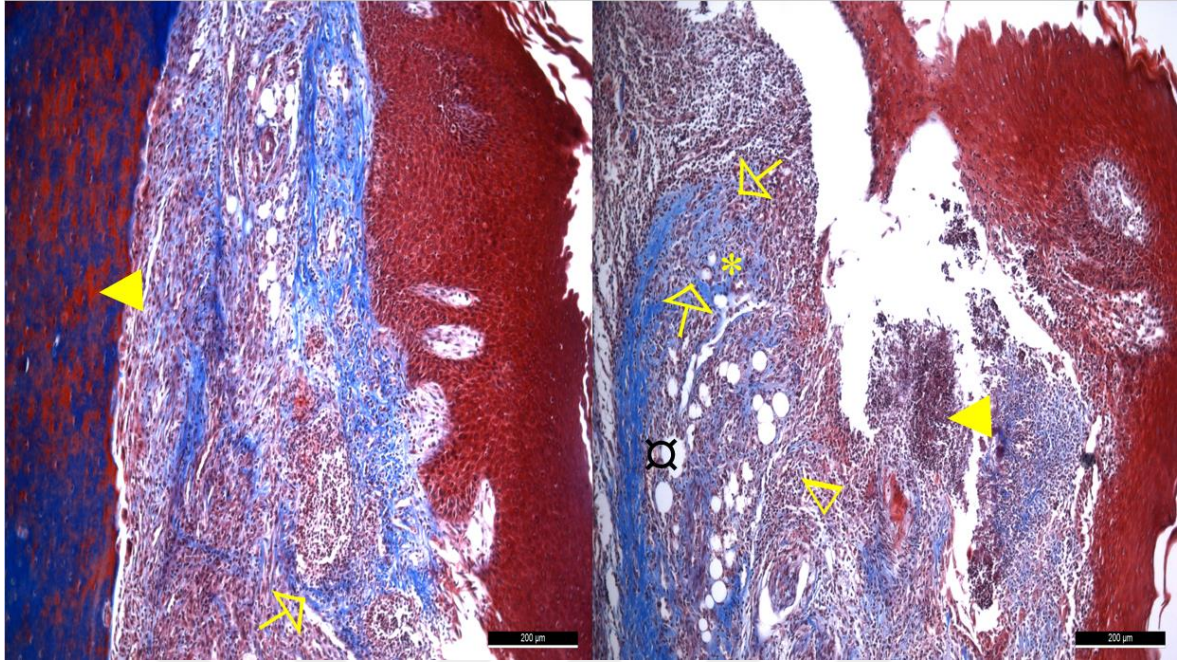
Resim 4.4. 5. gün SF grubu (Masson's Trikrom 10X). Yara bölgesi (⇔), epitel (↪), granülasyon dokusu (Δ), bağ doku hücreleri (▲), kolajen lifler (↑), primer kemik oluşum alanları (»»)

Sevofluran Grubu

Sevofluran grubunun 5. gününde ise yara ağzı açıklığının diğer alt gruplara kıyasla azaldığı ve reepitelizasyonun diğer gruplara göre oldukça yüksek seviyede olduğu belirlendi. Epitelin bazal membranın yara bölgesinin komşuluğunda da devam ettiği görüldü. Ayrıca, yara ağzının hemen komşuluğunda granülasyon dokusunun varlığı saptandı (Resim 4.5). Bu bölgede kolajen lifler düzenli bir görünüm sergilemekte olup, yara ağzına yakın alanlarda granülasyon dokusu içinde de izlendi. Kemik dokusunda bağ dokusu hücrelerinin infiltrasyonu gözlemlenmiş, yara ağzının hemen altındaki ECM'de adipoz hücrelerinin varlığı ve damar çevresinde kolajen liflerinin varlığı tespit edildi. Bu bulgular yara iyileşmesinin proliferatif evresinin bir göstergesi olarak kaydedildi (Resim 4.6).



Resim 4.5. 5. gün sevofluran grubu (Masson's Trikróm 4X). Yara bölgesi ($\rightleftharpoons$), epitel ($\curvearrowright$), granülasyon dokusu (Δ), kolajen lifler ($\Uparrow$)

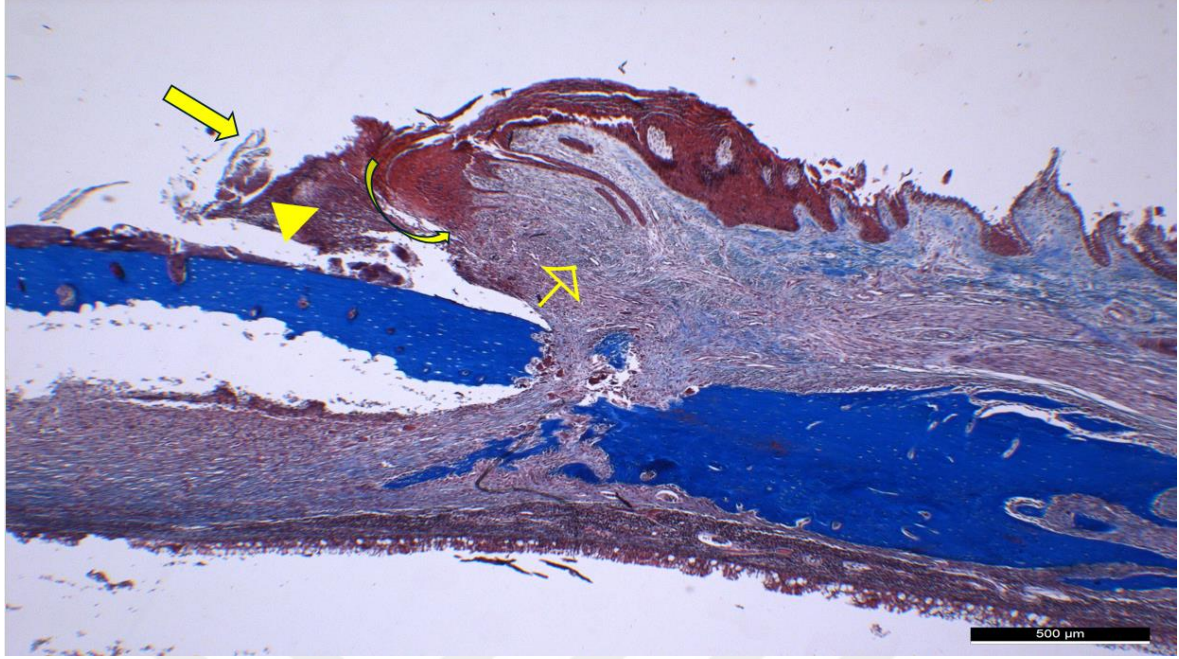


Resim 4.6. 5. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 10X). Yara bölgesi (⇔), epitel (↪), granülasyon dokusu (Δ), kolajen lifler (⋈), yağ dokusu hücreleri (⋈), bağ doku hücreleri (⋈), kan damarı (*)

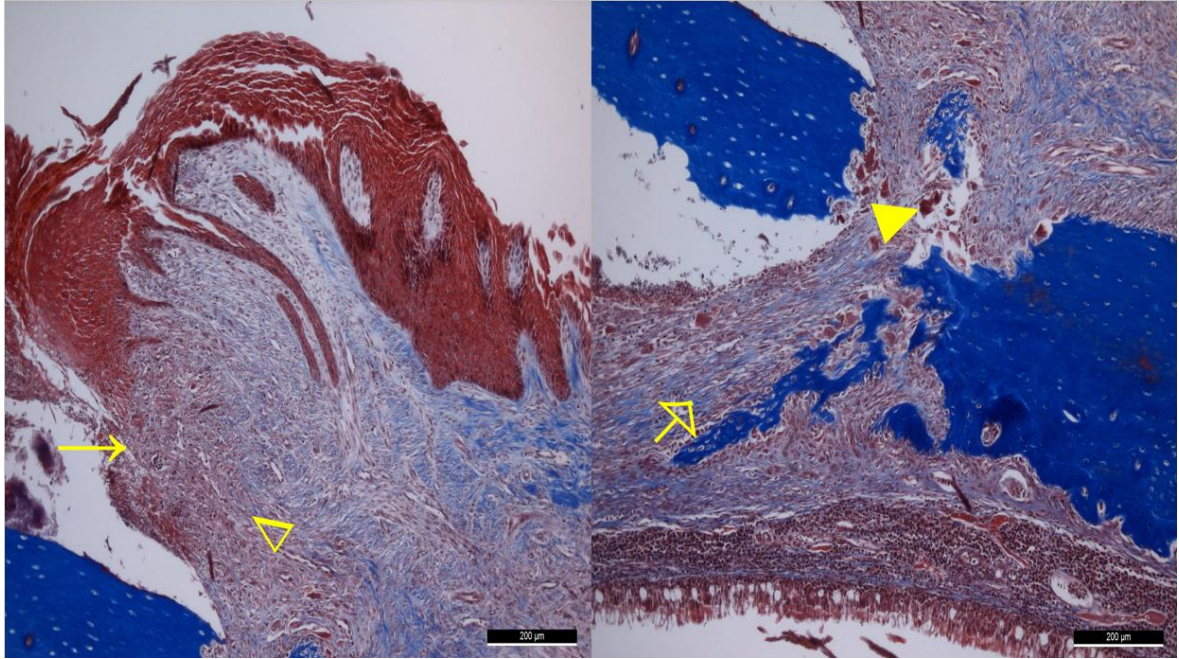
4.1.2. 14. gün

Kontrol Grubu

Kontrol grubunun 14. gününde, epitel ve epitelin hemen altındaki lamina propriada yara bölgesinin hala açık olduğu gözlemlendi. Epitel bazal laminası, yara ağzında daha aşağıya doğru devamlılık gösterirken, ECM'de kolajen liflerin daha homojen bir şekilde dağıldığı gözlemlendi (Resim 4.7). Ayrıca, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve granülasyon dokusu bu grupta da görüldü (Resim 4.8).



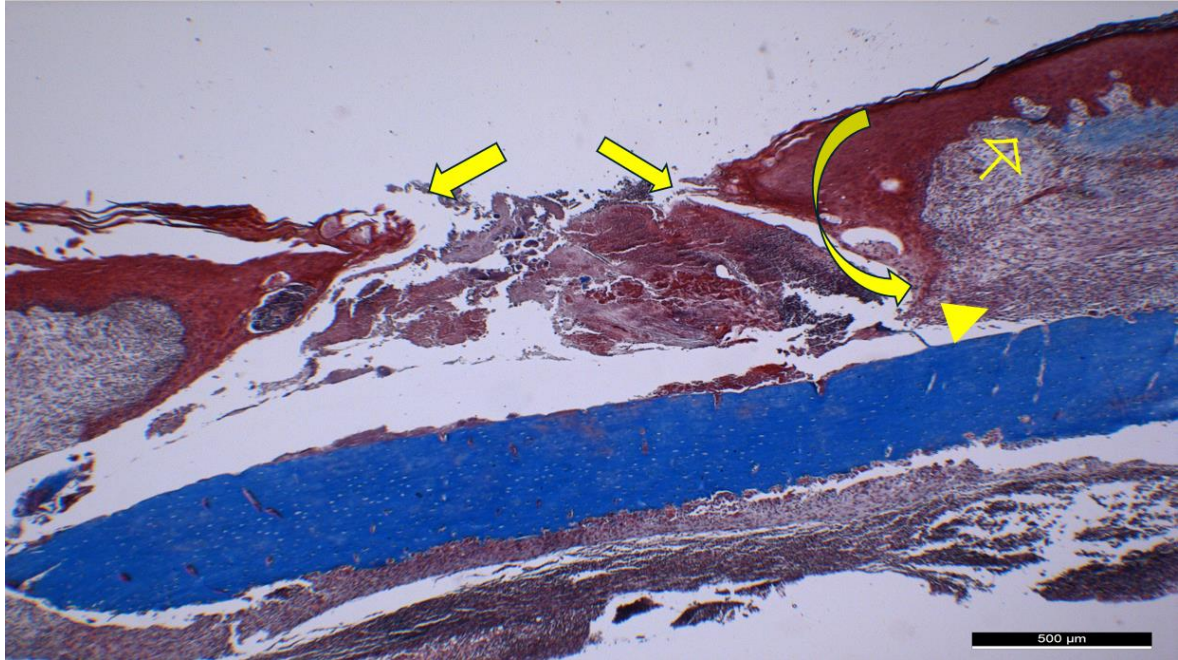
Resim 4.7. 14. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 4X). Yara bölgesi ($\Rightarrow$), epitel ($\hookrightarrow$), granülasyon dokusu (Δ), bağ doku hücreleri ($\blacktriangle$), kolajen lifler ($\uparrow$)



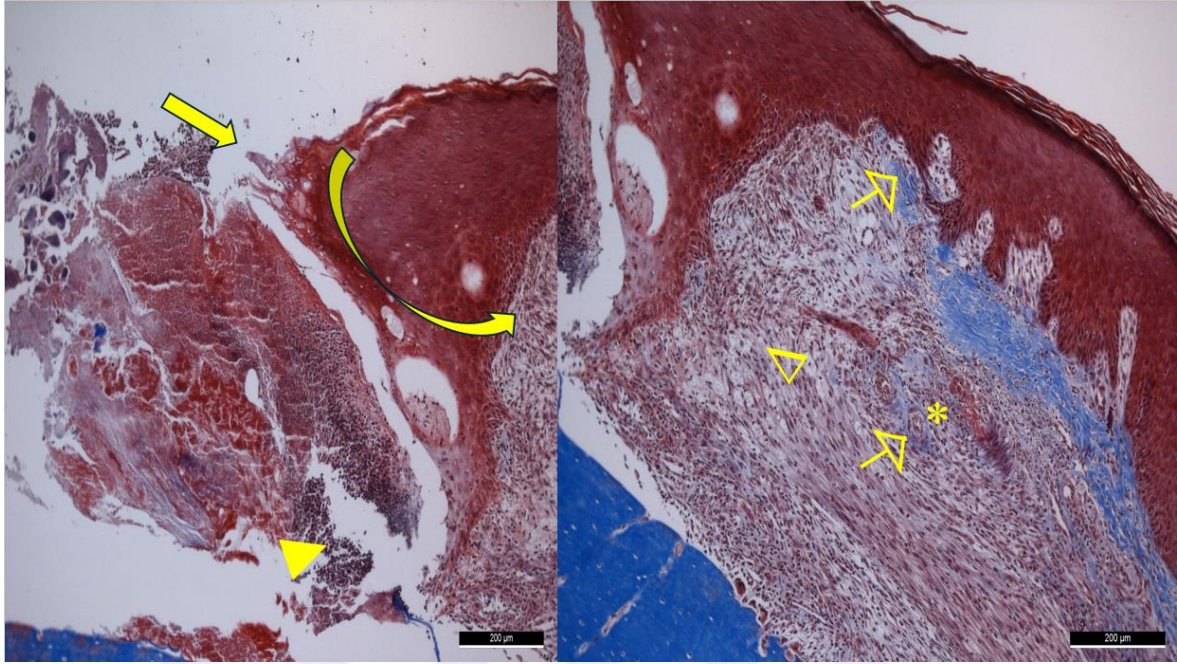
Resim 4.8. 14. gün kontrol grubu (Masson's Trikrom 10X). Yara bölgesi ($\Rightarrow$), epitel ($\hookrightarrow$), granülasyon dokusu (Δ), bağ doku hücreleri ($\blacktriangle$), kolajen lifler ($\uparrow$), bazal membran ($\rightarrow$)

Serum Fizyolojik Grubu (SF)

SF grubunun 14. gününde, yara ağzı açıklığının belirgin bir şekilde yakınlaştığı görüldü. Reepitelizasyonun bir göstergesi olan epitel bazal mebranının yara ağzının aşağısına doğru devamlılık gösterdiği gözlemlendi (Resim 4.9). Yara ağzının hemen komşuluğunda granülasyon dokusunun varlığı saptandı. Bu bölgede kolajen lifler düzensiz bir görünüm sergilese de, yara ağzının hemen komşuluğundan başlaması önemli bir bulgu olarak değerlendirildi. Ayrıca, kemik dokuya ait yara bölgesinde primer kemik oluşum alanları da önemli bir bulgu olarak kaydedildi. Bu grupta anjiogenezisin bir göstergesi olarak kan damarlarının çevresinde kolajen liflerin varlığı gözlemlendi (Resim 4.10).



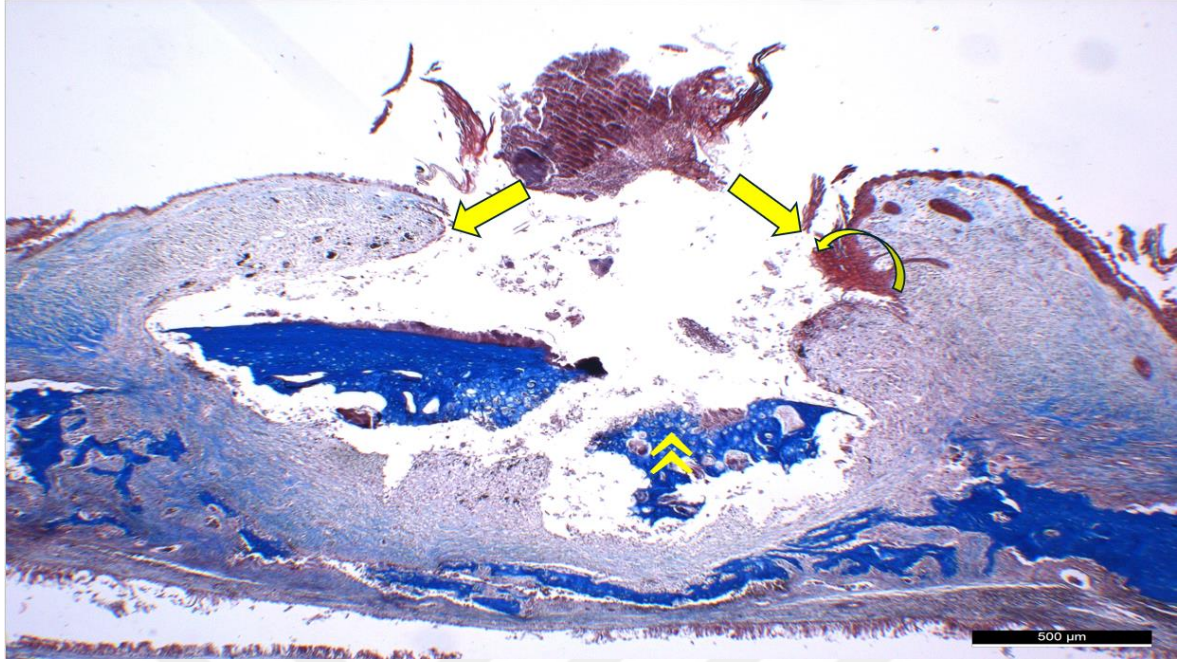
Resim 4.9. 14. gün SF grubu (Masson's Trikrom 4X). Yara bölgesi (⇒), epitel (↪), bağ doku hücreleri (▲), kolajen lifler (↗), bazal membran (→)



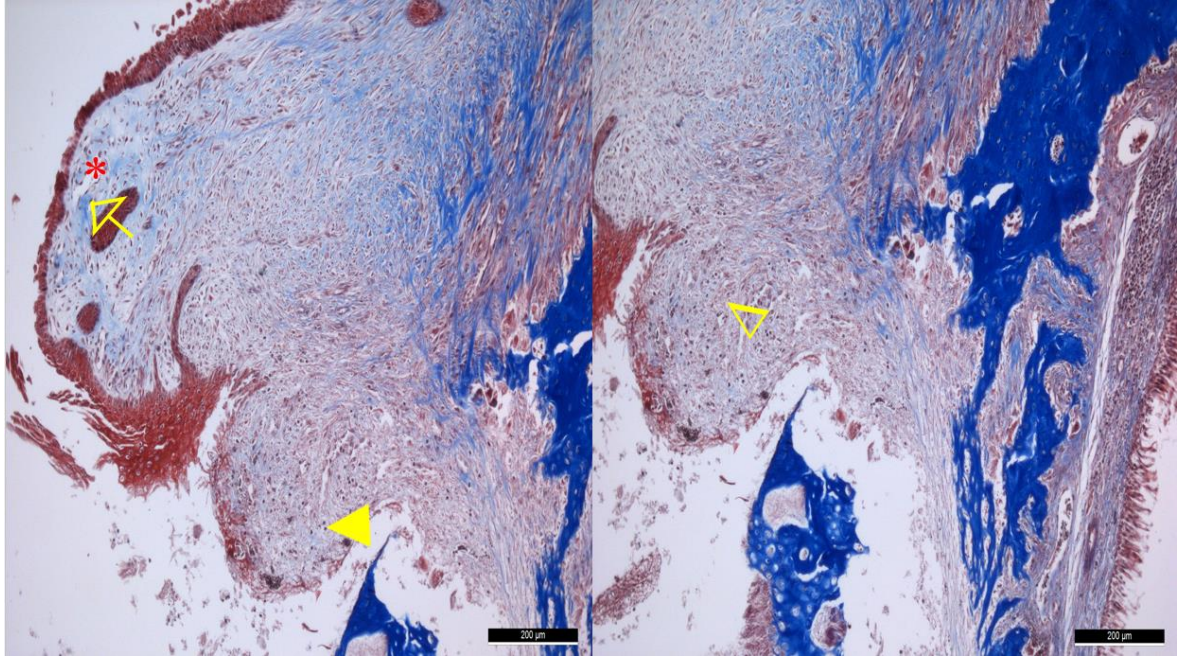
Resim 4.10. 14. gün SF grubu (Masson's Trikrom 10X). Yara bölgesi (⇔), epitel (↪), bağ doku hücreleri (▲), granülasyon dokusu (Δ), kolajen lifler (↗), bazal membran (→), kan damarı (*)

Sevofluran Grubu

Sevofluran grubunun 14. gününde, yara ağzı açıklığının diğer alt gruplardan belirgin şekilde daha fazla yakınlığı görüldü. Reepitelizasyonun bir göstergesi olan epitel bazal mebranının yara ağzının aşağısına doğru devamlılık gösterdiği gözlemlendi (Resim 4.11). Yara ağzının hemen komşuluğunda granülasyon dokusunun varlığı saptandı. Yara bölgesi ve çevresindeki bağ dokunun, diğer gruplara kıyasla daha homojen bir görünüme sahip olduğu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bu grupta en düşük düzeyde olduğu gözlemlendi. Kemik dokuda primer kemik oluşum alanları izlendi. Ayrıca, bu grupta diğer gruplardan farklı olarak epitelin hemen altında dilate kan damarlarının ve bu damarların çevresinde kolajen liflerin varlığı önemli bir bulgu olarak kaydedildi (Resim 4.12).



Resim 4.11. 14. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 4X). Yara bölgesi (⇔), epitel (↪), primer kemik oluşum alanları (»)



Resim 4.12. 14. gün sevofluran grubu (Masson's Trikrom 10X). Granülasyon dokusu (Δ), kolajen lifler (↗), bağ doku hücreleri (▲), kan damarı (*)

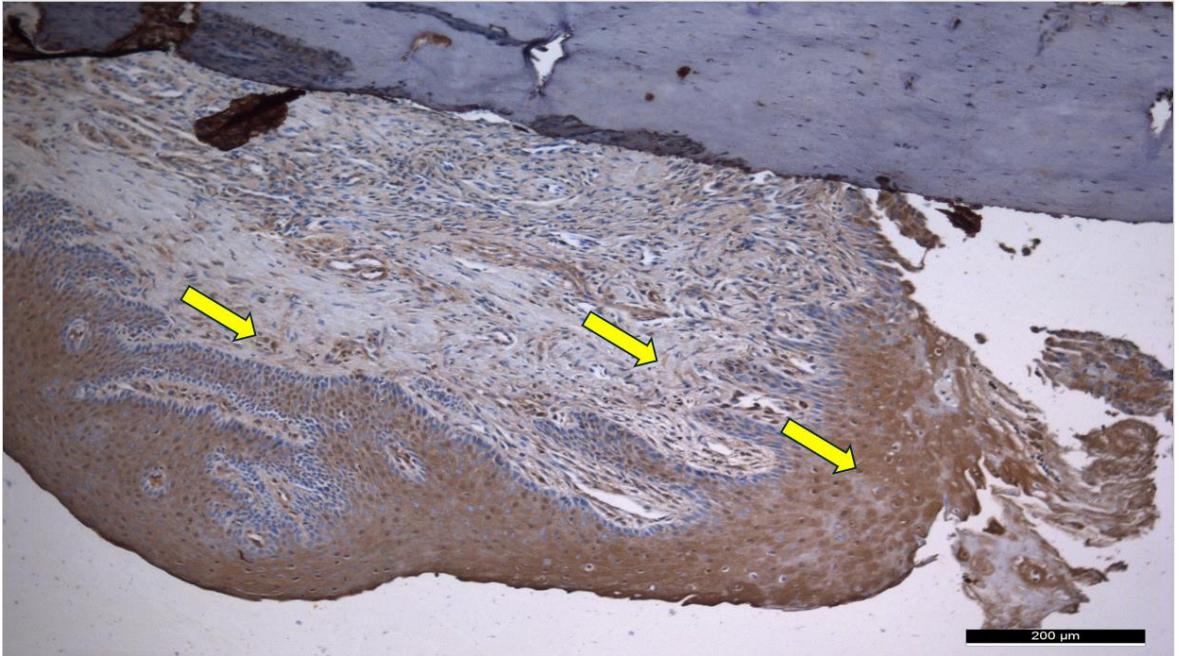
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi sürecinde, tüm gruplardan 5. ve 14. günlerde alınan palatinal kesitler ışık mikroskobu altında immünohistokimyasal olarak incelendi.

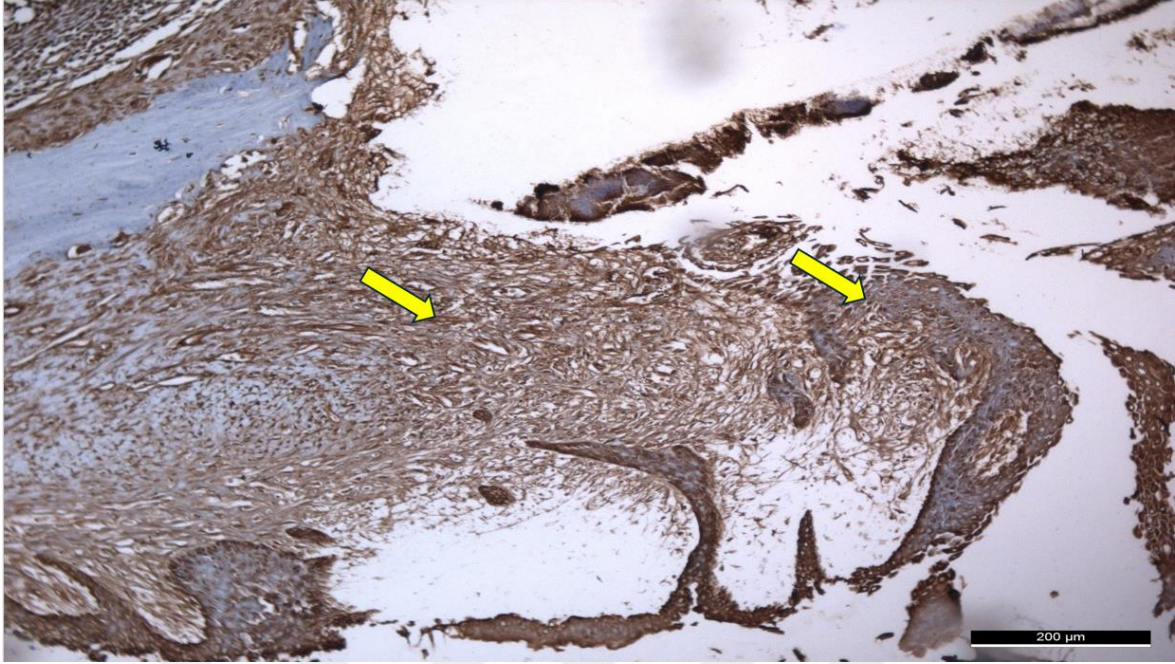
4.2.1. IL-17

Kontrol Grubu

Beşinci günde kontrol grubunda, IL-17 ekspresyon seviyelerinin, epitelde hem sitoplazmik hem de nükleer tutulum açısından güçlü olduğu, ECM’de ve granülasyon dokusunda ise orta derecede tutulum gösterdiği gözlemlendi (Resim 4.13). Yara iyileşmesinin izlendiği 14. gün alt deney grubunda da ise epitel bölgesinde kuvvetli derecede tutulum devam ederken, bu grupta diğer gruplardan farklı olarak granülasyon dokusunda da kuvvetli derecede tutulum tespit edildi (Resim 4.14).



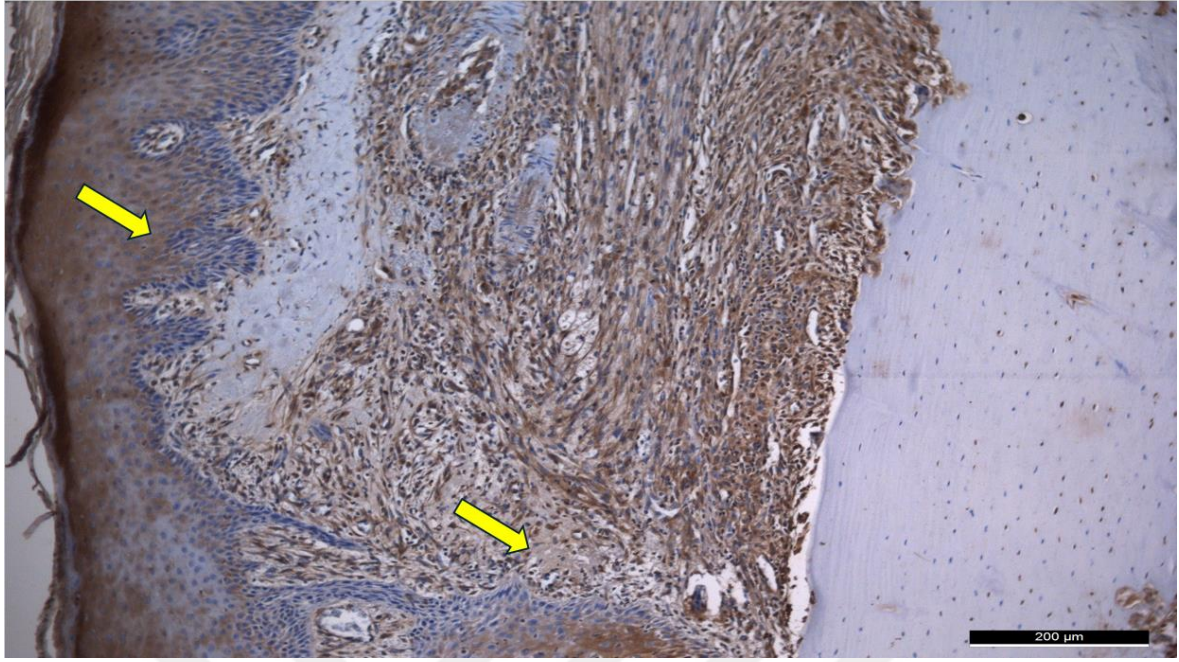
Resim 4.13. 5. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)



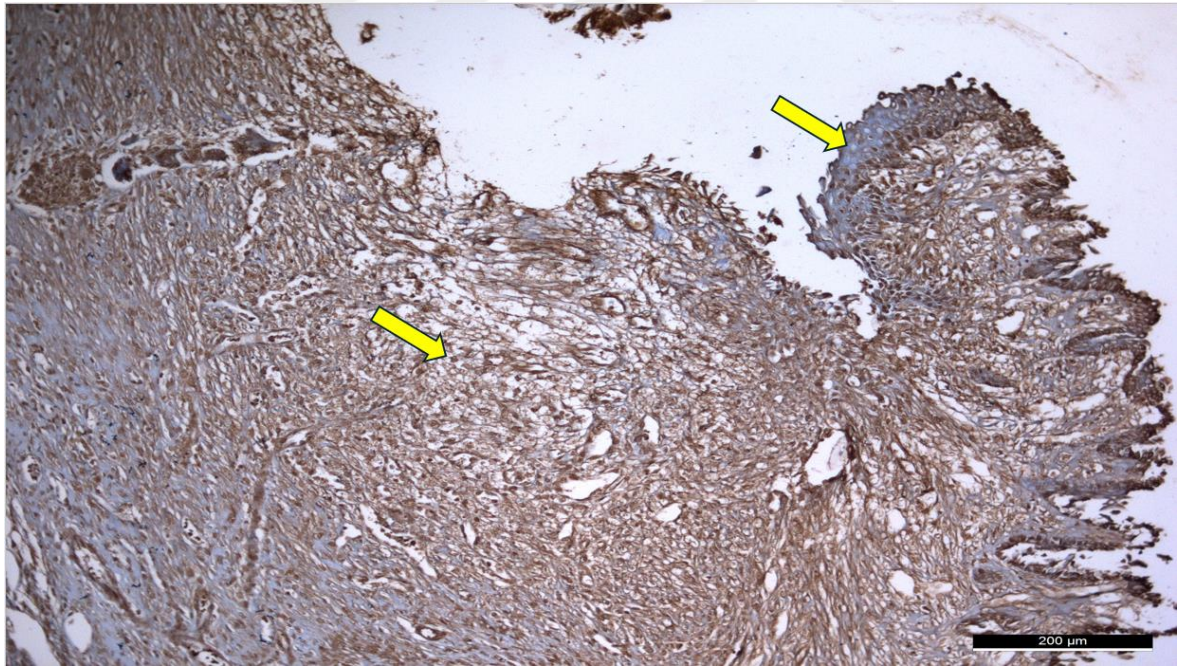
Resim 4.14. 14. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

Serum Fizyolojik Grubu (SF)

Beşinci gün SF grubunda, anti-IL-17 tutulumunun epitelin bazal kısmında çok zayıf olduğu, diğer epitel bölgelerinde ise çoğunlukla sitoplazmik lokalizasyonda kuvvetli-orta derecede tutulum olduğu gözlemlendi. Granülasyon dokusunda ise kuvvetli-orta derecede nükleer ve sitoplazmik tutulum saptandı (Resim 4.15). Yara iyileşmesinin izlendiği 14. gün alt grubunda ise, epitelde ve ECM’te çoğunlukla kuvvetli nükleer tutulum gözlenirken granülasyon dokusunda nükleer bölgede kuvvetli, sitoplazmada ise orta derecede pozitif reaksiyon izlendi. Diğer gruplardan farklı olarak, rejenere epitel bölgelerinde zayıf tutulum gözlemlendi (Resim 4.16)



Resim 4.15. 5. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

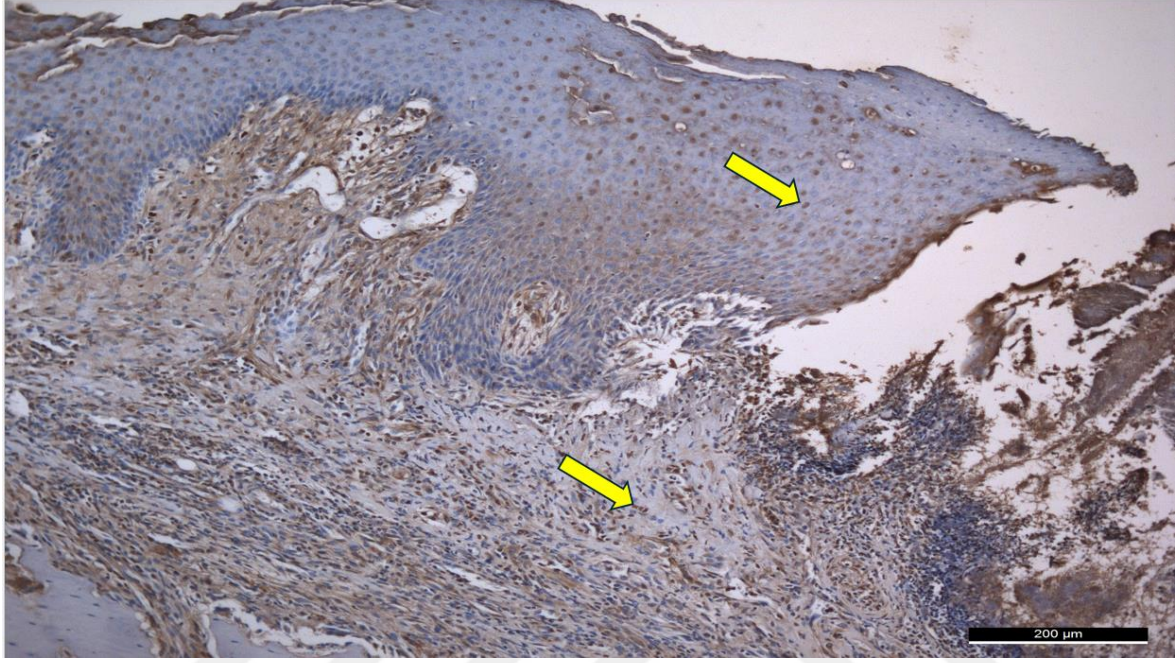


Resim 4.16. 14. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL17 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

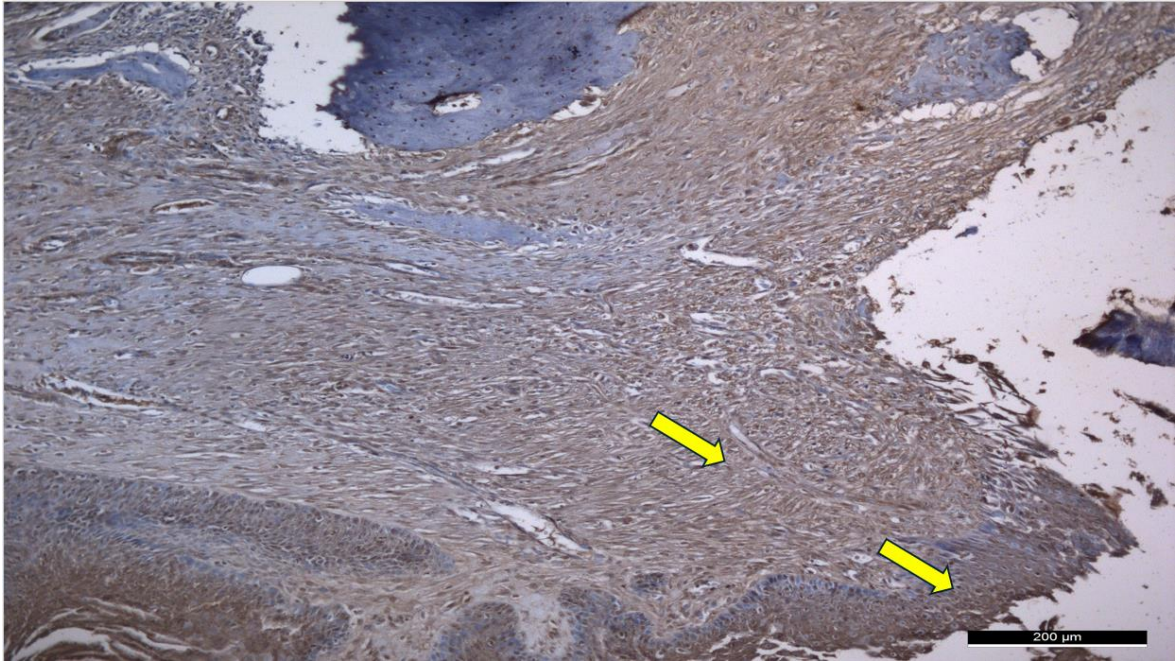
Sevofluran Grubu

Beşinci günde sevofluran grubunda hem epitelde hem de ECM’te anti- IL17’nin zayıf seviyede sitoplazmik ve nükleer tutulum gösterdiği belirlendi. Ancak epitelde ve granülasyon dokusunda bu tutulumun çoğunlukla nükleer lokalizasyonda olduğu görüldü

(Resim 4.17). Sevofluran grubunun 14 günlük yara iyileşmesinin değerlendirildiği alt grubunda ise, hem epitelde hem de ECM’te orta seviyede sitoplazmik ve nükleer tutulum gözlemlendi (Resim 4.18).



Resim 4.17. Sevofluran 5. gün yara bölgesi anti-IL 17 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

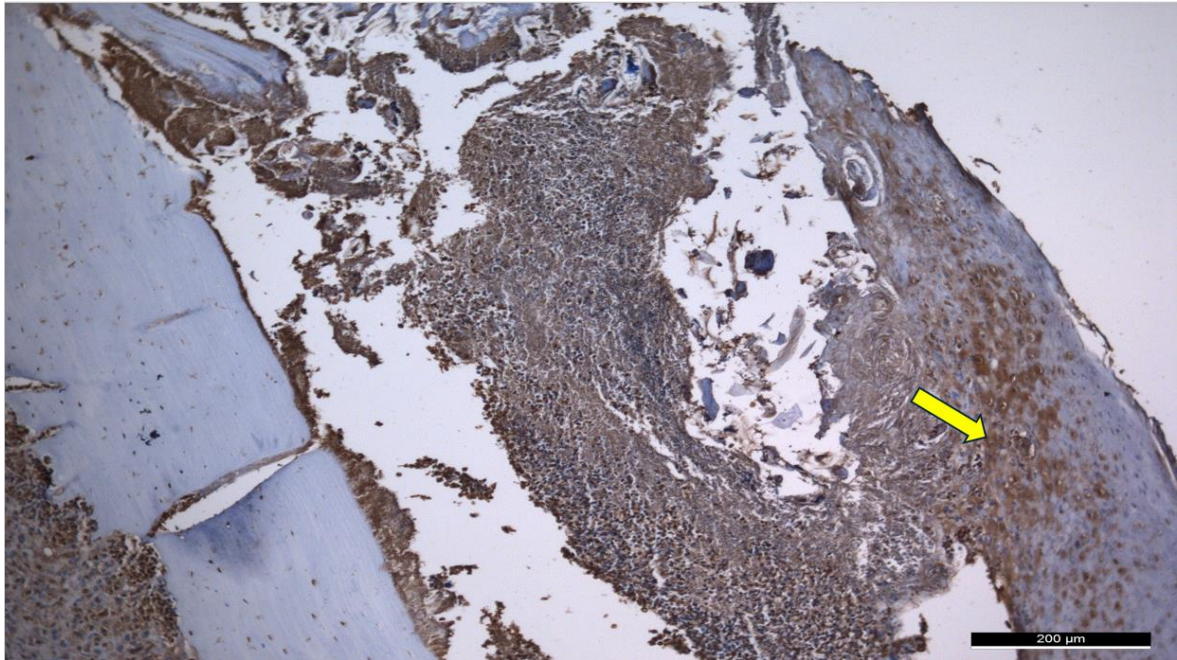


Resim 4.18. Sevofluran 14. gün yara bölgesi anti-IL 17 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

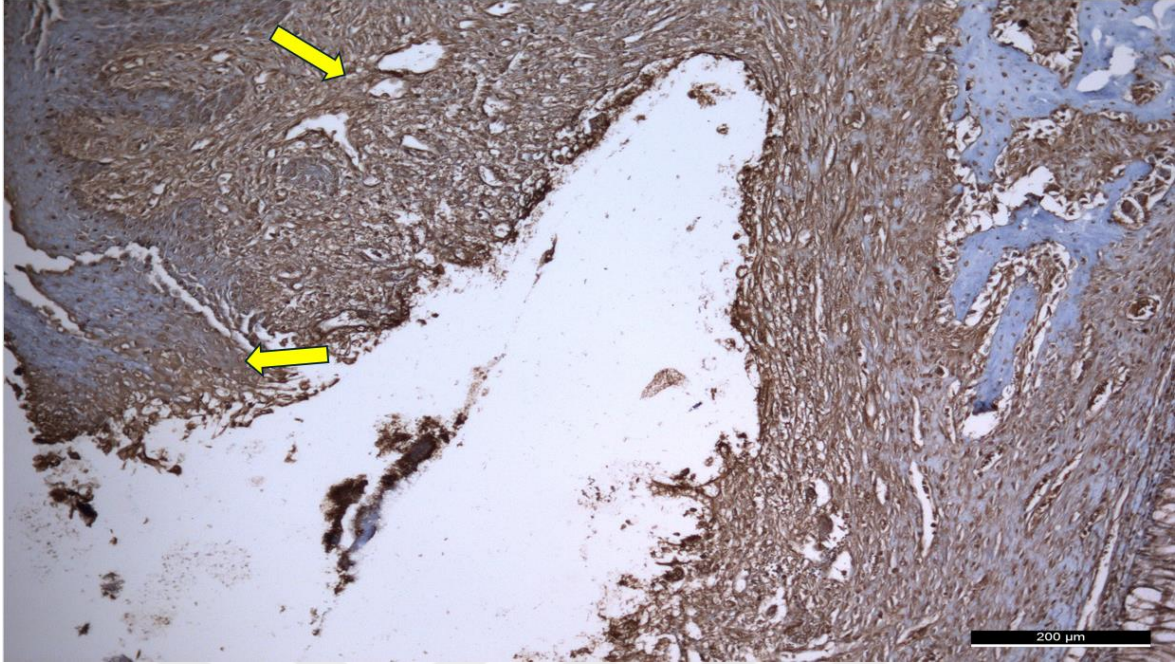
4.2.2. IL-22

Kontrol Grubu

Kontrol grubunun 5. gününde, yara ağzına yakın epitel bölgelerde IL-22 ekspresyonunun yoğun olarak sitoplazmik olduğu gözlemlenirken, diğer bölgelerde zayıf bir tutulum olduğu saptandı (Resim 4.19). Aynı deney grubunun 14. gün alt grubunda, yara ağzına yakın epitelde orta derecede bazal tutulum tespit edilirken, diğer gruplardan farklı olarak granülasyon dokusunda da orta derecede tutulum olduğu kaydedildi (Resim 4.20).



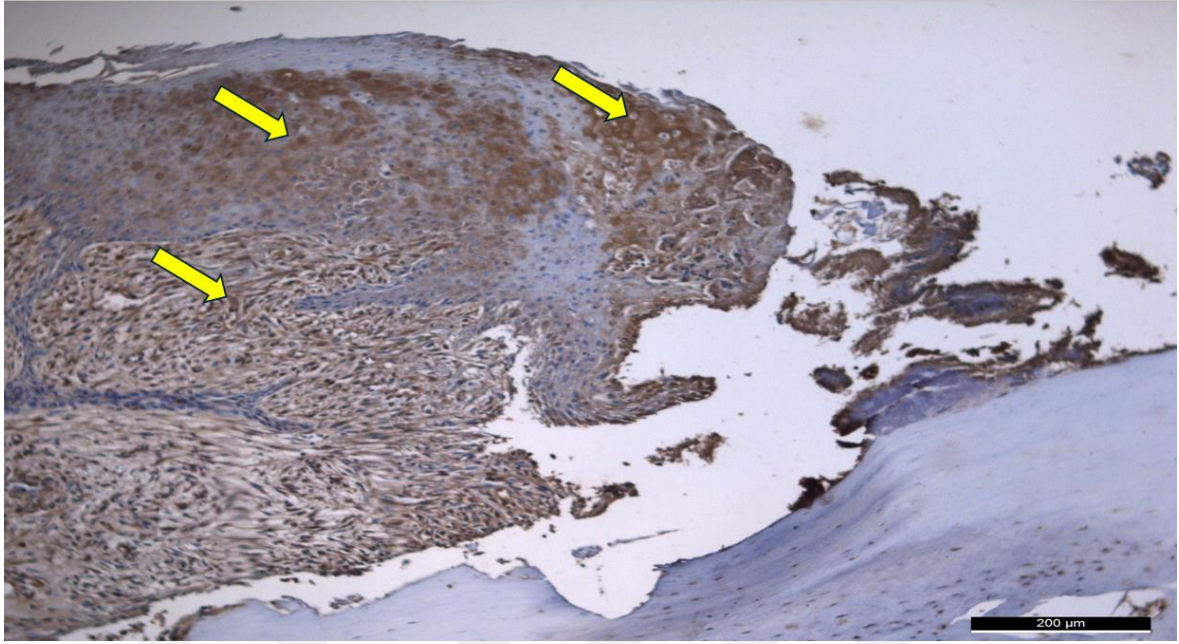
Resim 4.19. 5. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)



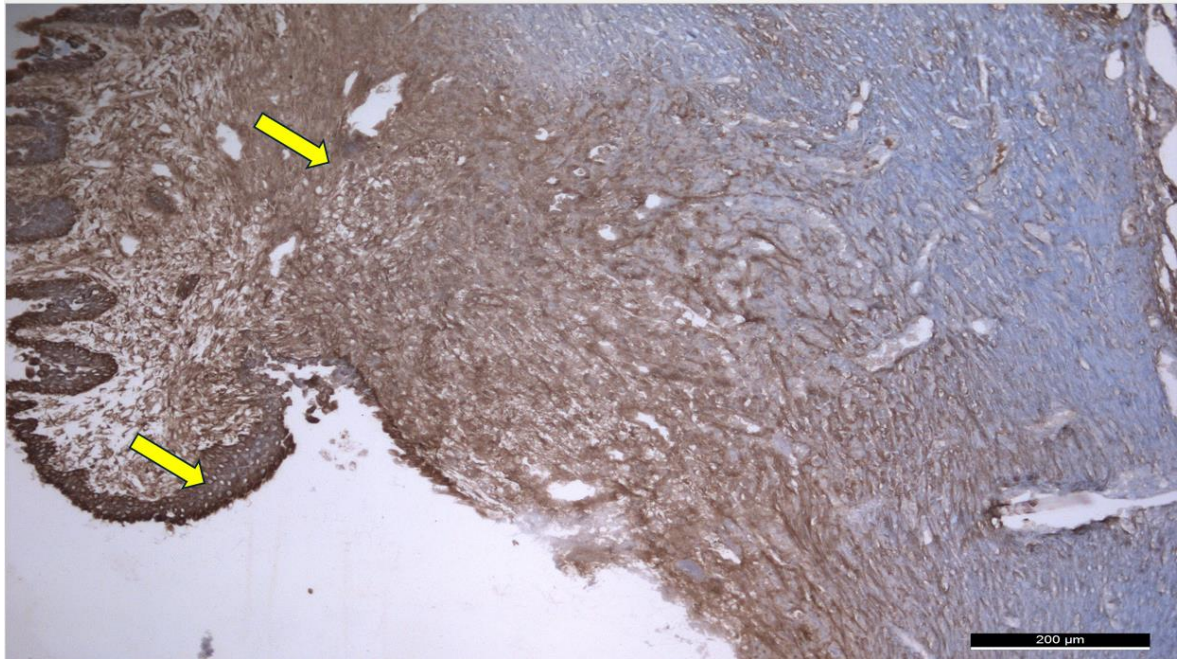
Resim 4.20. 14. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

Serum Fizyolojik Grubu (SF)

SF grubunun 5. gününde, yara ağzına yakın rejenere epitelde, çoğunlukla sitoplazmik lokalizasyonda ve neredeyse tüm epitel hücrelerinde orta derecede IL-22 tutulumu gözlemlendi. Granülasyon dokusunda da homojen şekilde orta derecede tutulum olduğu belirlendi (Resim 4.21). 14. gün alt grubunda ise epitelde ve ECM üzerinde çoğunlukla sitoplazmik tutulum gözlemlenirken, epitelin rejenerasyon gösteren bölgelerinde de pozitif reaksiyon izlendi (Resim 4.22).



Resim 4.21. 5. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

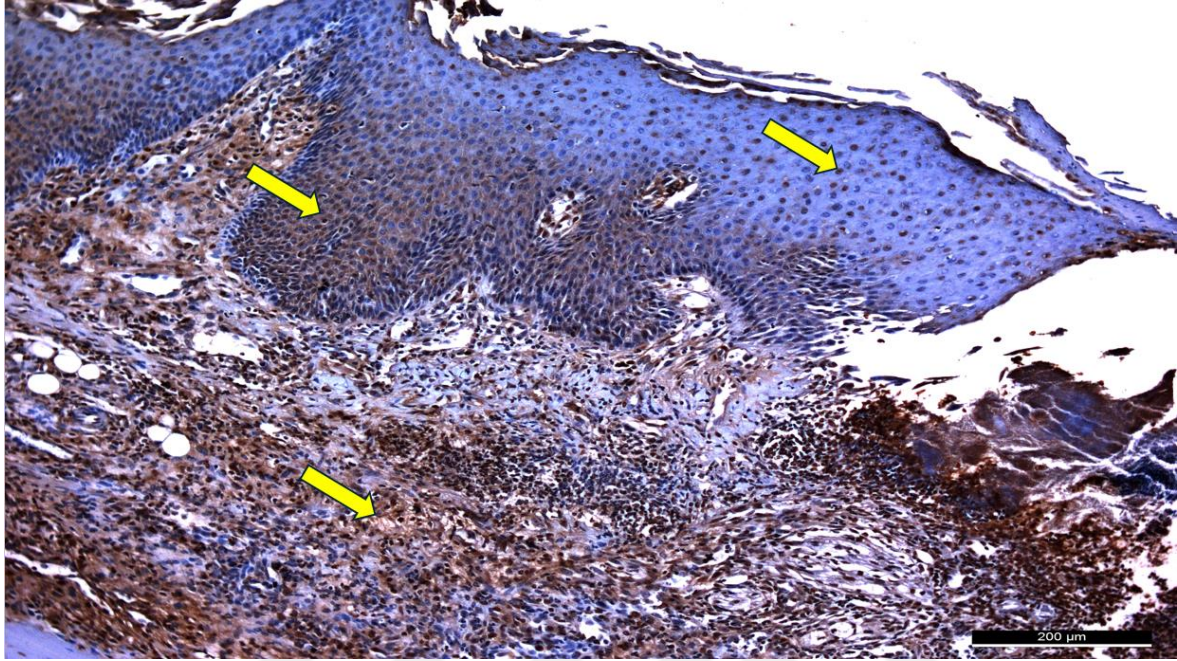


Resim 4.22. 14. gün SF grubunda yara bölgesi anti-IL22 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

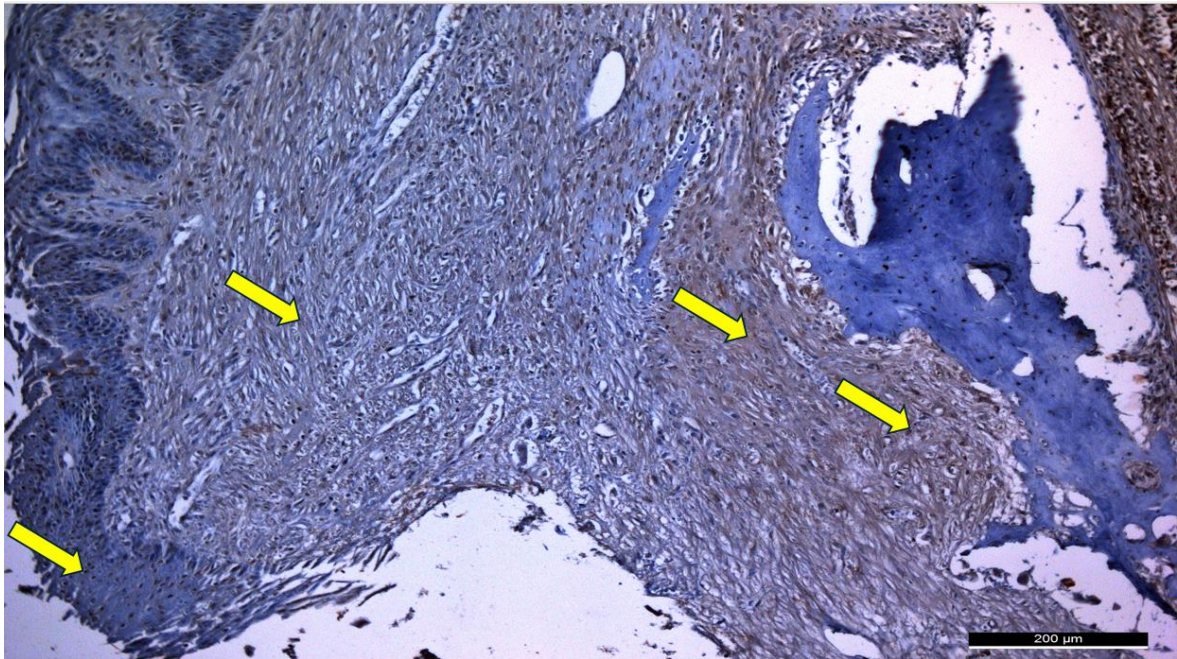
Sevofluran Grubu

Sevofluran grubunun 5. gününde, epitelin bazal hücre tabakalarında hem sitoplazmik hem de nükleer anti-IL-22 tutulumunun olduğu gözlemlenirken, özellikle üst orta katmandaki epitel hücrelerinde nükleer tutulum varlığı saptandı (Resim 4.23). 14. gün alt grubunda ise,

epitelin bazal hücreleri dahil olmak üzere nükleer tutulumun baskın olduğu ve ECM'de hem nükleer hem de sitoplazmik tutulumun mevcut olduğu tespit edildi (Resim 4.24).



Resim 4.23. Sevofluran grubunda 5. gün yara bölgesi anti-IL22 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

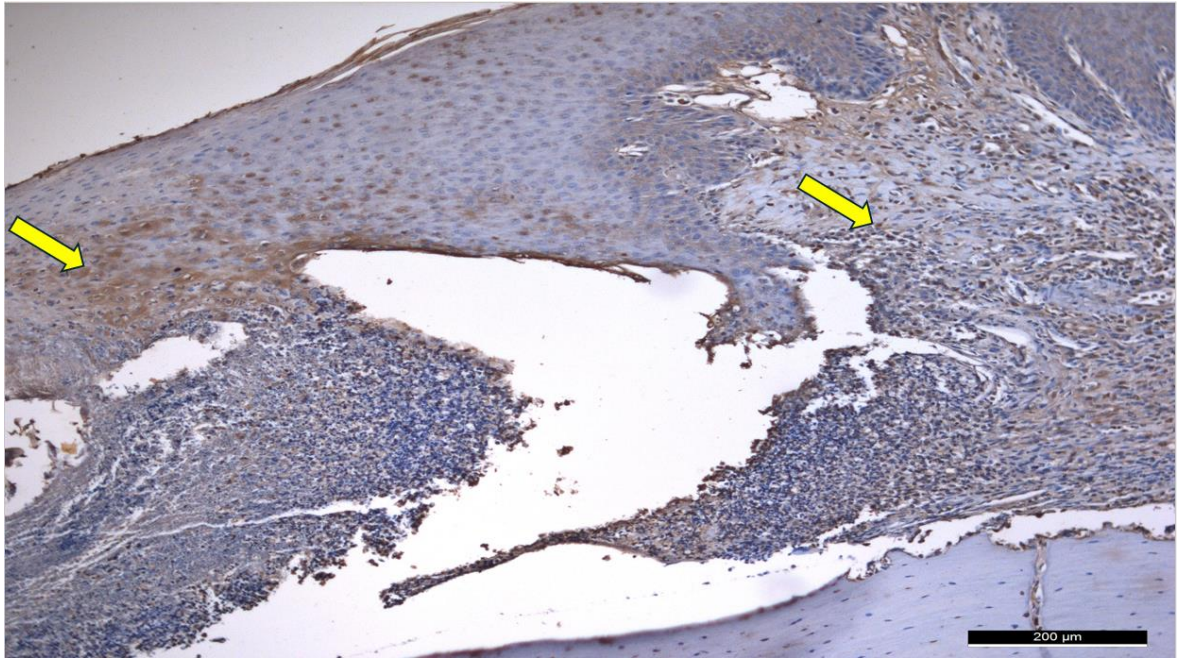


Resim 4.24. Sevofluran grubunda 14. gün yara bölgesi anti-IL22 tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

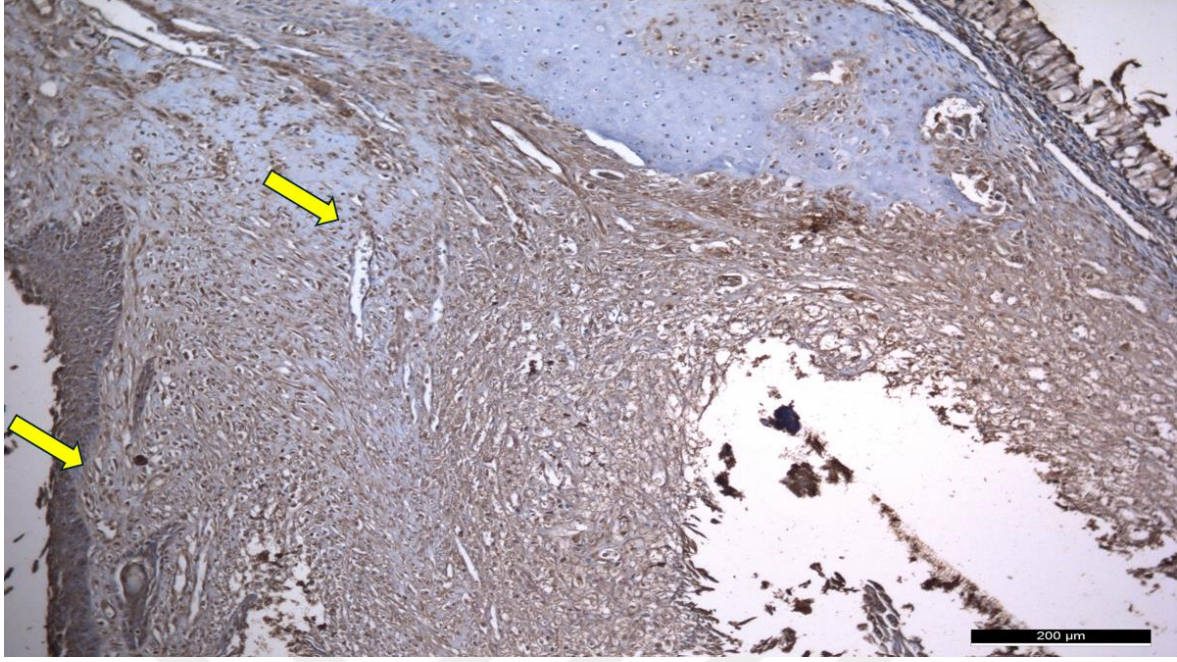
4.2.3. pSTAT 3

Kontrol Grubu

Kontrol grubunun 5. gününde, pSTAT3 ekspresyon seviyeleri yara ağzına yakın epitel bölgelerinde sitoplazmik olarak gözlemlenirken, diğer epitel alanlarında, ECM ve granülasyon dokusunda zayıf nükleer tutulum görüldü (Resim 4.25). 14. gün alt grubunda ise, yara ağzına yakın rejenere epitelde ve diğer gruplardan farklı olarak granülasyon dokusunda orta derecede tutulum gözlemlendi. (Resim 4.26).



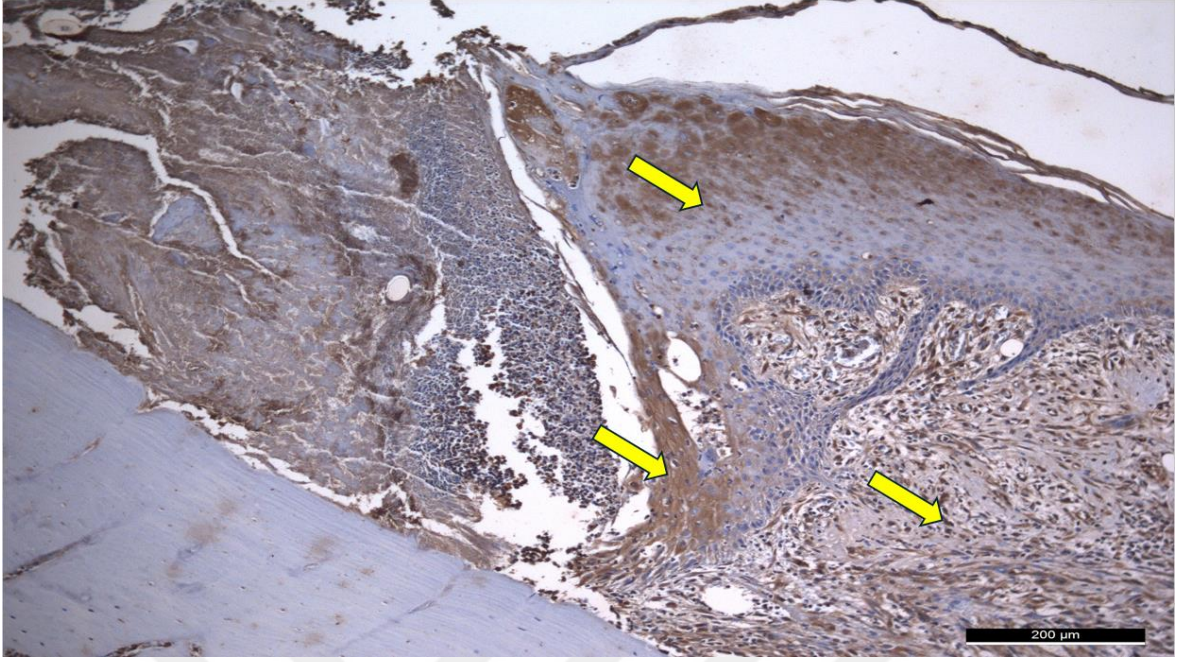
Resim 4.25. 5. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)



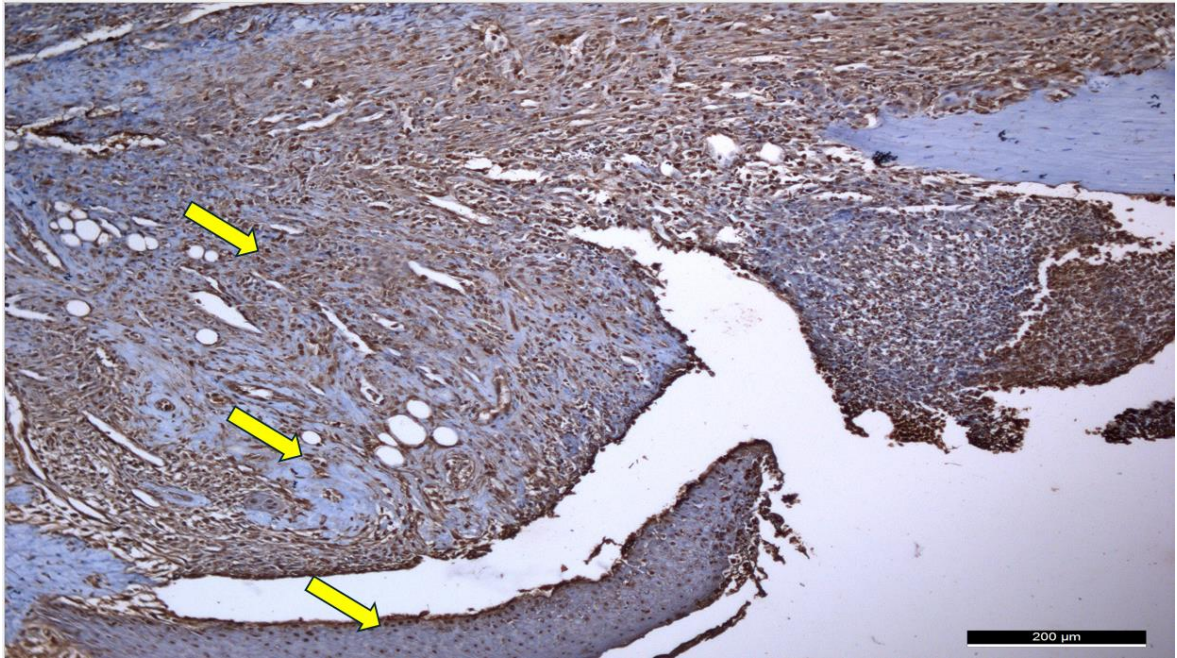
Resim 4.26. 14. gün kontrol grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

Serum Fizyolojik Grubu (SF)

SF grubunun 5. gününde, pSTAT3 tutulumunun, yara ağzına yakın rejenere epitelde çoğunlukla sitoplazmik lokalizasyonda orta derecede tutulum gösterdiği ve granülasyon dokusunda kuvvetli nükleer ve zayıf sitoplazmik tutulum görüldüğü saptandı (Resim 4.27). 14. gün alt grubunda ise epitelde ve ECM'de çoğunlukla nükleer tutulum gözlemlendi. Granülasyon dokusunda ise benzer şekilde nükleer bölgede kuvvetli, sitoplazmada ise zayıf pozitif reaksiyon olduğu görüldü (Resim 4.28).



Resim 4.27. 5. gün SF grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

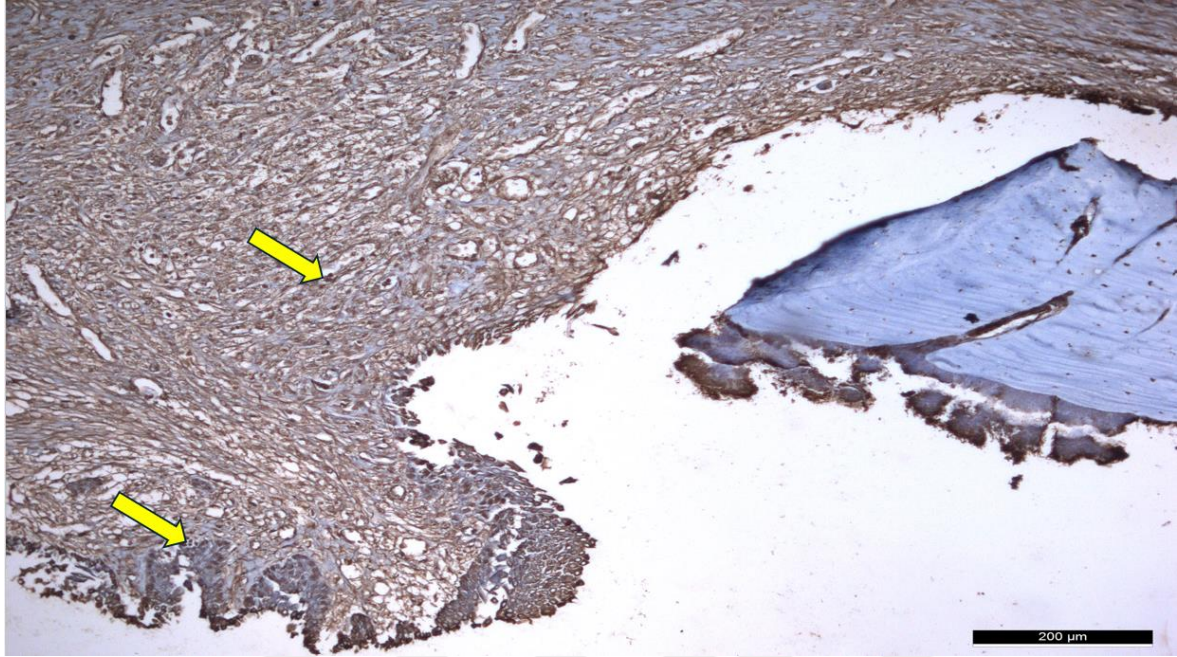


Resim 4.28. 14. gün SF grubunda yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

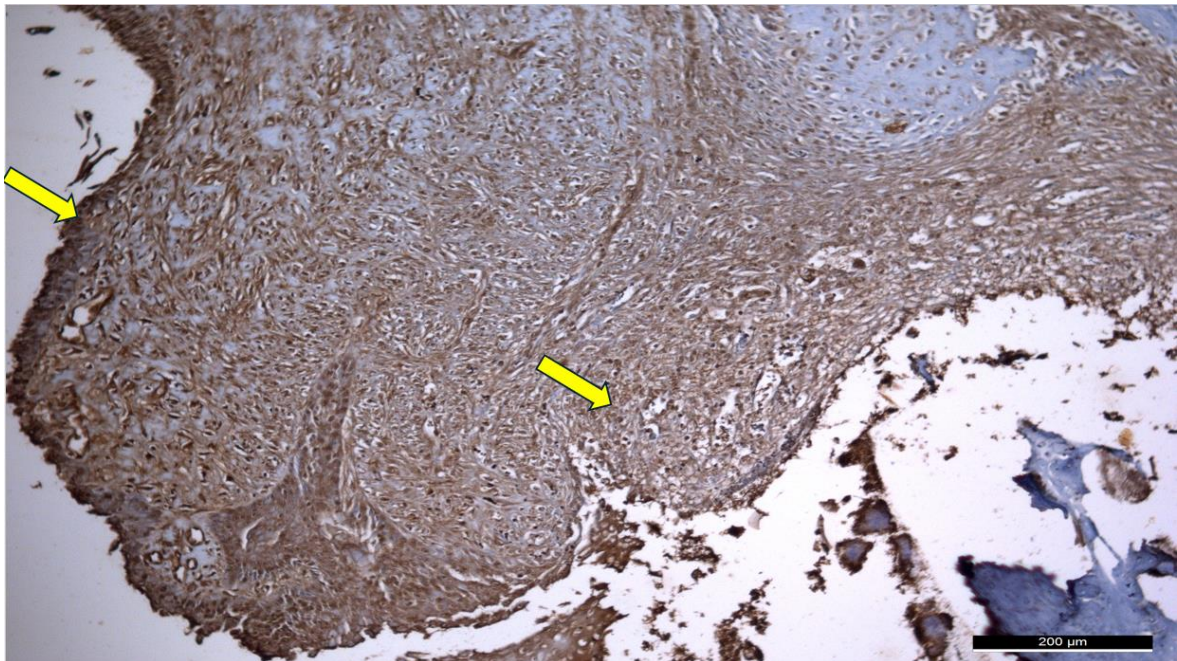
Sevofluran Grubu

Sevofluran grubunun 5. gününde hem epitelde hem de ECM'de orta seviyede sitoplazmik ve nükleer tutulum olduğu tespit edilirken (Resim 4.29), 14. gün alt grubunda hem epitelde

hem de ECM'de kuvvetli seviyede sitoplazmik ve nükleer tutulum gözlemlendi (Resim 4.30).



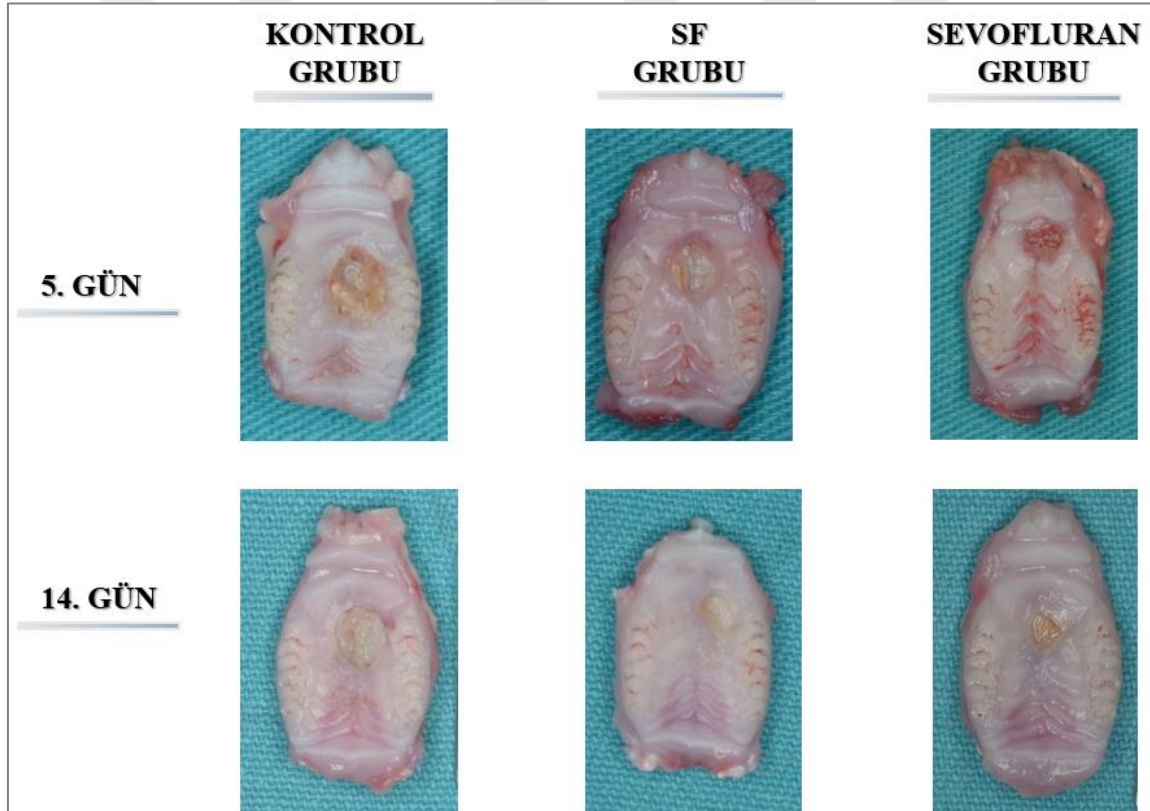
Resim 4.29. Sevofluran 5. gün yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)



Resim 4.30. Sevofluran 14. gün yara bölgesi anti-PSTAT tutulumu ($\Rightarrow$), (DAB, 10X)

4.3. Klinik (Makroskobik) Bulgular

Otuz adet Wistar Albino türü erkek ratların palatinal mukozada oluşturulan yara alanlarının fotoğrafları, 5. ve 14. günler olmak üzere iki farklı zaman diliminde dijital fotoğraf makinesi ile alındı. Çalışmanın tüm gruplarına ait örnek ratların 5. ve 10. günlerdeki yara alanını gösteren ağız içi klinik görüntüleri Şekil 4.1’de görülmektedir. Bu görüntüler incelendiğinde, tüm gruplardaki yara alanlarının 0. günden 14. güne kadar zamanla iyileştiği gözlemlendi. Postoperatif 5. ve 14. günlerde, sırasıyla sevofluran ve SF gruplarında yara alanı boyutundaki değişimin başlangıca göre daha fazla olduğu gözlemlenirken, kontrol grubunda bu değişimin az olduğu tespit edildi.



Şekil 4.1. Yara kapanma düzeylerinin 5. ve 14. günlerdeki makroskobik görünümüleri

4.4. Histopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Analizi

Kontrol grubu, SF grubu ve sevofluran grubundaki anjiyogenez, inflamasyon, fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeyi ile epidermal rejenerasyon şiddetinin dağılımı ve analiz sonuçları Çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Grupların histopatolojik bulgularının dağılımı ve derecesi

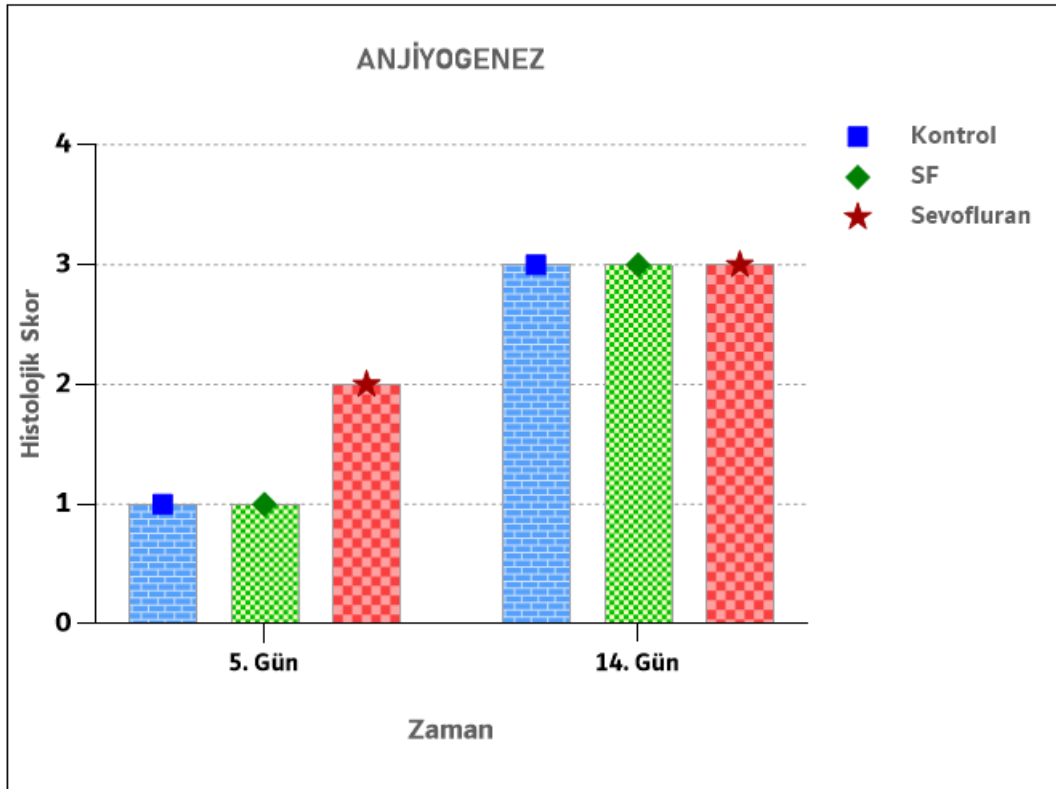
Anjiyogenezis		Grup			X ² (p)
		Kontrol	SF	Sevofluran	
5.gün	Yok (0)	0	0	0	6.789 ^f (0.017*)
	Hafif (1)	5 _a	4 _{a,b}	1 _b	
	Orta (2)	0 _a	1 _{a,b}	4 _b	
	Belirgin (3)	0	0	0	
14.gün	Yok (0)	0	0	0	2.932 ^f (0.634)
	Hafif (1)	1	1	0	
	Orta (2)	3	3	2	
	Belirgin (3)	1	1	3	
Epidermal rejenerasyon					
5.gün	Çok az (1)	5 _a	5 _a	1 _b	8.687 ^f (0.011*)
	Az (2)	0 _a	0 _a	4 _b	
	Orta (3)	0	0	0	
	Tam (4)	0	0	0	
14.gün	Çok az (1)	4	3	1	4.529 ^f (0.334)
	Az (2)	1	2	3	
	Orta (3)	0	0	1	
	Tam (4)	0	0	0	
Fibrosis miktarı ve olgunlaşma düzeyi					
5.gün	Yok (0)	0	0	0	4.066 ^f (0.487)
	Hafif (1)	1	1	0	
	Orta (2)	4	4	3	
	Belirgin (3)	0	0	2	
14.gün	Yok (0)	0	0	0	3.985 ^f (0.517)
	Hafif (1)	1	1	0	
	Orta (2)	3	2	1	
	Belirgin (3)	1	2	4	
İnflamasyon					
5.gün	Çok hafif (1)	0	0	0	7.123 ^f (0.134)
	Hafif (2)	0	0	3	
	Orta (3)	1	3	1	
	Şiddetli (4)	4	2	1	
14.gün	Çok hafif (1)	0	0	2	4.894 ^f (0.389)
	Hafif (2)	2	4	2	
	Orta (3)	3	1	1	
	Şiddetli (4)	0	0	0	

*p<0,05, X²: Ki-kare test istatistiği, f: Fisher Exact Ki-kare test istatistiği. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). a,b : Aynı satırdaki farklı harf veya harf kombinasyonları istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05).

5. ve 14. günlerde yapılan incelemede anjiyogenezis, inflamasyon, fibrosis miktarı ve olgunlaşma düzeyi, epidermal rejenerasyon değerlerine bakıldığında; 5. günde anjiyogenezis ve epidermal rejenerasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (p<0,05). Analiz sonucuna göre farklılık Sevofluran grubundan kaynaklandığı görüldü.

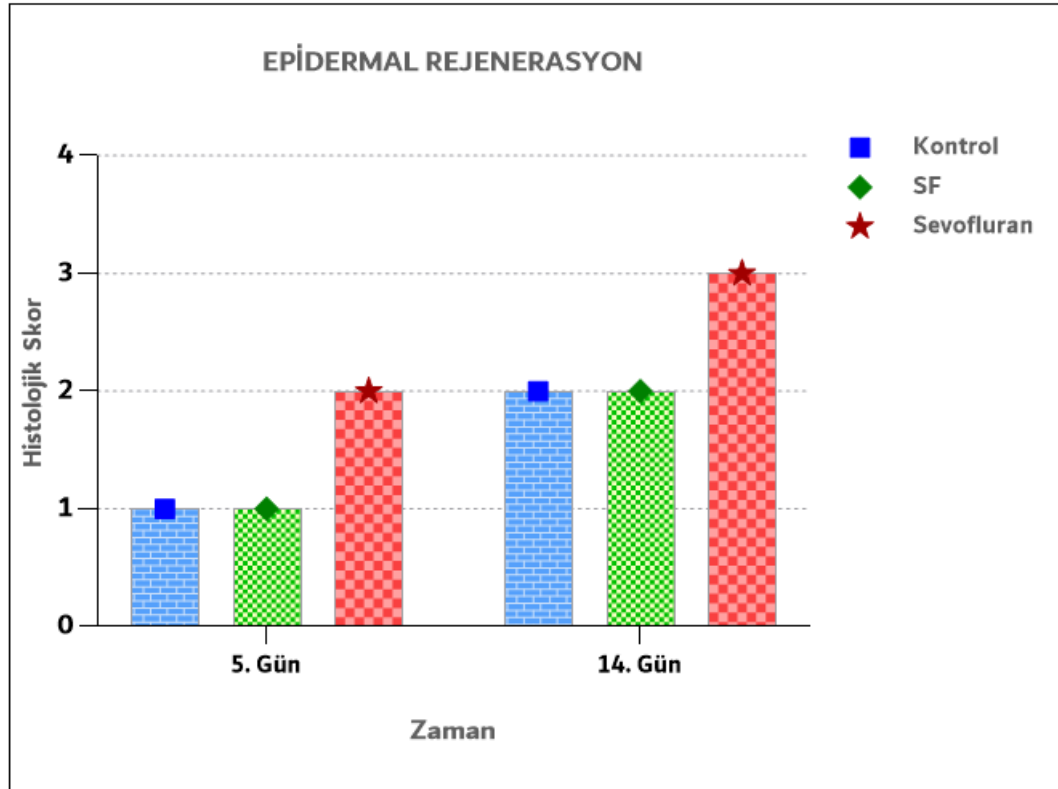
Tüm gruplara ait anjiyogenezis düzeylerinin 5. ve 14. günlerdeki karşılaştırmaları Şekil 4.2'de gösterilmektedir. 5. gün anjiyogenez düzeylerinin karşılaştırılmasında, sevofluran

grubunda anjiyogenezis miktarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenirken ($p<0,05$), SF grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde, kontrol grubu ile SF grubu arasında anjiyogenezis şiddeti açısından fark gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). 14. Günde gruplar arası yapılan karşılaştırmada ise anjiyogenezis düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



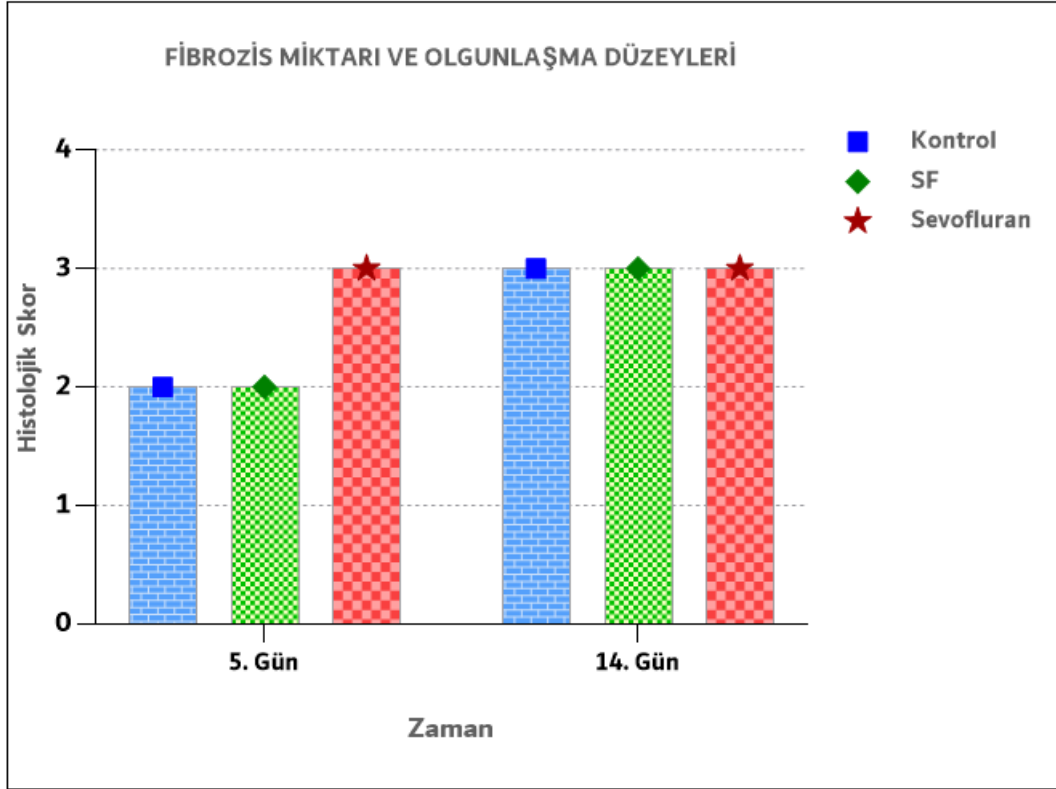
Şekil 4.2. Anjiyogenezis düzeylerinin 5. ve 14. Günlerde gruplar arası karşılaştırması

Gruplara ait epidermal rejenerasyon düzeylerinin 5. ve 14. günlerdeki karşılaştırmaları Şekil 4.3'te gösterilmektedir. 5. gün verilerine göre, sevofluran grubunda epidermal rejenerasyon düzeyi, diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak, kontrol grubu ile SF grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). 14. Günde gruplar arası yapılan karşılaştırmada ise epidermal rejenerasyon düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



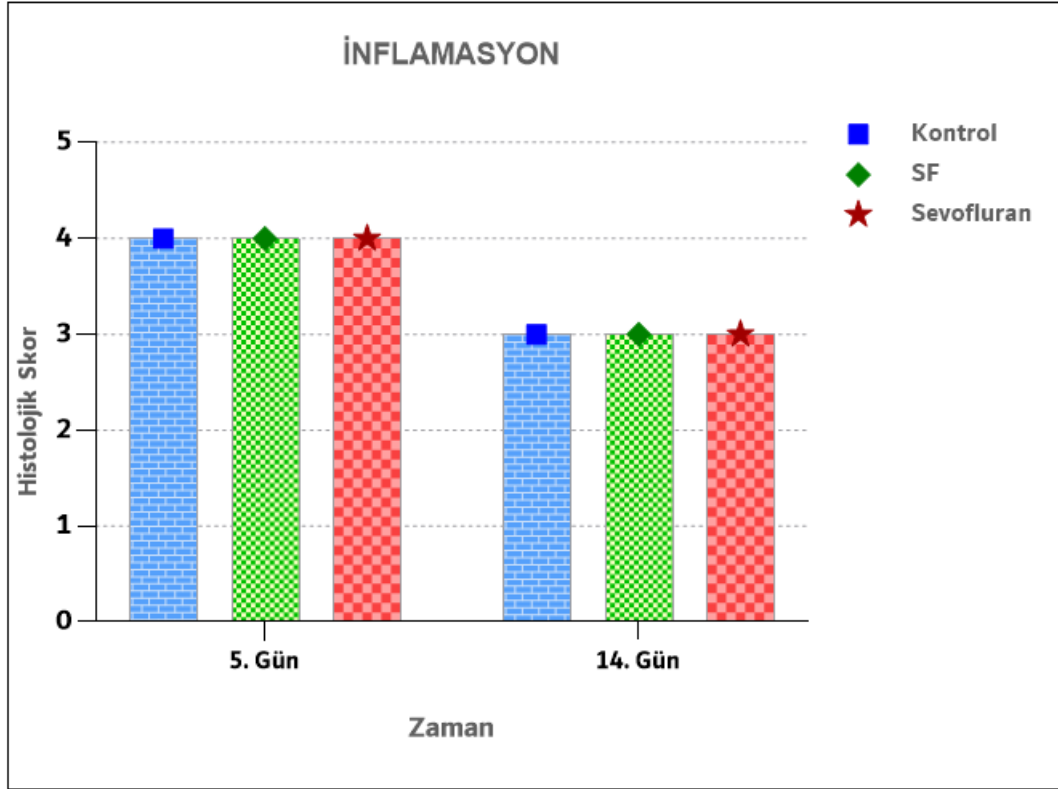
Şekil 4.3. Epidermal rejenerasyon düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması

Tüm gruplara ait fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırmaları Şekil 4.4'te gösterilmektedir. Fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeyi; 5. günde kontrol grubunda 0 denekte, SF grubunda 0 ve sevofluran grubunda 2 denekte belirgin düzeyde görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde 14. günde, fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeyi kontrol grubunda 1, SF grubunda 2 ve sevofluran grubunda 4 denekte belirgin düzeyde gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.4. Fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması

Gruplara ait inflamasyon şiddetinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırmaları Şekil 4.5'te gösterilmektedir. İnflamasyon şiddeti; 5. günde kontrol grubunda 4 denekte, SF grubunda 2 ve sevofluran grubunda 1 denekte şiddetli görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde 14. Günde, inflamasyonun şiddeti kontrol grubunda 3, SF grubunda 1 ve sevofluran grubunda 1 denekte orta düzeyde gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.5. İnflamasyon şiddetinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması

Tüm gruplara ait yara ağız açıklığı düzeylerinin gruplar ve zaman dilimlerine göre ölçüm analizleri Çizelge 4.2 ve Şekil 4.6’da gösterilmektedir.

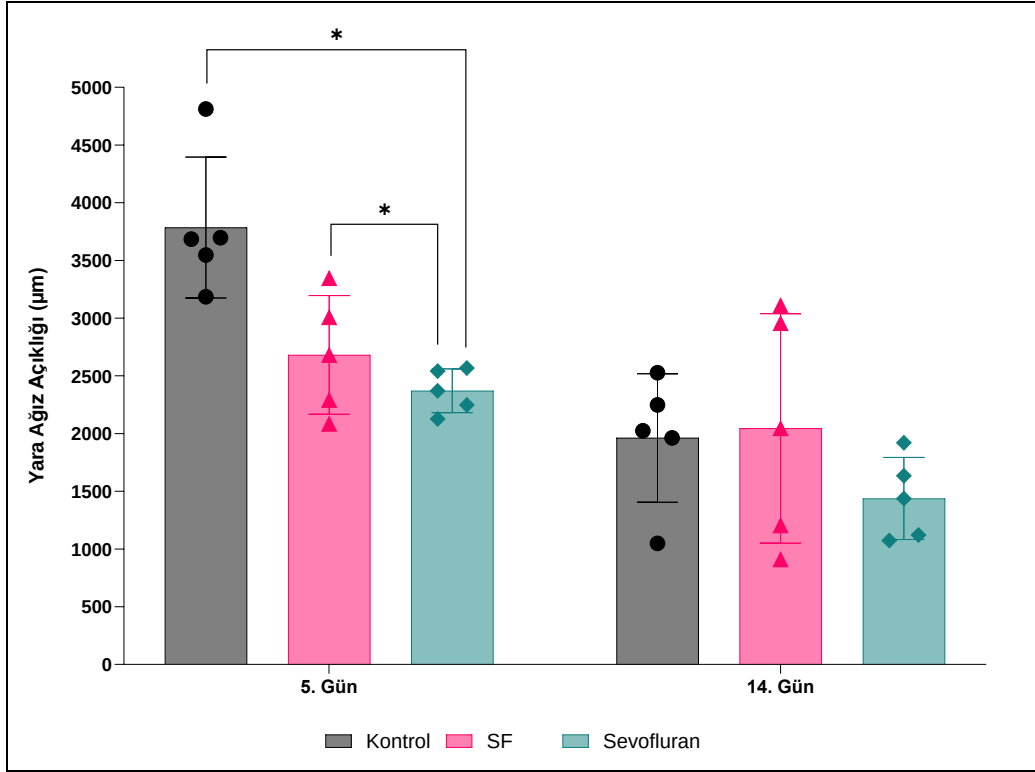
Çizelge 4.2. Yara ağız açıklığının gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

	5.gün	14.gün	Test istatistiği (p)
	Ort. ±S.s.	Ort. ±S.s.	
Kontrol¹	3826,54±608,41	1999,57±562,95	t=7.304 (0.002*)
SF²	2742,77±532,08	2050,94±994,77	t=1.474 (0.215)
Sevofluran³	2490,9±328,07	1423,67±356,74	t=3.848 (0.018*)
Test istatistiği (p)	F=9,929 (0,003*)	F=1,269 (0,316)	
Bonferroni	3<2; 3<1		

*p<0.05, t: Bağımlı örneklem t testi, F: Varyans analizi ANOVA testi. Bonferroni satırında sayılar arasındaki “<” ibaresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05).

Beşinci günde gruplar arasında yara ağız açıklığı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (F=9,929, p<0,05). Analiz sonucuna göre farklılığın sevofluran grubundan kaynaklandığı ve sevofluran grubunun yara ağız açıklığı değeri kontrol ve SF gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı. 14.günde ise grupların yara açıklığı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (p>0,05).

Her grubun zamana göre değişimi değerlendirildiğinde, kontrol ve sevofluran grubunun yara ağız açıklığı değerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Buna göre sevofluran grubunun 14.gündeki yara ağız açıklığı değeri 5. güne göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).



Şekil 4.6. Yara ağız açıklığı düzeylerinin 5. ve 14. günlerde gruplar arası karşılaştırması. (Barlar değerleri, hata çubukları standart sapmayı göstermektedir) (*: $p<0.05$)

4.5. İmmünohistokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Analizleri

Sevofluran, kontrol ve SF grubundaki denekler; IL-17, IL22 ve pSTAT3 düzeyleri açısından incelendi. Grup içi ve gruplar arası IL-17, IL22 ve pSTAT3 düzeyleri H-skoru (HS) ($H=\sum(1+i) \times p_i$) kullanılarak değerlendirildi.

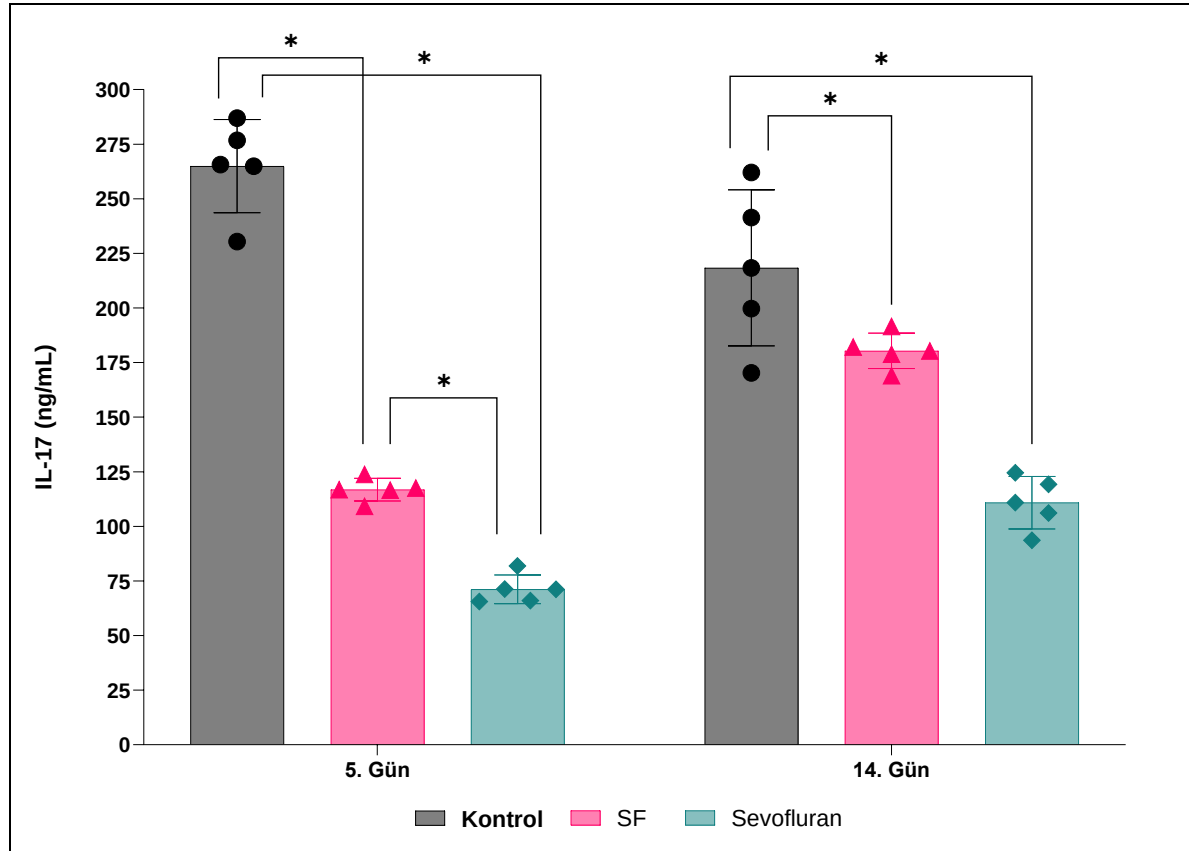
Çizelge 4.3. IL-17A değerinin gruplar arası ve gruplar içi zaman göre karşılaştırılması

	5.gün	14.gün	Test istatistiği (p)
	Ort. ±S.s.	Ort. ±S.s.	
Kontrol¹	264,95±24,62	218,36±41,24	t=2,966 (0,059)
SF²	116,8±6	180,37±9,31	t=14,948 (0,001*)
Sevofluran³	71,17±7,57	110,86±13,88	t=-4,154 (0,025*)
Test istatistiği (p)	F=176,107 (0,000*)	F=18,010* (0,001*)	
Bonferroni	3<1; 3<2; 2<1	3<1; 2<1	

*p<0.05, t: Bağımlı örneklem t testi, F: Varyans analizi ANOVA testi, z: Wilcoxon İşaretili Sıra Sayıları test istatistiği, KW: Kruskal Wallis testi. Bonferroni satırında sayılar arasındaki “<” ibaresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05).

Tüm gruplara ait IL-17A'nın ortalama ve standart sapma değerleri ile karşılaştırmalı analizleri Çizelge 4.3 ve Şekil 4.7'de özetlenmiştir. 5.günde (F = 176,107) ve 14. günde (F = 18,010) gruplar arasında IL-17A değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (p < 0,05). Analiz sonucuna göre, 5. günde bu farklılık tüm gruplar arasında gözlemlenmiş olup, sevofluran grubunun IL-17A değeri kontrol ve SF gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük bulundu (p<0,05). Sevofluran grubunda IL-17A seviyesi en düşük düzeyde gözlemlenirken, kontrol grubunda ise en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. 14. günde, Sevofluran grubunun IL-17A değeri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (p<0,05).

Grupların IL-17A değerlerinin zamana bağlı değişimin incelendiği analiz sonucunda, kontrol grubu hariç tüm grupların IL-17A değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05). Buna göre, sevofluran ve SF gruplarının 5. gündeki IL-17A değeri, 14. güne kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak saptanmıştır (p<0,05).



Şekil 4.7. IL-17 düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı. (Barlar değerleri, hata çubukları standart sapmayı göstermektedir) (*: $p < 0.05$)

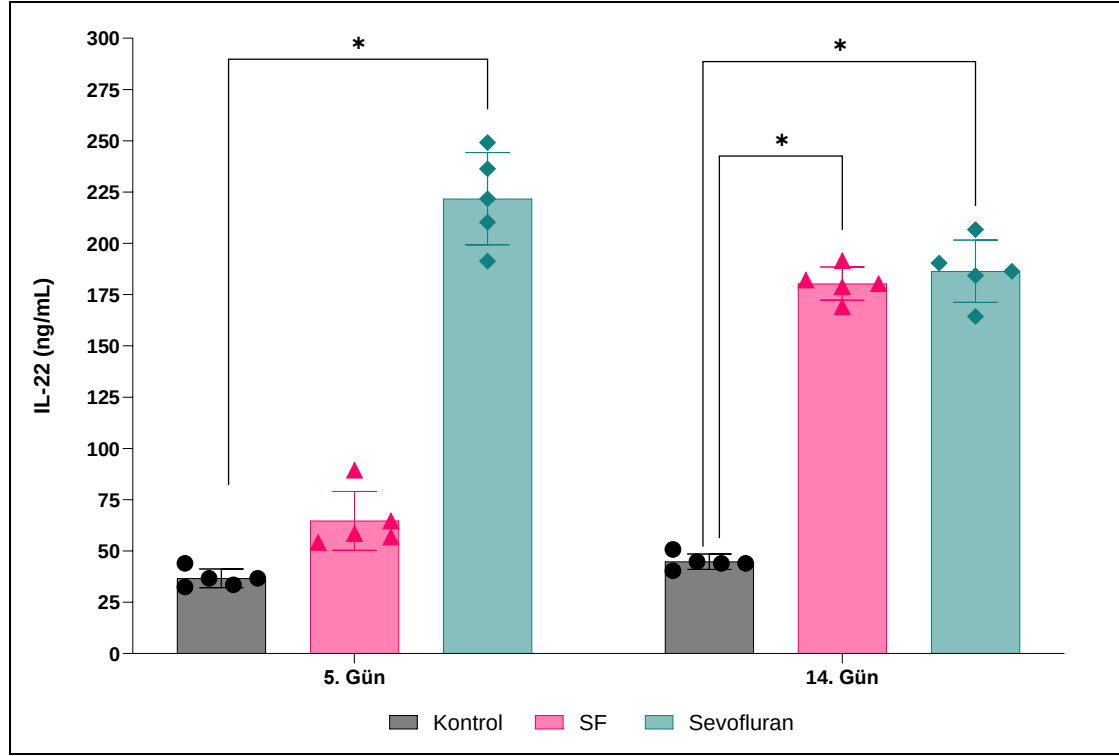
Çizelge 4.4. IL-22 değerinin gruplar arası ve gruplar içi zaman göre karşılaştırılması

	5.gün	14.gün	Test istatistiği (p)
	Ort. $\pm$ S.s.	Ort. $\pm$ S.s.	
Kontrol¹	36,65 $\pm$ 5,23	44,8 $\pm$ 4,35	t=-2,011 (0,138)
SF²	64,71 $\pm$ 16,59	180,37 $\pm$ 9,31	t=-1,826 (0,068)
Sevofluran³	221,77 $\pm$ 25,94	186,41 $\pm$ 17,49	t=2,481 (0,089)
Test istatistiği (p)	KW=9,846 (0,007*)	F=186,989 (0,000*)	
Bonferroni	1<3	1<2;1<3	

* $p < 0.05$, t: Bağımlı örneklem t testi, F: Varyans analizi ANOVA testi, z: Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları test istatistiği, KW: Kruskal Wallis testi. Bonferroni satırında sayılar arasındaki "<" ibaresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

Tüm gruplara ait IL-22'nin ortalama ve standart sapma değerleri ile karşılaştırmalı analizleri Çizelge 4.4 ve Şekil 4.8'de özetlenmiştir. Analiz sonucuna göre 5. günde (KW=9,846) ve 14.günde (F=186,989) gruplar arasında IL-22 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). 5.günde farklılık, kontrol grubu ile sevofluran grubu arasında gözlemlendi ve sevofluran grubunun IL-22 değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). 14. günde ise sevofluran grubunda IL-22 seviyesi,

diğer gruplara kıyasla en yüksek düzeyde gözlemlendi. Ancak, bu fark kontrol grubu için anlamlı derecede yüksek bulunurken, SF grubunda anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Grupların IL-22 değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).



Şekil 4.8. IL-22 düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı. (Barlar değerleri, hata çubukları standart sapmayı göstermektedir) (*: $p<0,05$)

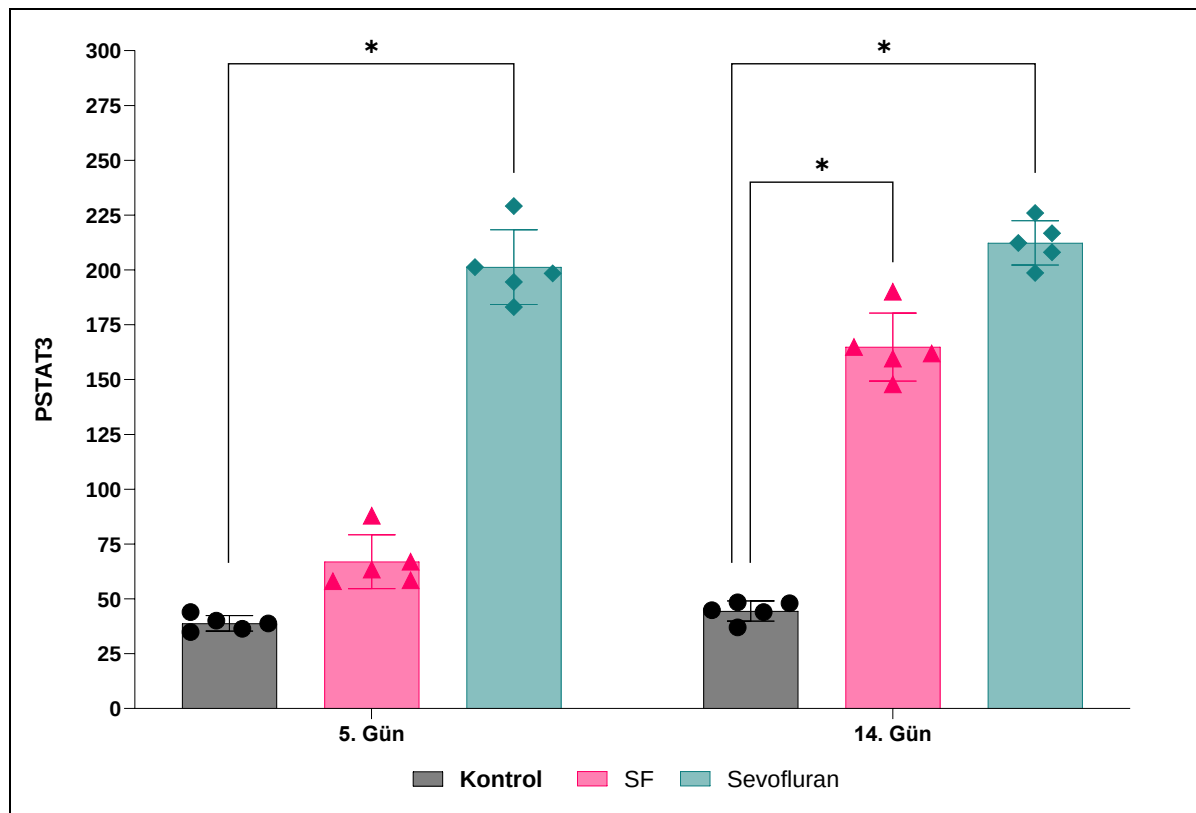
Çizelge 4.5. pSTAT3 değerinin gruplar arası ve gruplar içi zaman göre karşılaştırılması

	5.gün	14.gün	Test istatistiği (p)
	Ort. ±S.s.	Ort. ±S.s.	
Kontrol¹	38,84±4,06	46,31±2,2	t=-2.845 (0.065)
SF²	66,96±14,15	164,86±17,91	t=-1.826 (0.068)
Sevofluran³	201,29±19,69	212,33±11,7	t=-0.782 (0.491)
Test istatistiği (p)	KW=9,846 (0,007*)	F=189,771 (0,000*)	
Bonferroni	1<3	1<2;1<3	

* $p<0,05$, t: Bağımlı örneklem t testi, F: Varyans analizi ANOVA testi, z: Wilcoxon İşaretili Sıra Sayıları test istatistiği, KW: Kruskal Wallis testi. Bonferroni satırında sayılar arasındaki "<" ibaresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder ($p<0,05$).

Tüm gruplara ait pSTAT3'ün ortalama ve standart sapma değerleri ile karşılaştırmalı analizleri Çizelge 4.5 ve Şekil 4.9'da özetlenmiştir. 5. Günde (KW=9,846) ve 14.günde (F=189,771) gruplar arasında pSTAT3 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Analiz sonuçlarına göre, 5. günde kontrol grubu ile sevofluran grubu arasında anlamlı bir farklılık saptandı ve sevofluran grubunun pSTAT3 değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. 14. günde ise, sevofluran grubunun pSTAT3 değeri hem kontrol grubuna hem de SF grubuna kıyasla daha yüksek seviyede tespit edildi. Bu fark, kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ($p<0,05$), ancak SF grubuna göre anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). Analiz sonucuna göre tüm grupların pSTAT3 değerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 4.9. pSTAT3 düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı. (Barlar değerleri, hata çubukları standart sapmayı göstermektedir) (*: $p<0,05$)

4.6. Klinik Parametrelerin İstatistiksel Analizleri

Deneklerden 5. ve 14. günler olmak üzere iki farklı zaman diliminde dijital fotoğraf makinesi ile elde edilen görüntüler Image J programına aktarıldı ve yara yüzey alanları hesaplandı. Yara yüzey ölçümleri kaydedildikten sonra Walker formülü ile yara alanlarının iyileşme yüzdesi hesaplandı. Yapılan bu ölçümler sonucunda ortaya çıkan değerler Çizelge 4.6, Şekil 4.10 ve Çizelge 4.7, Şekil 4.11’de verilmiştir.

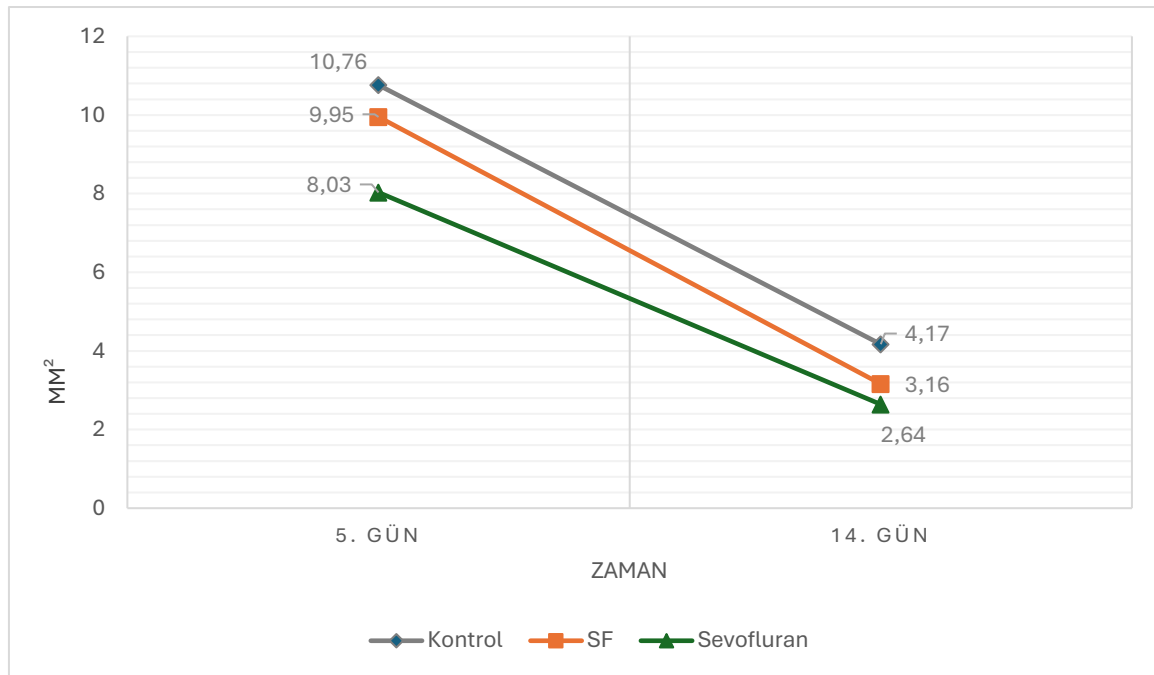
Çizelge 4.6. Yara alanının gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

	5.gün	14.gün	Test istatistiği (p)
	Ort. $\pm$ S.s.	Ort. $\pm$ S.s.	
Kontrol¹	10,76 $\pm$ 0,43	4,17 $\pm$ 0,39	t=-2,023 (0,043*)
SF²	9,95 $\pm$ 0,29	3,16 $\pm$ 0,34	t=28,609 (0,000*)
Sevofluran³	8,03 $\pm$ 0,65	2,64 $\pm$ 0,96	t=10,961 (0,000*)
Test istatistiği (p)	F=42,533 (0,000*)	KW=6,860 (0,032*)	
Bonferroni	3<1; 3<2	3<1	

*p<0,05, t: Bağımlı örneklem t testi, F: Varyans analizi ANOVA testi, z: Wilcoxon İşaretili Sıra Sayıları test istatistiği, KW: Kruskal Wallis testi. Bonferroni satırında sayılar arasındaki "<" ibaresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05).

Tüm gruplarda yara alanı değerinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05). Grupların 5.gündeki yara alanı değeri 14. güne göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

Gruplar arası yara alanı değerlerinin karşılaştırıldığı analiz sonucuna göre 5. günde (F=42,533) ve 14.günde (KW=6,860) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (p<0,05). 5. günde sevofluran grubunun yara alanı değeri, kontrol ve SF grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). 14. günde sevofluran grubu ile SF grubu arasındaki fark anlamlı bulunmazken, sevofluran grubunun yara alanı değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (p<0,05).



Şekil 4.10. Grupların yara alanının zamana göre değişimi

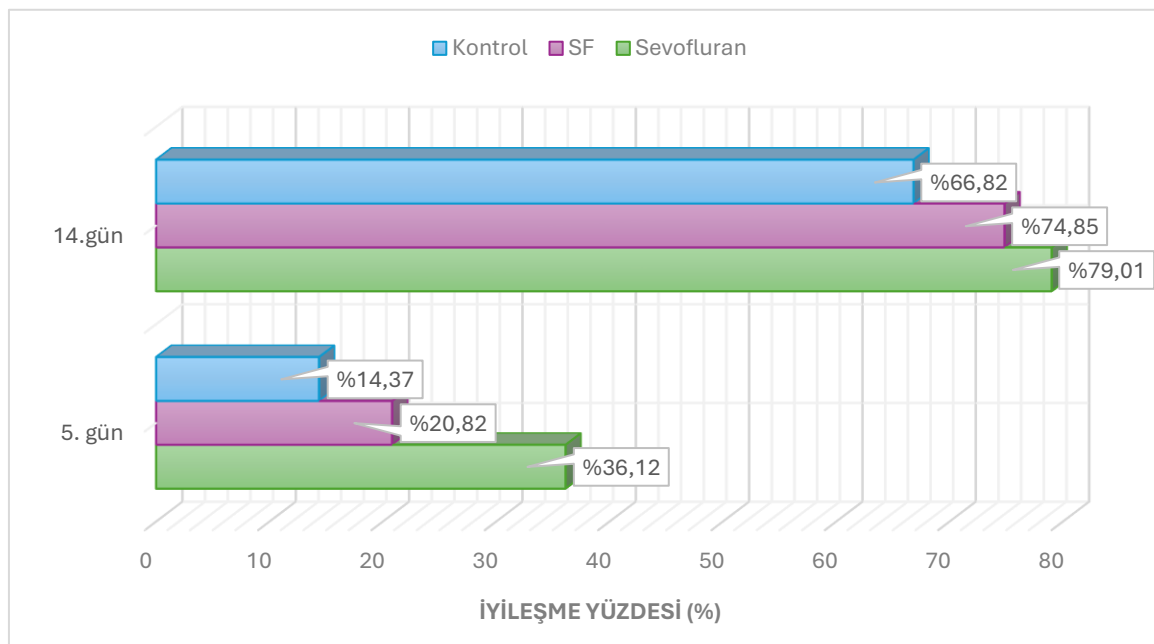
Çizelge 4.7. Yara alanlarının iyileşme yüzdesi

	5.gün	14.gün	Test istatistiği (p)
	Ort. $\pm$ S.s.	Ort. $\pm$ S.s.	
Kontrol ¹	14,37 $\pm$ 3,43	66,82 $\pm$ 3,08	t=-2,023 (0,043*)
SF ²	20,82 $\pm$ 2,35	74,85 $\pm$ 2,73	t=-28,611 (0,000*)
Sevofluran ³	36,12 $\pm$ 5,17	79,01 $\pm$ 7,65	t=-10,960 (0,000*)
Test istatistiği (p)	F=42,531 (0,000*)	KW=6,860 (0,032*)	
Bonferroni	1<3; 2<3	1<3	

*p<0.05, t: Bağımlı örneklem t testi, F: Varyans analizi ANOVA testi, z: Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları test istatistiği, KW: Kruskal Wallis testi. Bonferroni satırında sayılar arasındaki "<" ibaresi istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05).

Çalışmanın 5. ve 14. gününde yapılan makroskobik ölçümlerinin analiz sonucuna göre 5. Günde (F=42,531) ve 14.günde (KW=6,860) gruplar arasında yara alanlarının iyileşme yüzdesi değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (p<0,05). 5.günde sevofluran grubunun yara alanlarının iyileşme yüzdesi değeri kontrol ve SF grubuna göre daha yüksek bulundu (p<0,05). 14.günde ise sevofluran grubu ile SF grubu arasındaki fark anlamlı bulunmazken, sevofluran grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. Sevofluran grubunun yara alanlarının iyileşme yüzdesi değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

Tüm gruplarda yara alanlarının iyileşme yüzdesi değerinin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05). Grupların 5.gündeki yara alanlarının iyileşme yüzdesi değeri 14. güne göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.



Şekil 4.11. Yara alanlarının iyileşme yüzdesi





5. TARTIŞMA

Literatürde, topikal sevofluranın oral dokulardaki yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu eksikliği gidermek amacıyla in vivo deney modeli tasarlanmıştır. Bu bağlamda çalışmamız, sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin daha önce araştırılmadığı bir alan olan rat palatinal mukoza yaraları üzerindeki potansiyel etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmada, rat palatinal mukozasında oluşturulan yara modellerinde, topikal sevofluranın yara iyileşmesine etkileri granülasyon dokusu oluşumunun ve anjiogenezin en yüksek seviyeye ulaştığı 5. günde [230], kolajen düzeyinin ise en üst seviyeye çıktığı 14. günde [228] değerlendirilmiştir. Bu günler, literatür doğrultusunda, yara iyileşmesinin erken evrelerinde granülasyon dokusu ve anjiogenez sürecinin zirveye ulaştığı, 14. günün ise kolajen sentezinin arttığı ve iyileşmenin devam ettiği bir dönem olarak belirlenmiştir.

Oral mukozadaki yara iyileşmesini kısa takip süreleriyle değerlendiren çalışmalarla [231-233] kıyaslandığında, araştırmamız 14 günlük deney süresi ile hem erken hem de geç dönem iyileşme aşamalarını kapsamaktadır. Ayrıca, immünohistokimyasal, histopatolojik ve klinik analizlerin birlikte değerlendirilmesiyle, yara iyileşme süreci çok yönlü olarak ele alınmış ve birbirini destekleyen bulgular elde edilmiştir. Yara iyileşmesini inceleyen hayvan modelleri üzerine yapılan araştırmalarda, kan parametreleri üzerinden sistemik değerlendirmeler yaparken [234, 235] diğer çalışmalar yalnızca lokal etkileri incelemiştir [236, 237]. Bununla birlikte, çalışmamız, hematolojik ve biyokimyasal analizlerin de dahil edileceği gelecekteki araştırmalara temel oluşturma potansiyeline sahiptir.

Yaralanma, mekanik veya termal etkenler sonucunda deri bütünlüğünün bozulması ve bağ dokusu ile damar sisteminde hasar meydana gelmesiyle oluşur [71]. Yara iyileşmesi, doku hasarına yanıt olarak gelişen ve normal anatomik yapı ile fonksiyonel doku bütünlüğünün yeniden kazanılmasını hedefleyen karmaşık biyolojik süreçler dizisidir [60]. Yüzeysel yaralar, yalnızca epitelin yenilenmesiyle iyileşebilir ve skar dokusu oluşumu olmadan rejenerasyon sağlayabilir. Ancak daha derin yaraların iyileşme süreci, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve doku yeniden şekillenmesi ile olgunlaşma aşamalarını içeren dört temel fazdan oluşmaktadır [57, 238]. Yaralanma sonucunda, kolajen, endotel, intravasküler ve ekstrasvasküler proteinlerin açığa çıkmasıyla birlikte gelişen kanama,

hemostaz aşamasını tetiklemektedir [71]. Her aşamada, hücreler ve salgılanan kimyasallar arasında karmaşık ve organize biyolojik reaksiyonlar gerçekleşmektedir [66].

Çeşitli etkenlere bağlı olarak hastalarda oluşan sekonder yara alanları, ağrıya neden olabilmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Periodontal plastik cerrahi teknikleri, gelişimsel deformiteleri önlemek veya oral anatomiye düzeltmek amacıyla uygulanmakta olup, genellikle sekonder yara alanlarının oluşumuna yol açmaktadır. Ağız boşluğu, yüzlerce farklı bakteriyel, viral ve fungal türü barındıran karmaşık bir mikrobiyotaya sahiptir ve bu mikroorganizmalar yara iyileşme sürecini doğrudan etkileyebilir [239]. Bakteriyel kontaminasyon, inflamasyonu tetikleyerek anjiyogenezi inhibe edebilir ve proteolitik enzimler salgılayarak doku hasarına neden olup yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir [240]. Ağız içi yumuşak dokularda iyileşme sürecinin hızlı ilerlemesi, enfeksiyon riskini azaltarak hasta konforunu artırabilir [232]. Bu nedenle, farklı etiyojilere sahip yaralardan kaynaklanan hem somatik hem de nöropatik ağrıyı etkin bir şekilde azaltan, bakteri kontaminasyonunu önleyerek yara iyileşmesini hızlandıran ve en az yan etkiye sahip ideal topikal ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar, topikal sevofluran uygulamasının analjezik etkinliği, işlevselliği ve yaşam kalitesini artırıcı etkilerini araştırmıştır [188, 241]. Bu doğrultuda, periodontal cerrahi sonrası oluşan sekonder yara alanlarının iyileşmesinde güvenli bir alternatif olabileceği düşünülen sevofluranın, palatinal mukoza üzerindeki yara iyileşme sürecine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu araştırma için etik kaygılar göz önünde bulundurularak bir deney modeli geliştirilmiş ve çalışmamız hayvan modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, insan oral dokularına anatomik ve fizyolojik benzerliği [242] nedeniyle rat modeli tercih edilmiştir. Kullanılan palatinal yara modeli, insanlardaki periodontal ve rejeneratif cerrahi işlemler sonrasında oluşturulan standart cerrahi yara modeline benzerlik göstermektedir. Bu model, literatür verilerine dayanarak, lezyon genişliği ve derinliği açısından seçilmiş olup, insanlardaki cerrahi yara iyileşmesi süreçlerini daha iyi simüle edebilmek amacıyla tercih edilmiştir [243-245]. Bilgilerimize göre, çalışmamız bu yönüyle literatürde bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Sevofluran, hızlı derlenme süresi sayesinde özellikle çocuk hastalar ve ayaktan tedavilerde genel anestezinin indüksiyonu ve idamesinde yaygın olarak kullanılan bir volatil anestezi ajandır [196]. Günümüzde, sevofluranın inhalasyon yoluyla kullanımı dışında FDA tarafından onaylanmış başka bir kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Son yıllarda

yapılan çalışmalar, likit sevofluranın; konvansiyonel kullanımına ilaveten topikal olarak da uygulanabileceğini ortaya koymuş ve vaka raporlarında bu kullanım bildirilmiştir. Literatürde, sevofluranın topikal kullanımının analjezik, antiinflamatuvar, antibakteriyel etkiler gösterdiği, bu etkilerinin yara iyileşmesini destekleyebileceği öne sürülmüştür [23, 27-31, 246-248].

Günümüze kadar yapılan çalışmalar, sevofluranın yarar-risk dengesinin olumlu olduğunu bildirmiştir [187]. Topikal sevofluran formülasyonu, uçucu formuyla aynı moleküler yapıya sahip olup [241], mevcut literatüre göre topikal uygulanmasına bağlı herhangi bir sistemik yan etki bildirilmemiştir [187, 249, 250]. Topikal sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştıran vaka serileri ve klinik vaka raporlarına dayalı çalışmalar bulunmakla birlikte, palatinal mukozada oluşturulan yara alanlarında iyileşme sürecine etkisini inceleyen herhangi bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu değerlendirmeler doğrultusunda, topikal sevofluranın palatinal mukozada oluşturulan yara alanlarında erken ve geç dönem yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, yara iyileşmesinde rol oynayan çeşitli biyolojik mediyatörler aracılığı ile, in vivo yara modeli kullanılarak analiz edilmiştir.

Mukozada erişimi kolay çok sayıda serbest sinir ucunun bulunması mukozaya yönelik müdahaleleri daha elverişli hale getirmektedir [188]. Yayımlanan bir vaka raporunda, mesane kateterlerinin neden olduğu üretral irritasyona bağlı postoperatif ağrının, üretral mukozaya sevofluran uygulaması sonrasında anında kesildiği bildirilmiştir [251]. Benzer şekilde, önceki topikal tedavilerden sonuç alınamayan ağrılı bir kronik anal fissür vakasında, anal mukozaya uygulanan topikal sevofluranın güçlü ve uzun süreli bir analjezik etki sağladığı ve bunun sonucunda fissürün 1 ay içinde iyileşerek hastanın yaşam kalitesini artırdığı belirtilmiştir [252]. Literatürde, sevofluranın farklı mukoza alanlarındaki etkinliğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunması, çalışmamızın palatinal mukoza üzerindeki etkilerini araştırılma gerekliliği açısından incelemelerimize öncülük etmiştir

Literatür taramaları sonucunda, topikal sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda, 1 ml/cm² dozunda sevofluran uygulandığı görülmüştür [24, 25, 226, 249]. Imbernon-Moya ve ark.'nın, 30 vakayı içeren retrospektif çalışmasında, topikal sevofluranın kronik venöz ülserler üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve 1 ml/cm² oranında likit sevofluran irrigasyon yöntemi ile uygulanmıştır. İki haftalık tedavi sürecinin sonunda, tüm hastalarda yara boyutunda progresif bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir [249]. Aynı

araştırma grubu, başka bir çalışmalarında ağırlı kronik venöz ülserleri olan hastalara 1 ml/cm² oranında likit sevofluranı irigasyon yöntemiyle uygulamış ve bu yöntemin yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca, topikal sevofluranın etkili ve güvenli bir terapötik alternatif olabileceğini öne sürmüşlerdir [30]. Fernández-Ginés ve ark. tarafından yayımlanan bir olgu sunumunda, radyoterapi ve kemoterapi sonrasında gelişen ağırlı ülserasyonlarda, dilüe edilmemiş sevofluranın ülserli alana 1 ml/cm² dozunda doğrudan topikal olarak uygulanmasının, anında güçlü ve kalıcı analjezik etki sağladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada topikal sevofluranın, kanser hastalarında palyatif bakım kapsamında dirençli ülserlerin yönetiminde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır [253]. Bu literatür bulgularına dayanarak, çalışmamızda 4 mm çapındaki yara bölgesine, 1 ml/cm² oranına göre 0,12 ml topikal sevofluran uygulanmıştır. Çalışma süresince, yara iyileşmesini destekleyici etkiler gözlemlenmiş olup, herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir.

Literatürde, sevofluranın şiddetli ağrıya neden olan yaralar üzerindeki analjezik etkinliğini değerlendiren birçok olgu raporu ve vaka serisi bulunmaktadır. Bu çalışmaların ortak bulguları; topikal sevofluran uygulaması sonrasında şiddetli ağrının belirgin şekilde azalması, analjezik etkinin bir süre devam ederek hastanın yaşam kalitesini artırması ve iyileşmeyen yaraların tamamen kapanmasıdır. Ayrıca, çalışmalarda herhangi bir sistemik yan etki bildirilmemiş, ancak yara kenarındaki sağlıklı dokuda hafif kaşıntı, ısı artışı ve eritem şeklinde lokal yan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir [29, 30, 246, 247, 254, 255]. Bu etkilerin, sevofluranın yalnızca yara kenarlarında sınırlı tutulmasıyla önlenilebileceği vurgulanmıştır [246]. Birkaç ay boyunca topikal sevofluran ile tedavi edilen hastalarda tolerans ve bağımlılık gelişmediği bildirilmiştir [188, 226, 247]. Ayrıca, topikal sevofluranın lokal analjeziyi indüklemeye güvenilir bir ajan olabileceği ve bu analjezik etkinin, hastalarda opioid kullanımını azaltarak, opioid bağımlılığı ve opioidlere bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasını azaltabileceği belirtilmiştir [226, 241]. Çalışmamızda ratlarda ağrı algısını nesnel olarak ölçememiş olsak da, sevofluran uygulanan gruptaki deneklerin besin alımının daha iyi olduğu ve buna bağlı olarak daha hareketli oldukları gözlemlenmiştir. Bu durumun, daha az ağrı hissetmeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Topikal sevofluranın metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MDSA) ve çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* dahil olmak üzere hem gram-pozitif hem de gram-negatif organizmalarla enfekte olmuş yaraların tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [23, 26, 32, 215, 256]. Martínez ve ark. süperenfeksiyon gelişen insizyon

bölgesinde sevofluran ile yapılan irrigasyon sonrası gözlemlenen iyileşmenin, sevofluranın doğrudan antimikrobiyal etkisine ve pansumanı kolaylaştıran lokal analjezik etkisine bağlı olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, sevofluran irrigasyonu sonrası insizyon bölgesinde hiperemik bir görüntü gözlemlendiği ve bu durumun sevofluranın vazodilatör etkisine bağlı olduğu belirtilmiştir [26]. Imbernon-Moya ve ark., topikal sevofluranın kronik venöz ülserlerin iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, sevofluran uygulaması sonrasında tüm hastalarda ülser boyutunda ve derinliğinde kademeli bir azalma gözlemlendiğini ve tüm ülserlerin kenarlarında eritematöz bir görünüm oluştuğunu bildirmiştir. Sevofluranın epitelize edici etkisi ve iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiş olup, bu iyileştirici etkinin vazodilatör özellikleri ve güçlü analjezik etkisiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir [30]. Benzer şekilde, sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, sevofluranın volar ön kol yüzeyine uygulanmasını takiben sıcaklık artışı gözlemlenmiş ve bu bulgu, sevofluranın vazodilatasyon etkisini destekleyen kanıtlar arasında gösterilmiştir [257]. Araştırmacılar, vazodilatasyon etkisinin insizyon bölgesindeki kan akımını ve doku beslenmesini artırmasının, yara iyileşmesini açıklayabilecek olası mekanizmalardan biri olabileceğini belirtmektedir [26, 30]. Bu etki, izole insan omental damarlarının düz kas hücreleriyle yapılan in vitro çalışmalarda gözlemlenen bulgularla paralellik göstermektedir [258]. Sevofluranın etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, topikal uygulanan sevofluranın endotelden bağımsız olarak vasküler düz kas üzerinde doğrudan inhibitör etki göstererek vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmiştir [247, 259]. Losa-Palacios ve ark.'nın yayımladığı vaka raporunda, standart tedaviye yanıt vermeyen enfekte açık yaraların tedavi protokolüne sevofluran irrigasyonu eklendiğinde, yara bölgesinde granülasyon dokusunun oluştuğu, enfeksiyon belirtilerinin kaybolduğu ve yara boyutunda küçülme gözlemlendiği bildirilmiştir [255]. Benzer şekilde, başka bir olgu sunumunda, bir ay boyunca antibiyotik takviyesi uygulanmadan yalnızca sevofluran irrigasyonu ile tedavi edilen bası ülserinde, ülser boyutunda yaklaşık %42 oranında bir azalma gözlemlendiği nekrotik alanların azaldığı ve yara kenarlarında granülasyon dokusu ile epitelizasyonun belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir [260]. Çalışmamızda, 5. günde sevofluran grubunda anjiogenezisin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, ECM'te adipoz hücrelerinin varlığı, kan damarlarının çevresinde kollajen liflerinin bulunması ve reepitelizasyon düzeyinin yüksek olması gibi bulgular elde edilmiştir. Bu veriler, yara iyileşmesinin proliferatif evresiyle uyumlu olup, sevofluranın erken dönemde mikrosirkülasyonu artırarak doku onarımını destekleyebileceğini göstermektedir. 14. günde, sevofluran grubunda epitel altında dilate kan damarlarının varlığı, çevresinde kollajen liflerinin belirginleşmesi ve yara

kapanmasının diğer gruplara kıyasla daha fazla olması, sevofluranın yara iyileşmesini destekleyen güçlü bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Çelik ve ark.'nın ratlarda oluşturdukları yanık yara modelinde topikal sevofluranın iyileşme üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, sevofluran grubunda kronik inflamasyon şiddetinin daha düşük, granülasyon ve fibrozis şiddetinin ise daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ve topikal sevofluranın yara iyileşmesini olumlu yönde desteklediği belirtilmiştir [261]. İşlek ve ark.'nın ratlarda *Staphylococcus aureus* ile oluşturdukları yumuşak doku enfeksiyonunda topikal sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmada, sevofluran grubunda kronik inflamasyon şiddetinin daha düşük, fibrozis şiddetinin ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmada farklı olarak akut inflamasyon ve granülasyon dokusu oluşum düzeyinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir [262]. Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarıyla paralel olarak, çalışmamızda sevofluran grubunda inflamasyon şiddeti, fibrozis miktarı ve olgunlaşma düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık gözlemlenmiş olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel farkın gözlemlenmemesi, çalışmamızda her grupta iki alt grup oluşturulması ve hayvan laboratuvarı etik kurulu kuralları nedeniyle grup içi denek sayısının sınırlı tutulmasından kaynaklanabilir. Daha fazla deney hayvanı ile yapılan çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayabileceğini öngörmekteyiz. Bu çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda histopatolojik incelemelerde yara ağız açıklığının gruplar ve zaman dilimlerine göre karşılaştırılması değerlendirilmiştir. Sevofluran grubunda, kontrol ve SF gruplarına kıyasla yara ağız açıklığının daha düşük olması ve bu değer zamanla bağlı olarak anlamlı farklılık göstermesi, artmış epidermal rejenerasyon düzeyi ile ilişkili olabilir. Elde edilen bu sonuçlar, sevofluranın yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu desteklemektedir.

Losa-Palacios ve ark.'nın yayımladığı bir vaka raporunda, enfekte osteosentez materyalinin standart tedavilere yanıt vermemesi üzerine tedavi protokolüne sevofluran irrigasyonu eklenmiş ve hastanın tedaviye düşük kooperasyon göstermesine rağmen enfeksiyonun ortadan kalktığı ve kırık bölgesinin ise iyileştiği gözlemlenmiştir [255]. Ayrıca, likit sevofluranın, tekrarlanan intraartiküler enjeksiyonlarının eklem yapılarına etkilerini inceleyen bir hayvan modelinde, sevofluranın eklem bölgesindeki sinovyum, kıkırdak ve kemikte kalıcı bir hasara yol açmadığı bildirilmiştir. Histolojik incelemeler sonucunda, eklem kıkırdağı ile altındaki kemikte erozyon, kalsifikasyon, hipertrofi veya hemorajiye

işaret eden herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir [263]. Literatür incelemeleri sonucunda, topikal sevofluranın kemik dokusu üzerindeki iyileştirici etkisini histopatolojik olarak inceleyen bir çalışmanın bulunmaması nedeniyle, bulgularımızı doğrudan kıyaslama imkanı olmamıştır. Bununla birlikte, çalışma sonuçlarımız mevcut literatürde bildirilen bulgularla uyumluluk göstermektedir. Nitekim, histopatolojik analizlerimizde, sevofluran grubunda yara bölgesinde primer kemik oluşum alanlarının ve bağ dokusu hücre infiltrasyonunun gözlemlenmesi, sevofluranın kemik doku iyileşmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın verilerine göre, sevofluranın sekonder yara iyileşmesini hem epitel hem de kemik dokuda hızlandırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Literatürde, ratlarda oluşturulan yara modellerinde çeşitli ajanların yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, doku sitokin düzeyleri incelenerek değerlendirilmiştir [264, 265]. Son yıllarda yapılan çalışmalar yara iyileşme sürecinde IL-17, IL-22 ve STAT3'ün potansiyel rollerini ve bu sitokinler arasındaki dengeleri araştırmaya odaklanmıştır. Çalışmalar, IL-17'nin nötrofilik inflamasyonu tetikleyerek erken inflamatuvar aşamada rol oynadığını, normal yara iyileşmesinde inhibitör etki gösterdiğini ve bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur [34, 147, 153]. Zhang ve ark.'nın diyabetik hastalar ve sıçanlar üzerinde Huangbai liniment ile Berberin'nin yara iyileştirici etkilerini araştırdığı çalışmada, IL-17A inhibisyonunun iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandırdığı ve diyabetik iyileşmede inflamasyon, oksidatif hasar ve hücre apoptozu gibi birçok biyolojik süreci etkilediği vurgulanmıştır [266]. Ferro ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, P. aeruginosa'nın IL-17 ekspresyonunu indükleyerek yara iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiş ve sinnamaldehitin tekrarlayan topikal uygulamasının IL-17, VEBF ve NO gibi doku rejenerasyonunun temel inflamatuvar medyatörlerinin üretimini baskılayarak enfekte cilt yaralarının daha hızlı iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir [267]. Obez diyabetik farelerde oluşturulan yara modellerinde, IL-17 üretiminin IL-23 tarafından modülasyonu ve yara iyileşmesiyle ilişkili makrofaj polarizasyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, IL-17 inhibisyonunun, makrofajların inflamatuvar fenotipini değiştirdiği, inflamasyonu azalttığı ve böylece yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir [268]. Bu çalışmalardan yola çıkarak doku düzeyinde yapılan IL-17 incelemelerimizde, kontrol grubunda IL-17 ekspresyon seviyelerinin epitelde ve granülasyon dokusunda güçlü bir tutulum gösterdiği gözlemlenmiştir. Buna karşılık, sevofluran grubunda anti-IL-17'nin belirgin bir tutulum göstermemesi ve istatistiksel olarak IL-17 seviyelerinin anlamlı

derecede düşük bulunması, önceki çalışmalarla uyumlu olup sevofluranın IL-17 inhibisyonu yoluyla yara iyileşmesini desteklediğini göstermektedir.

Fare yara modeli kullanarak IL-17A eksikliğinin yara iyileşmesi süreci üzerindeki etkisini inceleyen Takagi ve ark. [153], IL-17A'nın yara dokularında nötrofilik birikimini hızlandırarak yara onarımının gecikmesine yol açtığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde farelerde tam kalınlık yara alanları oluşturarak IL-17'nin skar oluşumundaki rolünü araştıran Zhang ark. [269], IL-17 indüksiyonunun fibrojenezi artırdığı, yara iyileşmesini geciktirdiği ve makrofaj infiltrasyonu ile inflamasyonu yükselttiğini gözlemlemiştir. Çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak, immünohistokimyasal analizlerimizde sevofluran grubunda IL-17 seviyesinin anlamlı derecede düşük olması ve histopatolojik incelemelerde inflamasyon düzeyinin düşük bulunması, sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki etki mekanizmasına ilişkin veriler sunmaktadır.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-22'nin, yaralanma sonrası epitel dokuların rejenerasyonu sırasında proliferasyonu indükleyerek ve epitel hücrelerinin apoptozunu inhibe ederek hücrel sağ kalımı desteklediği bilinmektedir [157]. Alabbas ve ark., IL-22'nin temel rolünün, inflamasyonun ikinci restitüsyon aşamasına katılarak doku restorasyonunu sağlamak olduğunu belirtmiş ve ayrıca IL-22'nin, enfeksiyon ve yaralanma sonucu oluşan hücrel debrisin uzaklaştırılmasının ardından doku onarımında etkili olduğunu bildirmiştir [270]. Kolumam ve ark.'nın, IL-20 sitokin alt ailesinin yara iyileşmesi üzerindeki rolünü in vivo olarak araştırdıkları çalışmada, bu sitokin ailesinin yara iyileşmesi sürecinde artış gösterdiği, IL-22R' de eksiklik olan farelerde yara iyileşmesinin geciktiği rapor edilmiştir. IL-22'nin reepitelizasyon, doku yeniden şekillenmesi ve konak savunma mekanizmalarına katılan genleri indüklediği, diyabetik farelerde anjiyogenezisi artırarak yara iyileşme sürecini hızlandırdığı gösterilmiştir [37]. Çalışmamızın sonuçları, önceki araştırmaların bulgularını destekler niteliktedir. Elde edilen veriler, sevofluran grubunda yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiğini ve IL-22 seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Sevofluran grubunda epitelyal rejenerasyon, anjiyogenez dereceleri ve yara iyileşme yüzdelерinin anlamlı derecede yüksek bulunması, ayrıca yara ağız açıklığı değeri nin anlamlı derecede düşük saptanması, IL-22 seviyeleri ile bu bulgular arasında pozitif bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

Avitabile ve arkadaşlarının, diyabetik yaraların iyileşme bozukluğunda IL-22' nin rejeneratif potansiyelini araştırdığı çalışmada, IL-22 tedavisinin reepitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve vaskülarizasyonu stimüle ederek iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandırdığı gösterilmiştir. Reepitelizasyondaki bu artışın, artan keratinosit proliferasyonu ve STAT3 aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, IL-22 tedavisinin, diyabetik deneklerden izole edilen keratinositlerde STAT3 ve kinaz iletim yollarının aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir [162]. Cilt yaralanmalarında olduğu gibi, IL-22'nin mukozal yara iyileşmesi üzerinde de olumlu bir rol oynadığı ve lokal hücre proliferasyonunu teşvik ettiği bilinmektedir [163]. Bağırsak epitelinde STAT3 aktivitesinin düzenlenmesini inceleyen bir çalışmada, STAT3 sinyalinin mukozal yara iyileşmesinin önemli bir düzenleyicisi olduğu ve IL-22 tarafından indüklendiği belirtilmiştir [39]. İn vivo fare dil yarası modelinde, IL-22'nin yara iyileşmesinin erken evresinde keratinositlerin göçünü stimüle ederek reepitelizasyonu desteklediği ve STAT3 yolunu aktive ederek oral mukoza yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, yaptığımız çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak, yara iyileşme sürecinde IL-22 ile STAT3'ün değer değişim eğilimlerinin benzer olduğu bildirilmiştir [38]. Tüm bu çalışmalar, IL-22'nin yara iyileşme sürecinde etkin bir rol oynadığını göstermektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmaların bulguları göz önünde bulundurularak çalışmamızda, IL-22 ile birlikte pSTAT3 seviyeleri de değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal ve histopatolojik incelemelerimizde, kontrol grubunda zayıf anti-pSTAT3 tutulumu gözlemlenmesi, pSTAT3 ekspresyon seviyelerinin düşük olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, sevofluran grubunda güçlü anti-pSTAT3 tutulumu ve 5. ve 14. Günlerde pSTAT3 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması, IL-22 ile pSTAT3 aktivasyonu arasında güçlü bir paralellik olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, sevofluranın IL-22'nin nükleer transportunu sağlayarak STAT3 aktivatörü olarak etkili olabileceğini ve epitel rejenerasyonuna katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Hidalgo-Doniga ve ark.'nın yayınladıkları bir olgu sunumunda, ağrılı bası ülseri olan ve topikal sevofluran ile tedavi edilen hastada, yara boyutunun takip edildiği bildirilmiştir. On beş gün sonunda yara boyutunun 3,1 cm²'den 1,9 cm²'ye gerilediği, bir ayın sonunda ise 1,2 cm²'ye düştüğü tespit edilmiştir. Yukarıda bahsedilen bu çalışmada, topikal sevofluranın yara boyutundaki küçülmenin yanı sıra ağrıyı ve enfeksiyonları gidermede de etkili olabileceği bildirilmiştir [250]. Benzer şekilde, topikal sevofluranın bası ülserlerinin ağrısını azaltmadaki ve ülser alanını küçültmedeki etkinliğini inceleyen kohort çalışmasında, sevofluran grubunda yara boyutundaki kademeli azalmanın daha belirgin olduğu ve

sevofluranın yara iyileşmesini desteklediği belirtilmiştir [226]. Sevofluran kullanılarak gerçekleştirilen yara bakımının, sevofluran kullanılmadan yapılan yara bakımıyla karşılaştırıldığı bir araştırmada, iki haftalık sevofluran tedavisinin ardından, tüm hastalarda yara boyutunun kademeli olarak azaldığı tespit edilmiştir [249]. Gines ve ark.'nın çalışmasında ülser tedavisinde standart bakım uygulanan grubunda 90 gün sonunda ülser boyutunda yaklaşık %8,16 oranında azalma gözlemlenirken, topikal sevofluran tedavisi uygulanan grupta bu azalmanın yaklaşık %51,1 olduğu bildirilmiştir. Sevofluran uygulanan grupta, ülser boyutunda en az 1 cm²'lik bir azalma elde etmek için gereken ortalama sürenin 12,2 gün olduğu, sevofluran uygulanmayan grupta ise bu sürenin 39,3 gün olarak belirlendiği rapor edilmiştir. Yazarlar, sevofluranın ülser boyutunda belirgin bir azalma sağladığını ve iyileşme sürecini hızlandığını bildirmiştir [25]. Benzer şekilde, çalışmamızda 5. günde sevofluran grubunda yara alanının, kontrol ve SF gruplarına kıyasla anlamlı derecede küçük olduğu, 14. günde ise en düşük ortalama yara alanının yine sevofluran grubunda gözlemlendiği belirlenmiştir. Bu bulgular, sevofluranın yara iyileşme sürecini hızlandığını göstermektedir. Ayrıca, 5. günde yara alanlarındaki iyileşme yüzdesinin sevofluran grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, 14. günde ise kontrol grubuna kıyasla farkın anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, sevofluranın makroskobik yara kapanmasını olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Sevofluranın uçucu yapısı nedeniyle topikal kullanımında özel formülasyonlar gerektirmesi, maliyet etkinliğinin henüz tam olarak değerlendirilmemiş olması ve klinik kullanım için standardize edilmiş protokollerin henüz oluşturulmamış olması, topikal sevofluran kullanımındaki başlıca kısıtlamalar arasında yer almaktadır. Uçuculuğunu azaltarak mesleki maruziyeti en aza indirmek amacıyla jel ve mikroküre formülasyonları geliştirilmiştir [271]. Sevofluranın jel formunun, cilt bütünlüğü bozulmamış ağrılı patolojilerde analjezik etki sağladığı bildirilmiştir [272]. Ancak, bu formülasyonların sekonder yara alanlarında iyileşme sürecine etkisi henüz araştırılmamış olup, bu durum yeni bir çalışma alanı olarak değerlendirilmelidir. Oral mukoza, yüksek nem içeriği, dinamik yapısı ve mekanik kuvvetlere maruz kalması nedeniyle topikal ajanların uygulanması ve yara bölgesinde stabil kalması açısından zorluklar barındıran bir bölgedir. Bu soruna yönelik olarak, vücut sıcaklığında sıvı halden jel hale dönüşen termoreponsif jeller geliştirilmiş ve lidokain yüklü termoreponsif jellerin oral mukozada başarılı sonuçlar sağladığı bildirilmiştir [33]. Bu çalışmalar doğrultusunda, sevofluranın uçuculuğunu azaltarak temas süresini uzatan ve

kontrollü salınım sağlayan sevofluran yüklü termoreponsif jellerin geliştirilmesi potansiyel bir strateji olabilir. Oral mukozanın karmaşık fizyolojisi ve sevofluranın topikal uygulamadaki zorlukları göz önüne alındığında, bu kısıtlamaları gidermek amacıyla çeşitli taşıyıcı sistemleri kullanılabilir ve yeni formülasyonlar geliştirilerek alternatif tedavi yaklaşımları oluşturulabilir.

Gerçekleştirdiğimiz in vivo çalışmanın başlıca limitasyonları, her grup için denek sayısının 5 rat ile sınırlı tutulması, deney hayvanlarının bakım sürecinde yaşanan teknik problemler nedeniyle takip süresinin 14 günle kısıtlı olmasıdır. Literatür incelemeleri sonucunda, ağrı duyusunun bazı vaka raporları ve vaka serilerinde değerlendirildiğini, ancak sevofluran çalışmalarının genellikle analjezik etkileri üzerine odaklanıldığı gözlemlenmiştir [273, 274]. Çalışmamızda bu bulgu doğrudan değerlendirilmemiş olsa da literatürde sevofluranın analjezik etkisinin bildirildiği göz önüne alındığında, ağrıyı azaltma potansiyelinin belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak çalışmalarda, deneklerin ağrı yollarını analiz edilerek sevofluranın analjezik etkinliğine ilişkin daha kapsamlı veriler elde edilebilir. Değerlendirdiğimiz parametrelerin, daha fazla deney hayvanı ve deney süresinin uzatılması ile analiz edilmesi, daha güvenilir ve güçlü sonuçlar sağlayabilir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, topikal sevofluranın erken ve geç dönem yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, yara iyileşmesinde rol oynayan çeşitli biyolojik mediyatörler aracılığı ile in vivo bir yara modeli kullanılarak araştırılmıştır. Sevofluranın yara iyileşmesi üzerindeki rolünü inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, araştırmamız, rat palatinal mukozasında yara iyileştirici etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Elde edilen bulgular doğrultusunda;

1. Sevofluranın palatinal yara iyileşmesine katkı sağladığı ve iyileşme sürecini hızlandırdığı belirlenmiştir.
2. Sevofluranın etkisi her iki zaman diliminde incelenmiş olmakla birlikte erken dönemde tespit edilen yüksek IL-22 seviyeleri ve buna paralel olarak gözlemlenen yüksek pSTAT3 seviyelerinin, epidermal rejenerasyonu artırarak yara ağız açıklığının daha düşük bulunmasında rol oynadığı söylenebilir.
3. Beşinci günde, sevofluran grubunda anjiyogenez düzeyinin ve yara alanlarının iyileşme yüzdesinin kontrol ve SF gruplarına göre anlamlı derecede yüksek, IL-17A seviyelerinin ve yara alanlarının ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunması, sevofluranın erken dönem yara iyileşmesindeki etkinliğinin güçlü olduğunu göstermektedir.
4. Çalışmamız, uygulanan yöntem ve dozun deride gözlemlenen etkilere benzer şekilde, oral mukozadaki yara iyileşmesini de olumlu yönde desteklediğini ve herhangi bir yan etkiye rastlanmadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır. Sevofluranın, oral mukozada gelişen sekonder yaraların tedavisinde güvenli, pratik ve etkili bir ajan olarak kullanılabileceği düşünülmekle birlikte klinik uygulamalarda etkin kullanımını değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., and Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 16(5), 585-601.
2. Köklü, D. (2003). Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi engelleyen faktörler. N. Kurt (Ed.), *Akut ve Kronik Yara Bakımı* (1. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 9-33.
3. ElHawary, H., Covone, J., Abdulkarim, S., and Janis, J. E. (2023). Practical Review on delayed primary closure: basic science and clinical applications. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*, 11(8), e5172.
4. You, H. J., and Han, S. K. (2014). Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean medical science*, 29(3), 311.
5. Kozlovsky, A., Artzi, Z., Hirshberg, A., Israeli-Tobias, C., and 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), 164-171.
6. Athul, A., Arulmari, S., Muthukali, S., Balachandran, A., Vijayarangan, A., and Elumalai, A. (2022). Periodontal Wound Healing-A Review. *International Journal of Dentistry Research*, 7(3), 78-82.
7. Pippi, R. (2017). Post-surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *International Journal of Medical Sciences*, 14(8), 721.
8. Goldberg, S. R., and Diegelmann, R. F. (2012). Wound healing primer. *Critical Care Nursing Clinics*, 24(2), 165-178.
9. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., and Agbaje, J. O. (2016). Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in physiology*, 7, 507.
10. Sanz, M. (2022). Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Chapter 39. J. Lindhe (Ed.). *Mucogingival therapy: periodontal plastic surgery*. Hoboken, NJ: Wiley Blackell, 970-1031.
11. Mariotti, A. J., and Rumpf, D. A. (1999). Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *Journal of periodontology*, 70(12), 1443-1448.
12. Munar-Bestard, M., Llopis-Grimalt, M. A., Ramis, J. M., and Monjo, M. (2021). Comparative in vitro evaluation of commercial periodontal gels on antibacterial, biocompatibility and wound healing ability. *Pharmaceutics*, 13(9), 1502.
13. Youssef, A. R., Alturkistani, E., Muharrij, I., Alsrehi, L., Shafei, N., Alzahrani, N., and Alqahtani, M. (2020). Effects of chlorhexidine, ethylenediaminetetraacetic acid, and sodium hypochlorite on cell viability of human gingival fibroblasts in vitro. *Saudi Endodontic Journal*, 10(3), 234-239.

14. Lineaweaver, W., Howard, R., Soucy, D., McMorris, S., Freeman, J., Crain, C., and Rumley, T. (1985). Topical antimicrobial toxicity. *Archives of surgery*, 120(3), 267-270.
15. Söderberg, T. A., Johansson, A., and Gref, R. (1996). Toxic effects of some conifer resin acids and tea tree oil on human epithelial and fibroblast cells. *Toxicology*, 107(2), 99-109.
16. Abdellatif, M. M., Elakkad, Y. E., Elwakeel, A. A., Allam, R. M., and Mousa, M. R. (2021). Formulation and characterization of propolis and tea tree oil nanoemulsion loaded with clindamycin hydrochloride for wound healing: In-vitro and in-vivo wound healing assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(11), 1238-1249.
17. Ripari, F., Cera, A., Freda, M., Zumbo, G., Zara, F., and Vozza, I. (2020). Tea tree oil versus chlorhexidine mouthwash in treatment of gingivitis: a pilot randomized, double blinded clinical trial. *European journal of dentistry*, 14(01), 055-062.
18. Surme, Y., Curuk, G. N., Lekesizcan, A., and Ozdamar, S. (2022). The effect of tea tree oil on wound healing in diabetic rats. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*, 30(2), 91-98.
19. Ding, Y., Zhu, Z., Zhang, X., and Wang, J. (2024). Novel functional dressing materials for intraoral wound care. *Advanced Healthcare Materials*, 13(23), 2400912.
20. Samiraninezhad, N., Rezazadeh, H., Rezazadeh, H., Mardaninezhad, R., Tabesh, A., and Rezazadeh, F. (2024). Platelet-rich fibrin in the management of oral mucosal lesions: a scoping review. *BMC Oral Health*, 24(1), 1189-1204.
21. Lindeboom, J. A., Mathura, K. R., Aartman, I. H., Kroon, F. H., Milstein, D. M., and Ince, C. (2007). Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clinical oral implants research*, 18(1), 133-139.
22. Paglianiti, M., Togni, L., Monarchi, G., Betti, E., Mascitti, M., Balercia, A., and Consorti, G. Efficacy of concentrated growth factor in the surgical treatment of postanaesthetic palatal necrosis. *Minerva dental and oral science*, 2724.
23. Imbernón, A., Blázquez, C., Puebla, A., Churruca, M., Lobato, A., Martínez, M., and Gallego, M. A. (2015). Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *International Wound Journal*, 13(5), 1060-1062.
24. Quintana-Castanedo, L., Recarte-Marín, L., Pérez-Jerónimo, L., Conde-Montero, E., and de la Cueva-Dobao, P. (2019). Ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. *International Wound Journal*, 16(5), 1234-1236.
25. Dámaso Fernández-Ginés, F., Cortiñas-Sáenz, M., Mateo-Carrasco, H., de Aranda, A. N. G., Navarro-Muñoz, E., Rodríguez-Carmona, R., and Morales-Molina, J. A. (2017). Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(9), e176-e182.
26. Rueda-Martínez, J. L., Gerónimo-Pardo, M., Martínez-Monsalve, A., and Martínez-Serrano, M. (2014). Topical sevoflurane and healing of a post-operative surgical site

- superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and susceptible *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surgical Infections*, 15(6), 843-846.
27. Ferrara, P., Domingo-Chiva, E., Selva-Sevilla, C., Campos-Garcia, J., and Geronimo-Pardo, M. (2016). Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: a potential cost-saving alternative. *World Neurosurgery*, 90, 702.e1-e5.
 28. Selva-Sevilla, C., Fernández-Ginés, F. D., Cortiñas-Sáenz, M., and Gerónimo-Pardo, M. (2021). Cost-effectiveness analysis of domiciliary topical sevoflurane for painful leg ulcers. *Plos one*, 16(9), e0257494.
 29. Imbernon-Moya, A., Ortiz-de Frutos, F. J., Sanjuan-Alvarez, M., Portero-Sanchez, I., Merinero-Palomares, R., and Alcazar, V. (2018). Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *Journal of Vascular Surgery*, 68(3), 830-835.
 30. Imbernon-Moya, A., Ortiz-de Frutos, F. J., Sanjuan-Alvarez, M., Portero-Sanchez, I., Merinero-Palomares, R., and Alcazar, V. (2017). Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. *International Wound Journal*, 14(6), 1323-1326.
 31. Potočnik, I., Novak-Janković, V., Šostarič, M., Jerin, A., Štupnik, T., Skitek, M., and Klokočovnik, T. (2014). Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croatian medical journal*, 55(6), 628-635.
 32. Imbernon-Moya, A., Ortiz-de Frutos, F. J., Sanjuan-Alvarez, M., Portero-Sanchez, I., Merinero-Palomares, R., and Alcazar, V. (2017). Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi-drug-resistant organisms. *International Wound Journal*, 14(6), 1388-1390.
 33. Supachawaroj, N., Kerdmanee, K., and Limsitthichaikoon, S. (2024). Lidocaine-Loaded Thermoresponsive Gel for Accelerated Wound Healing in Dry Socket and Oral Wounds. *Gels*, 10(11), 739-758.
 34. Brockmann, L., Giannou, A. D., Gagliani, N., and Huber, S. (2017). Regulation of TH17 cells and associated cytokines in wound healing, tissue regeneration, and carcinogenesis. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1033.
 35. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., and Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 27(1), 485-517.
 36. Hadian, Y., Bagood, M. D., Dahle, S. E., Sood, A., and Isseroff, R. R. (2019). Interleukin-17: potential target for chronic wounds. *Mediators of Inflammation*, 2019(1), 1297675.
 37. Kolumam, G., Wu, X., Lee, W. P., Hackney, J. A., Zavala-Solorio, J., Gandham, V., and Ouyang, W. (2017). IL-22R ligands IL-20, IL-22, and IL-24 promote wound healing in diabetic db/db mice. *PloS one*, 12(1), e0170639.

38. Yu, R., Ding, Y., Zhu, L., Qu, Y., Zhang, C., Liu, L., and Chen, L. (2016). IL-22 mediates the oral mucosal wound healing via STAT3 in keratinocytes. *Archives of Oral Biology*, 72, 14-20.
39. Pickert, G., Neufert, C., Leppkes, M., Zheng, Y., Wittkopf, N., Warntjen, M., and Becker, C. (2009). STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *Journal of Experimental Medicine*, 206(7), 1465-1472.
40. Brizuela, M. W. R. (2024). *Histology, Oral Mucosa*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
41. Nanci, A. (2018). Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. Chapter 1. A. Nanci and A. R. TenCate (Eds.). *Structure of the Oral Tissues*. London: Elsevier Health Sciences, 1-10.
42. Nanci, A. (2018). Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. Chapter 12. A. Nanci and A. R. TenCate (Eds.). *Oral Mucosa*. London: Elsevier Health Sciences, 260-287.
43. Tekkeşin, M. S. (2024). Oral mukozanın histolojik yapısı. *Türkiye Klinikleri Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics*, 10(2), 1-6.
44. Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., and Carranza, F. A. (2019). Newman and Carranza's clinical periodontology. Chapter 32. J. H. Do, H. H. Takei and F. A. Carranza (Eds.), *Periodontal examination and diagnosis*, (13th ed.). London: Elsevier Health Sciences.
45. Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., and Carranza, F. A. (2019). Newman and Carranza's clinical periodontology. Chapter 10. G.S. Kumar, (Eds.), *Oral mucous membrane* (15th ed.). London: Elsevier Health Sciences.
46. Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., and Carranza, F. A. (2019). Newman and Carranza's clinical periodontology. Chapter 3. J. P. Fiorellini, D. Kim, and Y. Chang (Eds.). *Anatomy, Structure, and Function of the Periodontium* (13th ed.). London: Elsevier Health Sciences.
47. Ainamo, J., and Talari, A. (1976). The increase with age of the width of attached gingiva. *Journal of Periodontal research*, 11(4), 182-188.
48. Lang, N. P., Berglundh, T., Giannobile, W. V., and Sanz, M. (2022). Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Chapter 1. D. D. Bosshardt, J. Lindhe, N. P. Lang, M. G. Araujo (Eds.). *Anatomy and Histology of Periodontal Tissues* (7th ed.). Hoboken, NJ: Wiley Blackell, 3-39.
49. Suarez, F. (2021). Periodontics the Complete Summary, Chapter 1. M. R. Bustillos, (Ed.). *Anatomy*. Batavia, IL: Quintessence Publishing.
50. American Academy of Periodontology. (2001). *Glossary of periodontal terms* (4th ed). American Academy of Periodontology.
51. Peeran S.W., and Ramalingam, K. (Eds.). (2021). Essentials of Periodontics & Oral Implantology, Chapter 2. *Gingiva*. India: Saranraj Jps Publication.

52. Bowers, G. M. (1963). A study of the width of attached gingiva. *The Journal of Periodontology*, 34(3), 201-209.
53. Bhatia, G., Kumar, A., Khatri, M., Bansal, M., and Saxena, S. (2015). Assessment of the width of attached gingiva using different methods in various age groups: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(2), 199-202.
54. Ainamo, J., and Löe, H. (1966). Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *The Journal of Periodontology*, 37(1), 5-13.
55. Chow, Y. C., Eber, R. M., Tsao, Y. P., Shotwell, J. L., and Wang, H. L. (2010). Factors associated with the appearance of gingival papillae. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(8), 719-727.
56. Prato, G. P. P., Rotundo, R., Cortellini, P., Tinti, C., and Azzi, R. (2004). Interdental papilla management: a review and classification of the therapeutic approaches. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 92(5), 476.
57. Velnar, T., Bailey, T., and Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542.
58. Bartold, P. M., Walsh, L. J., and Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1), 28-55.
59. Lazarus, G. S., Cooper, D. M., Knighton, D. R., Margolis, D. J., Percoraro, R. E., Rodeheaver, G., and Robson, M. C. (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair and Regeneration*, 2(3), 165-170.
60. Brunicardi, F., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Matthews, J., and Pollock, R. (2019). Schwartz's Principles of Surgery. Chapter 9. M. Nazzal, F. O. Mohamed, H. Albeshri, D. B. Abbas and C. A. Angel (Eds.). *Wound Healing* (11th ed.), New York: McGraw Hill Professional.
61. Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N. C., Ramirez, H., Nusbaum, A. G., Sawaya, A., and Tomic-Canic, M. (2014). Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in Wound Care*, 3(7), 445-464.
62. Barbul, A., and Purtill, W. A. (1994). Nutrition in wound healing. *Clinics in Dermatology*, 12(1), 133-140.
63. Robson, M. C. (1991). Growth factors as wound healing agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 2(6), 863-867.
64. Richardson, M. (2004). Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nursing Times*, 100(4), 50-53.
65. Dorjsembe, B., Lee, H. J., Kim, M., Dulamjav, B., Jigjid, T., and Nho, C. W. (2017). Achillea asiatica extract and its active compounds induce cutaneous wound healing. *Journal of Ethnopharmacology*, 206, 306-314.

66. George Broughton, I. I., Janis, J. E., and Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7), 12-34.
67. Thiruvoth, F. M., Mohapatra, D. P., Kumar, D., Chittoria, S. R. K., and Nandhagopal, V. (2015). Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plastic and Aesthetic Research*, 2, 250-256.
68. Bauer, S. M., Bauer, R. J., and Velazquez, O. C. (2005). Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vascular and endovascular surgery*, 39(4), 293-306.
69. Clark, R. A. (1985). Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations. I. *Journal of the American academy of Dermatology*, 13(5), 701-725.
70. Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., and Gurtner, G. C. (2019). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665-706.
71. Teller, P., and White, T. K. (2009). The physiology of wound healing: injury through maturation. *Surgical Clinics of North America*, 89(3), 599-610.
72. O'Leary, J. P., Tabuenca, A., and Capote, L. R. (Eds.). (2008). Wound healing biology and its application to wound management. Chapter 6. *The Physiologic Basis of Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 151.
73. Gantwerker, E. A., and Hom, D. B. (2011). Skin: Histology and physiology of wound healing. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 19(3), 441.
74. Berk, B. C., Alexander, R. W., Brock, T. A., Gimbrone Jr, M. A., and Webb, R. C. (1986). Vasoconstriction: a new activity for platelet-derived growth factor. *Science*, 232(4746), 87-90.
75. Pierce, G. F., Mustoe, T. A., Altrrock, B. W., Deuel, T. F., and Thomason, A. (1991). Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *Journal of Cellular Biochemistry*, 45(4), 319-326.
76. Strecker-McGraw, M. K., Jones, T. R., and Baer, D. G. (2007). Soft tissue wounds and principles of healing. *Emergency medicine clinics of North America*, 25(1), 1-22.
77. Pool, J. G. (1977). Normal hemostatic mechanisms: a review. *The American Journal of Medical Technology*, 43(8), 776-780.
78. Furie, B., and Furie, B. C. (2008). Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 938-949.
79. Monaco, J. L., and Lawrence, W. T. (2003). Acute wound healing: an overview. *Clinics in Plastic Surgery*, 30(1), 1-12.
80. Reinke, J. M., and Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35-43.
81. Martin, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81.

82. Clark, R. A. (1993). Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *The American Journal of the Medical Sciences*, 306(1), 42-48.
83. Werner, S., and Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83(3), 835-870.
84. Weksler, B. B., Marcus, A. J., and Jaffe, E. A. (1977). Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(9), 3922-3926.
85. Baker, J. B., Low, D. A., Simmer, R. L., and Cunningham, D. D. (1980). Protease-nexin: a cellular component that links thrombin and plasminogen activator and mediates their binding to cells. *Cell*, 21(1), 37-45.
86. Esmon, C. T., and Owen, W. G. (1981). Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(4), 2249-2252.
87. Rijken, D. C., Wijngaards, G., and Welbergen, J. (1980). Relationship between tissue plasminogen activator and the activators in blood and vascular wall. *Thrombosis Research*, 18(6), 815-830.
88. Loskutoff, D. J., and Edgington, T. S. (1977). Synthesis of fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(9), 3903-3907.
89. Sinno, H., and Prakash, S. (2013). Complements and the wound healing cascade: an updated review. *Plastic Surgery International*, 2013(1), 146764.
90. Hart, J. (2002). Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *Journal of Wound Care*, 11(6), 205-209.
91. Stephen J, W. (1989). Tissue destruction by neutrophils. *New England Journal of Medicine*, 320(6), 365-376.
92. Young, A., and McNaught, C. E. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 29(10), 475-479.
93. Simpson, D. M., and Ross, R. U. S. S. E. L. L. (1972). The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum. *The Journal of Clinical Investigation*, 51(8), 2009-2023.
94. Witte, M. B., and Barbul, A. (1997). General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509-528.
95. Riches, D. W. (1996). Macrophage involvement in wound repair, remodeling, and fibrosis. In *The molecular and cellular biology of wound repair*. Boston, MA: Springer, 95-141.
96. Rappolee, D. A., Mark, D., Banda, M. J., and Werb, Z. (1988). Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science*, 241(4866), 708-712.

97. MacLeod, A. S., and Mansbridge, J. N. (2016). The innate immune system in acute and chronic wounds. *Advances in Wound Care*, 5(2), 65-78.
98. Mosser, D. M., and Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 958-969.
99. Gupta, S., Andersen, C., Black, J., de Leon, J., Fife, C., JC, L. I., and Silverman, R. P. (2017). Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 29(9), 19-36.
100. Trengove, N. J., Stacey, M. C., Macauley, S., Bennett, N., Gibson, J., Burslem, F., and Schultz, G. (1999). Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair and Regeneration*, 7(6), 442-452.
101. Gethin, G. (2012). Understanding the inflammatory process in wound healing. *British Journal of Community Nursing*, 17(3), 17-22.
102. Grinnell, F., Ho, C. H., and Wysocki, A. (1992). Degradation of fibronectin and vitronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. *Journal of Investigative Dermatology*, 98(4), 410-416.
103. Strodbeck, F. (2001). Physiology of wound healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1(1), 43-52.
104. Lawrence, W. T., and Diegelmann, R. F. (1994). Growth factors in wound healing. *Clinics in Dermatology*, 12(1), 157-169.
105. Grotendorst, G. R., Soma, Y., Takehara, K., and Charette, M. (1989). EGF and TGF- α are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. *Journal of Cellular Physiology*, 139(3), 617-623.
106. Smola, H., Thiekötter, G., and Fusenig, N. E. (1993). Mutual induction of growth factor gene expression by epidermal-dermal cell interaction. *Journal of Cell Biology*, 122(2), 417-429.
107. Pilcher, B. K., Wang, M. I. N., QIN, X. J., Parks, W. C., Senior, R. M., and Welgus, H. G. (1999). Role of matrix metalloproteinases and their inhibition in cutaneous wound healing and allergic contact hypersensitivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878(1), 12-24.
108. Flanagan, M. (2000). The physiology of wound healing. *Journal of Wound Care*, 9(6), 299-300.
109. Singer, A. J., and Clark, R. A. (1999). Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 738-746.
110. Detmar, M., Brown, L. F., Berse, B., Jackman, R. W., Elicker, B. M., Dvorak, H. F., and Claffey, K. P. (1997). Hypoxia regulates the expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptors in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 108(3), 263-268.

111. Folkman, J., and D'Amore, P. A. (1996). Blood vessel formation: what is its molecular basis?. *Cell*, 87(7), 1153-1155.
112. Iruela-Arispe, L. M., and Dvorak, H. F. (1997). Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 78(07), 672-677.
113. Risau, W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386(6626), 671-674.
114. Nissen, N. N., Polverini, P., Koch, A. E., Volin, M. V., Gamelli, R. L., and DiPietro, L. A. (1998). Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *The American Journal of Pathology*, 152(6), 1445.
115. Pintucci, G., Bikfalvi, A., Klein, S., and Rifkin, D. B. (1996). Angiogenesis and the fibrinolytic system. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22(6), 517-524.
116. Cutting, K. F., and Harding, K. G. (1994). Criteria for identifying wound infection. *Journal of Wound Care*, 3(4), 198-201.
117. Goldman, R. (2004). Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Advances in Skin & Wound Care*, 17(1), 24-35.
118. Ramasastry, S. S. (2005). Acute wounds. *Clinics in Plastic Surgery*, 32(2), 195-208.
119. Baum, C. L., and Arpey, C. J. (2005). Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic surgery*, 31(6), 674-686.
120. MC, R. (2001). Wound healing; biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Surgery*, 38, 61-140.
121. Desmouliere, A., Redard, M., Darby, I., and Gabbiani, G. (1995). Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *The American Journal of Pathology*, 146(1), 56-65.
122. Pierce, G. F., Berg, J. V., Rudolph, R., Tarpley, J., and Mustoe, T. A. (1991). Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *The American Journal of Pathology*, 138(3), 629-644.
123. Toy, L. W. (2005). Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *Journal of Wound Care*, 14(1), 20-22.
124. Mulder, G. D., and Berg, J. S. V. (2002). Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds: relevance to debridement and new technologies. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 92(1), 34-37.
125. Ellis, S., Lin, E. J., and Tartar, D. (2018). Immunology of wound healing. *Current Dermatology Reports*, 7, 350-358.
126. Schrementi, M. E., Ferreira, A. M., Zender, C., and DiPietro, L. A. (2008). Site-specific production of TGF- β in oral mucosal and cutaneous wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 80-86.

127. Glim, J. E., van Egmond, M., Niessen, F. B., Everts, V., and Beelen, R. H. (2013). Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa?. *Wound Repair and Regeneration*, 21(5), 648-660.
128. Szpaderska, A. M., Zuckerman, J. D., and DiPietro, L. A. (2003). Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *Journal of Dental Research*, 82(8), 621-626.
129. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., and Agbaje, J. O. (2016). Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in Physiology*, 7, 507.
130. Manikandan, R., Anantanarayan, P., Kumar, D. N., and Ponvel, K. (2024). Oral Wound Healing: A Scoping Review and Proposal of a New Index for Palatal Mucosa. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 23(2), 416-423.
131. García-Caballero, L., Gándara, M., Cepeda-Emiliani, A., Gallego, R., Gude, F., Suárez-Quintanilla, J., and Blanco-Carrión, J. (2023). Histological and histomorphometric study of human palatal mucosa: Implications for connective tissue graft harvesting. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 784-795.
132. Karadag, I., and Yilmaz, H. G. (2021). Palatal mucosa thickness and palatal neurovascular bundle position evaluation by cone-beam computed tomography—retrospective study on relationships with palatal vault anatomy. *PeerJ*, 9, e12699.
133. Farnoush, A. (1978). Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *Journal of Periodontology*, 49(8), 403-405.
134. Rossmann, J. A., and Rees, T. D. (1999). A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *Journal of Periodontology*, 70(11), 1369-1375.
135. Firat, E. T., Dağ, A., Günay, A., Kaya, B., Karadede, M. I., Ersöz Kanay, B., and 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.
136. Femminella, B., Iaconi, M. C., Di Tullio, M., Romano, L., Sinjari, B., D’Arcangelo, C., and Paolantonio, M. (2016). Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 87(2), 103-113.
137. Patel, P. V., Kumar, S., Vidya, G. D., Patel, A., Holmes, J. C., and Kumar, V. (2012). Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. *Acta Cytologica*, 56(3), 277-284.
138. Thoma, D. S., Sancho-Puchades, M., Ettlin, D. A., Hämmerle, C. H., and Jung, R. E. (2012). Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds—a randomized study in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(2), 157-165.

139. Jain, V., Triveni, M. G., Kumar, A. T., and Mehta, D. S. (2012). Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemporary Clinical Dentistry*, 3(2), 240-243.
140. Wang, C. Y., Tsai, S. C., Yu, M. C., Lin, Y. F., Chen, C. C., and Chang, P. C. (2015). Light-emitting diode irradiation promotes donor site wound healing of the free gingival graft. *Journal of Periodontology*, 86(5), 674-681.
141. Shanmugam, M., Kumar, T. S. S., Arun, K. V., Arun, R., and Karthik, S. J. (2010). Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14(4), 241-244.
142. Guo, S. A., and DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229.
143. Çankal, D. A. U. (2013). Yara iyileşmesini etkileyen faktörler içerisinde beslenmenin yeri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 23(7), 135-141.
144. Alzahrani, F., Alabeedi, F., and Akram Alshirah, S. L. L. T. (2024). What Factors Can Have an Impact on the Wound Healing Process from An Oral Surgery Perspective? A Review. *SVOA Dentistry*, 33-42.
145. Henry, G., and Garner, W. L. (2003). Inflammatory mediators in wound healing. *Surgical Clinics*, 83(3), 483-507.
146. Majumder, S., and McGeachy, M. J. (2021). IL-17 in the pathogenesis of disease: good intentions gone awry. *Annual Review of Immunology*, 39(1), 537-556.
147. Rodero, M. P., Hodgson, S. S., Hollier, B., Combadiere, C., and Khosrotehrani, K. (2013). Reduced Il17a expression distinguishes a Ly6cloMHCIIhi macrophage population promoting wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(3), 783-792.
148. Maher, B. M., Mulcahy, M. E., Murphy, A. G., Wilk, M., O'Keeffe, K. M., Geoghegan, J. A., and McLoughlin, R. M. (2013). Nlrp-3-driven interleukin 17 production by $\gamma\delta$ T cells controls infection outcomes during Staphylococcus aureus surgical site infection. *Infection and Immunity*, 81(12), 4478-4489.
149. Wang, D., Yu, W., Lian, J., Wu, Q., Liu, S., Yang, L., and Zhang, Y. (2020). Th17 cells inhibit CD8+ T cell migration by systematically downregulating CXCR3 expression via IL-17A/STAT3 in advanced-stage colorectal cancer patients. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 1-15.
150. Tosolini, M., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Fredriksen, T., Mauger, S., Bindea, G., and Galon, J. (2011). Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Research*, 71(4), 1263-1271.
151. Zhuang, Y., Peng, L. S., Zhao, Y. L., Shi, Y., Mao, X. H., Chen, W., and Zou, Q. M. (2012). CD8+ T cells that produce interleukin-17 regulate myeloid-derived suppressor cells and are associated with survival time of patients with gastric cancer. *Gastroenterology*, 143(4), 951-962.

152. Patil, R. S., Shah, S. U., Shrikhande, S. V., Goel, M., Dikshit, R. P., and Chiplunkar, S. V. (2016). IL17 producing $\gamma\delta$ T cells induce angiogenesis and are associated with poor survival in gallbladder cancer patients. *International Journal of Cancer*, 139(4), 869-881.
153. Takagi, N., Kawakami, K., Kanno, E., Tanno, H., Takeda, A., Ishii, K., and Tachi, M. (2017). IL-17A promotes neutrophilic inflammation and disturbs acute wound healing in skin. *Experimental Dermatology*, 26(2), 137-144.
154. Ligi, D., Mosti, G., Croce, L., Raffetto, J. D., and Mannello, F. (2016). Chronic venous disease–Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(10), 1964-1974.
155. Marzano, A. V., Damiani, G., Ceccherini, I., Berti, E., Gattorno, M., and Cugno, M. (2017). Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *British Journal of Dermatology*, 176(6), 1588-1598.
156. Brown, G., Malakouti, M., Wang, E., Koo, J. Y., and Levin, E. (2015). Anti-IL-17 phase II data for psoriasis: a review. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(1), 32-36.
157. Dudakov, J. A., Hanash, A. M., and van den Brink, M. R. (2015). Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annual Review of Immunology*, 33(1), 747-785.
158. Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., Sabat, R., and Wolk, K. (2010). Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21(5), 365-379.
159. Sabat, R., Ouyang, W., and Wolk, K. (2014). Therapeutic opportunities of the IL-22–IL-22R1 system. *Nature reviews Drug discovery*, 13(1), 21-38.
160. Sonnenberg, G. F., Fouser, L. A., and Artis, D. (2011). Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nature Immunology*, 12(5), 383-390.
161. Dudakov, J. A., Hanash, A. M., Jenq, R. R., Young, L. F., Ghosh, A., Singer, N. V., and Van Den Brink, M. R. (2012). Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice. *Science*, 336(6077), 91-95.
162. Avitabile, S., Odorisio, T., Madonna, S., Eyerich, S., Guerra, L., Eyerich, K., and Cianfarani, F. (2015). Interleukin-22 promotes wound repair in diabetes by improving keratinocyte pro-healing functions. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(11), 2862-2870.
163. Zaharie, R. D., Popa, C., Schlanger, D., Vălean, D., and Zaharie, F. (2022). The role of IL-22 in wound healing. potential implications in clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3693.
164. Gao, B., and Xiang, X. (2019). Interleukin-22 from bench to bedside: a promising drug for epithelial repair. *Cellular & Molecular Immunology*, 16(7), 666-667.

165. Pickert, G., Neufert, C., Leppkes, M., Zheng, Y., Wittkopf, N., Warntjen, M., and Becker, C. (2009). STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *Journal of Experimental Medicine*, 206(7), 1465-1472.
166. Rébé, C., Végran, F., Berger, H., and Ghiringhelli, F. (2013). STAT3 activation: A key factor in tumor immunoescape. *Jak-Stat*, 2(1), e23010.1-7.
167. Chapman, R. S., Lourenco, P., Tonner, E., Flint, D., Selbert, S., Takeda, K., and Watson, C. J. (2002). The role of Stat3 in apoptosis and mammary gland involution: conditional deletion of Stat3. *Biology of the Mammary Gland*, 129-138.
168. Akira, S. (2000). Roles of STAT3 defined by tissue-specific gene targeting. *Oncogene*, 19(21), 2607-2611.
169. Nelson, A. M., Katseff, A. S., Ratliff, T. S., and Garza, L. A. (2016). Interleukin 6 and STAT3 regulate p63 isoform expression in keratinocytes during regeneration. *Experimental Dermatology*, 25(2), 155-157.
170. Ziesché, E., Bachmann, M., Kleinert, H., Pfeilschifter, J., and Mühl, H. (2007). The interleukin-22/STAT3 pathway potentiates expression of inducible nitric-oxide synthase in human colon carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 282(22), 16006-16015.
171. Lejeune, D., Dumoutier, L., Constantinescu, S., Kruijer, W., Schuringa, J. J., and Renauld, J. C. (2002). Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line: pathways that are shared with and distinct from IL-10. *Journal of Biological Chemistry*, 277(37), 33676-33682.
172. Miyoshi, K., Takaishi, M., Nakajima, K., Ikeda, M., Kanda, T., Tarutani, M., and Sano, S. (2011). Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis: a clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(1), 108-117.
173. Sano, S., Itami, S., Takeda, K., Tarutani, M., Yamaguchi, Y., Miura, H., and Takeda, J. (1999). Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *The EMBO Journal* 18, 4657-466.
174. Yu, H., Pardoll, D., and Jove, R. (2009). STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*, 9(11), 798-809.
175. Bromberg, J., and Darnell, J. E. (2000). The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene*, 19(21), 2468-2473.
176. Darnell Jr, J. E. (2005). Validating Stat3 in cancer therapy. *Nature Medicine*, 11(6), 595-596.
177. Siddiqui, B. A., and Kim, P. Y. (2020). *Anesthesia Stages*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
178. Dodds, C. (1999). General anaesthesia: practical recommendations and recent advances. *Drugs*, 58(3), 453-467.

179. Keegan, R. D. (2005). Inhalant anesthetics: the basics. R. D. Gleed, J. W. Ludders (Eds.). *Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: Companion animals*. Ithaca, NY: International Veterinary Information Service.
180. Öztürk, N. K., and Karşı, B. (2013). Genel Anestezide Kullanılan İnhalasyon Ajanları. *Türkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation-Special Topics*, 6(1), 42-46.
181. Butterworth, J. F., Mackey, D. C., and Wasnick, J. D. (2018). Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Chapter 1. G. Baldini, J. F. Butterworth and C. E. Cowles (Eds.), *The Practice of Anesthesiology* (6th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
182. Stachnik, J. (2006). Inhaled anesthetic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63(7), 623-634.
183. Ouyang, W., and Hemmings Jr, H. C. (2005). Depression by isoflurane of the action potential and underlying voltage-gated ion currents in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(2), 801-808.
184. Ouyang, W., Wang, G., and Hemmings Jr, H. C. (2003). Isoflurane and propofol inhibit voltage-gated sodium channels in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *Molecular Pharmacology*, 64(2), 373-381.
185. Rehberg, B., Xiao, Y. H., and Duch, D. S. (1996). Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 84(5), 1223-1233.
186. Scholz, A., Appel, N., and Vogel, W. (1998). Two types of TTX-resistant and one TTX-sensitive Na⁺ channel in rat dorsal root ganglion neurons and their blockade by halothane. *European Journal of Neuroscience*, 10(8), 2547-2556.
187. Lafuente-Urrez, R. F., and Gilaberte, Y. (2014). Sevoflurane: a valid alternative for the treatment of vascular ulcers?. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 105(2), 202-203.
188. Rajendram, R., Preedy, V. R., Patel, V., and Martin, C. R. (2022). Treatments, mechanisms, and adverse reactions of anesthetics and analgesics. Chapter 17. M. Gero'nimo-Pardo (Ed.), *Sevoflurane: Features and uses in Topical Application for Wound Care*. London: Elsevier.
189. Chu, C. C., Wu, S. Z., Su, W. L., and Kao, C. H. (2008). Subcutaneous injection of inhaled anesthetics produces cutaneous analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, 55(5), 290.
190. Vacanti, C., Segal, S., Sikka, P., and Urman, R. (2011). Essential Clinical Anesthesia. Chapter 3. S. S. McKenna (Ed.), *Obstructive and restrictive lung disease*. Cambridge: Cambridge University Press.
191. Eger, E. I. (2004). Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61(4), 3-10.

192. Brown, B. (1995). Sevoflurane: introduction and overview. *Anesthesia & Analgesia*, 81(6), 1-3.
193. Aydoğan, S., and Aydoğan, B. (2023). Overview of sevoflurane as an volatile anesthetic. *International Journal of Clinical Anesthesiology*, 11(1), 1123.
194. Behne, M., Wilke, H. J., and Harder, S. (1999). Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clinical Pharmacokinetics*, 36, 13-26.
195. Patel, S. S., and Goa, K. L. (1996). Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 51, 658-700.
196. Brunton, L., Chabner, B., and Knollmann, B. (2011). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
197. Wu, J., Previte, J. P., Adler, E., Myers, T., Ball, J., and Gunter, J. B. (2004). Spontaneous ignition, explosion, and fire with sevoflurane and barium hydroxide lime. *Anesthesiology (Philadelphia)*, 101(2), 534-537.
198. Frink, E. J., and Brown, B. R. (1993). Sevoflurane. *Baillière's Clinical Anaesthesiology*, 7(4), 899-913.
199. Jones, R. M. (1990). Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade?. *British Journal of Anaesthesia*, 65(4), 527-536.
200. Strum, D. P., and Eger, E. I. (1987). Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesthesia & Analgesia*, 66(7), 654-656.
201. Scheller, M. S., Saidman, L. J., and Partridge, B. L. (1988). MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 35, 153-156.
202. Butterworth, J. F., Mackey, D. C., and Wasnick, J. D. (2018). Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, Chapter 8. G. Baldini, J. F. Butterworth and C. E. Cowles (Eds.). *Inhalation Anesthetics* (6th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
203. Kharasch, E. D., Armstrong, A. S., Gunn, K., Artru, A., Cox, K., and Karol, M. D. (1995). Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology*, 82(6), 1379-1388.
204. Vacanti, C., Segal, S., Sikka, P., and Urman, R. (2011). Essential clinical anesthesia. Chapter 31. Stopfkuchen-Evans, M. (Ed.) *Inhalation Anesthetics*. Cambridge: Cambridge University Press.
205. Eger, E. I., Koblin, D. D., Bowland, T., Ionescu, P., Laster, M. J., Fang, Z., and Weiskopf, R. B. (1997). Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesia & Analgesia*, 84(1), 160-168.

206. Butterworth, J. F., Mackey, D. C., and Wasnick, J. D. (2018). Morgan & Mikhails Clinical Anesthesiology, Chapter 6. G. Baldini, J. F. Butterworth, and C. E. Cowles, (Eds.). *Breathing Systems* (6th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
207. Brown, M. J., Sharma, P., and Bennett, P. N. (2012). Clinical Pharmacology. Chapter 19. J. P. Nolan (Ed.). *Anaesthesia and neuromuscular block* (11th ed.). London: Elsevier Health Sciences, 296-300.
208. Delgado-Herrera, L., Ostroff, R. D., and Rogers, S. A. (2001). Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Reviews*, 7(1), 48-120.
209. De Hert, S., and Moerman, A. (2015). Sevoflurane. *F1000Research*, 4(F1000 Faculty Rev), 626.
210. Suter, D., Spahn, D. R., Blumenthal, S., Reyes, L., Booy, C., Z'graggen, B. R., and Beck-Schimmer, B. (2007). The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesthesia & Analgesia*, 104(3), 638-645.
211. Lee, H. J., Kwon, J. Y., Shin, S. W., Baek, S. H., Choi, K. U., Jeon, Y. H., and Baik, S. W. (2010). Effects of sevoflurane on collagen production and growth factor expression in rats with an excision wound. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(7), 885-893.
212. Horton, J. N., Sussman, M., and Mushin, W. W. (1970). The antibacterial action of anaesthetic vapours. *British Journal of Anaesthesia*, 42(6), 483-487.
213. Molliex, S., Montravers, P., Dureuil, B., and Desmonts, J. M. (1998). Halogenated anesthetics inhibit *Pseudomonas aeruginosa* growth in culture conditions reproducing the alveolar environment. *Anesthesia & Analgesia*, 86(5), 1075-1078.
214. Mehta, S., Behr, G., and Kenyon, D. (1973). The effect of volatile anaesthetics on bacterial growth. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 20(2), 230-240.
215. Martínez-Serrano, M., Gerónimo-Pardo, M., Martínez-Monsalve, Á., and Crespo-Sánchez, M. D. (2017). Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane. *Revista Española de Quimioterapia*, 30(2), 84-89.
216. Zhang, E. F., Hou, Z. X., Shao, T., Yang, W. W., Hu, B., Wang, X. X., and Hou, L. C. (2017). Combined administration of a sedative dose sevoflurane and 60% oxygen reduces inflammatory responses to sepsis in animals and in human PMBCs. *American Journal of Translational Research*, 9(6), 3105-3119.
217. Zhang, E., Zhao, X., Huihui, M. A., Luo, D., Hu, Y., Hou, L., and Luo, Z. (2020). A subanesthetic dose of sevoflurane combined with oxygen exerts bactericidal effects and prevents lung injury through the nitric oxide pathway during sepsis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110169.
218. Gerber, T. J., Fehr, V. C., Oliveira, S. D., Hu, G., Dull, R., Bonini, M. G., and Minshall, R. D. (2019). Sevoflurane promotes bactericidal properties of macrophages through enhanced inducible nitric oxide synthase expression in male mice. *Anesthesiology*, 131(6), 1301-1315.

219. Edgington, T. L., Muco, E., and Maani, C. V. (2018). *Sevoflurane*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
220. Mazze, R. I., Callan, C. M., Galvez, S. T., Delgado-Herrera, L., and Mayer, D. B. (2000). The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*, 90(3), 683-688.
221. Gentz, B. A., and Malan, T. P. (2001). Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup?. *Drugs*, 61, 2155-2162.
222. Ebert, T. J., Frink, E. J., and Kharasch, E. D. (1998). Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 88(3), 601-610.
223. Yang, L., Shen, Q., Xia, Y., Lei, X., and Peng, J. (2018). Sevoflurane-induced neurotoxicity is driven by OXR1 post-transcriptional downregulation involving hsa-miR-302e. *Molecular Medicine Reports*, 18(5), 4657-4665.
224. Ye, J., Zhang, Z., Wang, Y., Chen, C., Xu, X., Yu, H., and Peng, M. (2016). Altered hippocampal microRNA expression profiles in neonatal rats caused by sevoflurane anesthesia: MicroRNA profiling and bioinformatics target analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(3), 1299-1310.
225. Du Sert, N. P., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., and Würbel, H. (2020). Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biology*, 18(7), e3000411.
226. Fernández-Ginés, F. D., Cortiñas-Sáenz, M., Agudo-Ponce, D., Navajas-Gómez de Aranda, A., Morales-Molina, J. A., Fernández-Sánchez, C., and Mateo-Carrasco, H. (2020). Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *International Wound Journal*, 17(1), 83-90.
227. Luthfi, M., Juliastuti, W. S., and Risky, Y. A. (2020). Angiogenesis of extracted tooth wound on wistar rats after application of okra (*Abelmoschus esculentus*) gel extract. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 20, e5087-e5095.
228. Gence, H. (2008). Fötal yara iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 61(3), 171-179.
229. Walker, H. L., and Mason Jr, A. D. (1968). A standard animal burn. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 8(6), 1049-1051.
230. Luthfi, M., Juliastuti, W. S., and Risky, Y. A. (2020). Angiogenesis of extracted tooth wound on wistar rats after application of okra (*Abelmoschus esculentus*) gel extract. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 20, e5087-5095.
231. Kim, Y. J., Carvalho, F. C., Souza, J. A., Gonçalves, P. C., Nogueira, A. V., Spolidório, L. C., and Cirelli, J. A. (2013). Topical application of the lectin A rtin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production. *Wound Repair and Regeneration*, 21(3), 456-463.

232. Zhu, T., Park, H. C., Son, K. M., and Yang, H. C. (2015). Effects of dimethyloxalylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model. *BMC Oral Health*, 15, 1-8.
233. Kang, M. H., and Kim, B. H. (2018). Oral wound healing effects of acai berry water extracts in rat oral mucosa. *Toxicological Research*, 34, 97-102.
234. Mokhtare, B., and Saglam, Y. S. (2025). Investigation of the Zingerone's effects on wound healing in induced diabetic rats model. *Archives of Dermatological Research*, 317(1), 484.
235. Beltran, S. R., Svoboda, K. K., Kerns, D. G., Sheth, A., and Prockop, D. J. (2015). Anti-Inflammatory Protein Tumor Necrosis Factor- α -Stimulated Protein 6 (TSG-6) Promotes Early Gingival Wound Healing: An In Vivo Study. *Journal of Periodontology*, 86(1), 62-71.
236. Marneri, A., Mulita, F., Leivaditis, V., Kotoulas, S. C., Gkoutziotis, I., Kalliopi, S., and Mpallas, K. (2024). Rosuvastatin accelerates the healing process of partial-thickness burn wounds in rats by reducing TNF- α levels. *Archives of Medical Science—Atherosclerotic Diseases*, 9(1), 226-240.
237. Maymon-Gil, T., Weinberg, E., Nemcovsky, C., and Weinreb, M. (2016). Enamel matrix derivative promotes healing of a surgical wound in the rat oral mucosa. *Journal of Periodontology*, 87(5), 601-609.
238. Myers, B. (2014). Wound Management: Principles and Practice. Chapter 2. *Wound Healing* (3th ed.) London: Pearson Education Limited.
239. Pamukçu, U., Yıldız, F. N., Dal, T., and Peker, İ. (2018). Oral Mikrobiyota Araştırmaları Işığında Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2(3), 128-137.
240. Farsaei, S., Khalili, H., and Farboud, E. S. (2012). Potential role of statins on wound healing: review of the literature. *International Wound Journal*, 9(3), 238-247.
241. Aranke, M., Pham, C. T., Yilmaz, M., Wang, J. K., Orhurhu, V., An, D., and Urits, I. (2021). Topical sevoflurane: a novel treatment for chronic pain caused by venous stasis ulcers. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 11(1), e112832.
242. Supachawaroj, N., Kerdmanee, K., and Limsitthichaikoon, S. (2024). Lidocaine-Loaded Thermoresponsive Gel for Accelerated Wound Healing in Dry Socket and Oral Wounds. *Gels*, 10(11), 739.
243. Kovalik, A. C., Bisetto, P., Pochapski, M. T., Campagnoli, E. B., Pilatti, G. L., and Santos, F. A. (2014). Effects of an orabase formulation with ethanolic extract of *Malva sylvestris* L. in oral wound healing in rats. *Journal of Medicinal Food*, 17(5), 618-624.
244. Mariano, R. C., Oliveira, M. R., Silva, L. C., Ferreira, S., Júnior, I. R. G., and 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), 505-513.

245. Kim, Y. J., Carvalho, F. C., Souza, J. A., Gonçalves, P. C., Nogueira, A. V., Spolidório, L. C., and Cirelli, J. A. (2013). Topical application of the lectin A rtin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production. *Wound Repair and Regeneration*, 21(3), 456-463.
246. Gerónimo-Pardo, M., Martínez-Monsalve, A., and Martínez-Serrano, M. (2011). Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. *Phlebologie*, 40(2), 95-97.
247. Imbernón-Moya, A., Ortiz-de Frutos, F. J., Sanjuan-Alvarez, M., Portero-Sanchez, I., Merinero-Palomares, R., and Alcazar, V. (2017). Pain, quality of life, and functional capacity with topical sevoflurane application for chronic venous ulcers: a retrospective clinical study. *EJVES Short Reports*, 36, 9-12.
248. Martínez-Monsalve, A., Selva-Sevilla, C., and Gerónimo-Pardo, M. (2019). Analgesic effectiveness of topical sevoflurane to perform sharp debridement of painful wounds. *Journal of Vascular Surgery*, 69(5), 1532-1537.
249. Imbernón-Moya, A., Ortiz-de Frutos, F. J., Sanjuan-Alvarez, M., Portero-Sanchez, I., Merinero-Palomares, R., and Alcazar, V. (2017). Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 119(4), 846-847.
250. Hidalgo-Doniga, C., Lopez-Lopez, C., Otero, V. P., Manzanares, M. E. G., Collados-Gomez, L., Zaragoza-García, I., and Garcia, S. P. (2021). Use of topical sevoflurane in pressure ulcer treatment in a double-lung transplant patient. *Journal of Tissue Viability*, 30(1), 124-127.
251. Gerónimo-Pardo, M. (2021). Topical sevoflurane for immediate and long-lasting relief of extremely severe postoperative agitation caused by urethral irritation. *Actas Urológicas Españolas*, 45(2), 175-176.
252. Cifuentes-Tébar, J., Rueda-Martínez, J. L., Selva-Sevilla, C., and Gerónimo-Pardo, M. (2021). Analgesic effectiveness and improvement in quality of life after using topical sevoflurane for an extremely painful anal fissure. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, 41(2), 206-209.
253. Fernández-Ginés, F. D., Cortiñas-Sáenz, M., de Aranda, A. N. G., del Carmen Navas-Martinez, M., Morales-Molina, J. A., Sierra-García, F., and Mateo-Carrasco, H. (2019). Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 26(4), 229-232.
254. Fernández-Ginés, F. D., Cortiñas-Sáenz, M., Selva-Sevilla, C., and Gerónimo-Pardo, M. (2020). Sevoflurane topical analgesia for intractable pain with suicidal ideation. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 12(e2), e192-e193.
255. Losa-Palacios, S., Achaerandio-de Nova, A., Restrepo-Pérez, M., and Gerónimo-Pardo, M. (2019). Uncooperative Patient With an Infected Elbow Osteosynthesis: Alternative Management With Topical Sevoflurane. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 31(10), E68-E72.

256. Palacios, S. L., de Nova, A. A., and Pardo, M. G. (2020). Conservative multimodal management of osteosynthesis material in surgical wounds with polymicrobial superinfection, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical case. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, 64(2), 125-129.
257. Fassoulaki, A., Skouteri, I., Siafaka, I., and Sarantopoulos, C. (2005). Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Canadian Journal of Anaesthesia= Journal Canadien D'anesthesie*, 52(9), 951-957.
258. Thorlacius, K., and Bodelsson, M. (2004). Sevoflurane promotes endothelium-dependent smooth muscle relaxation in isolated human omental arteries and veins. *Anesthesia & Analgesia*, 99(2), 423-428.
259. Izumi, K., Akata, T., and Takahashi, S. (2000). The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 1): role of endothelium. *Anesthesiology*, 92(5), 1426-1440.
260. Gencay, I. (2019). Topical sevoflurane: An alternative treatment for pressure ulcers. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 29(12), 92-94.
261. Çelik, E. (2022). *Topikal Sevofluran kullanımının ratlarda yara iyileşmesine etkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Ankara.
262. İşlek, R. (2023). *Ratlardaki Enfekte Yara İyileşmesine Topikal Sevofluranın Etkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara.
263. Achaerandio-de Nova, A., Berenguer-Romero, M. D., Nam Cham, S., Gómez-Juárez Sango, M., Losa-Palacios, S., Escudero-Jiménez, A., and Gerónimo-Pardo, M. (2022). Clinical and histological safety assessment of repeated intra-articular sevoflurane injections into knee joints of Sprague-Dawley rats. *European Journal of Inflammation*, 20, 1-9.
264. Kim, E., Ham, S., Jung, B. K., Park, J. W., Kim, J., and Lee, J. H. (2022). Effect of baicalin on wound healing in a mouse model of pressure ulcers. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 329-341.
265. Yin, G., Wang, Z., Wang, Z., and Wang, X. (2018). Topical application of quercetin improves wound healing in pressure ulcer lesions. *Experimental Dermatology*, 27(7), 779-786.
266. Zhang, J. J., Zhou, R., Deng, L. J., Cao, G. Z., Zhang, Y., Xu, H., and Yang, H. J. (2022). Huangbai liniment and berberine promoted wound healing in high-fat diet/Streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 112948.
267. Ferro, T. A., Souza, E. B., Suarez, M. A., Rodrigues, J. F., Pereira, D. M., Mendes, S. J., and Fernandes, E. S. (2019). Topical application of cinnamaldehyde promotes faster healing of skin wounds infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules*, 24(8), 1627-1644.

268. Lee, J. K., Rodero, M. P., Patel, J., Moi, D., Mazziere, R., and Khosrotehrani, K. (2018). Interleukin-23 regulates interleukin-17 expression in wounds, and its inhibition accelerates diabetic wound healing through the alteration of macrophage polarization. *FASEB Journal*, 32(4), 2086-2094.
269. Zhang, J., Qiao, Q., Liu, M., He, T., Shi, J., Bai, X., and Hu, D. (2018). IL-17 promotes scar formation by inducing macrophage infiltration. *The American Journal of Pathology*, 188(7), 1693-1702.
270. Alabbas, S. Y., Begun, J., Florin, T. H., and Oancea, I. (2018). The role of IL-22 in the resolution of sterile and nonsterile inflammation. *Clinical & Translational Immunology*, 7(4), e1017-e1024.
271. Gómez-Sánchez, M. T., Fernández-Ginés, F. D., Parra, S., and Gerónimo-Pardo, M. (2025). Evaluation of sevoflurane volatilization from gel and microsphere formulations and prediction of workplace exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 114, 104651.
272. Fernández-Ginés, F. D., Gerónimo-Pardo, M., and Cortiñas-Sáenz, M. (2021). Topical sevoflurane: a galenic experience. *Farmacia Hospitalaria*, 45(5), 277-281.
273. Wu, H., Wang, S., Dai, F. B., and Tang, C. L. (2025). Research progress in the clinical application of inhaled anesthetic sevoflurane. *Medical Gas Research*, 15(1), 85-92.
274. Imbernon-Moya, A., Ortiz-de Frutos, F. J., Sanjuan-Alvarez, M., Portero-Sanchez, I., Merinero-Palomares, R., and Alcazar, V. (2018). Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *Journal of Vascular Surgery*, 68(3), 830-835.





EKLER

EK-1. Etik Kurul İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.12.2024-E.1129779



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-66332047-604.01-1129779
Konu : Değerlendirme ve Onay

27.12.2024

Sayın Doç. Dr. Zeynep TURGUT ÇANKAYA
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Daha önce 02.08.2023 tarih ve E.714556 sayılı yazımız ile onay alan G.Ü.ET-23.073 kod numaralı **"Topikal Sevofluranın, Rat Oral Mukozasında Yara İyileştirici Etkinliğinin İmmünokimyasal Olarak Değerlendirilmesi"** başlıklı çalışmanız ile ilgili vermiş olduğunuz 10.12.2024 tarihli dilekçeniz **20.12.2024** tarih ve **12** sayılı Kurul toplantısında incelenmiş olup,

Dilekçenizde; çalışmanın başlığının içerik-başlık uyumunun sağlanması ve konunun daha anlaşılır kılınması amacıyla, çalışmanızın başlığının **"Ratlarda Topikal Sevofluran Uygulamasının Palatinal Mukozadaki Sekonder Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"** olarak değiştirilmesi ile ilgili talebinizin uygun bulunduğu oybirliği ile karar verilmiş olup, karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa ARSLAN
Kurul Başkanı

Ek: 1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BS4MLJBBY2

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam) Etik Kurul İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.12.2024 E.1129779

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 20/12/2024		TOPLANTI SAYISI : 12	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Mustafa ARSLAN (Başkan)			
Prof.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Prof.Dr.İpek SÜNTAR			
Prof.Dr.Serkan YAVUZ			
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER			
Prof.Dr.Fatma Gökçe APAYDIN			
Prof.Dr.Elvan ANADOL			
Doç.Dr.Yeliz KILINÇ			
Doç.Dr.Zeliha Aycan ÖZDEMİRKAN			
Doç.Dr. Duygu AĞAGÜNDÜZ			
Doç.Dr. Abdullah ÖZER			
Doç.Dr. Sühan GÜRBÜZ			
Dr.Öğr.Üyesi Şevki Mustafa DEMİRÖZ			
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep YİĞMAN			
Dr.Öğr.Üyesi Nur Banu BAL			
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM			
Öğr.Gör.Dr. Beyza AYDOĞAN			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ			

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇOLAK, Gülenay
Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi / Periodontoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Ege Üniversitesi	2013-2018
Lise	Tokat Bursa İstanbul Sosyal Bilimler Lisesi	2012-2013

İş Deneyimi, Yıl

Yer	Görev
2021-devam ediyor	Gazi Üniversitesi / Periodontoloji Anabilim Dalı
	Diş Hekimi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Uluslararası Yayın

- Gülenay Çolak, Zeynep Turgut Çankaya, Çiğdem Elmas, Gökçe Nur Arık Erol, “*Topical Sevoflurane Enhances Periodontal Wound Healing in a Rat Palatal Mucosal Model*”
Yayına gönderildi 7 Mart 2025, Manuscript ID: JOP-25-0184.

Bildiriler

- Zeynep Turgut Çankaya, Gülenay Çolak, Ayşenur Tamer, İpek Atak Seçen, Emre Barış, Özcan Yalçınkaya, “*Plasma Cell Gingivitis Developed Due to Nickel Allergy: A Rare Case Report*”, EuroPerio, 14-17 Mayıs, Viyana 2025. Poster

2. Gülenay Çolak, Zeynep Turgut Çankaya, Ahmet Koyuncu, Ayşen Bodur, “*Dişeti Gülümsemesinin Yapay Zeka ile Değerlendirilmesi*”, Türk Periodontoloji Derneği 53. Uluslararası Kongresi ve Bilimsel Sempozyumu, 7-10 Kasım, Antalya 2024. Sözlü bildiri
3. Adil Başman, Gülenay Çolak, Burcu Akca, Cansu Yıkıcı, “*Kron Boyu Uzatma İşlemi ile Estetik ve Fonksiyonun Yeniden Kazandırılması: Vaka Raporu*”, Türk Periodontoloji Derneği 50. Uluslararası Kongresi ve Bilimsel Sempozyumu, 5-6 Kasım, Antalya 2021.Poster

Projeler

1. TÜBİTAK 1505 Üniversite-Sanayi İşbirliği Destek Programı, Gülenay Çolak (Projedeki görevi: Araştırmacı) “*Yapay Zeka İle Gülümseme Estetiğinin Değerlendirilmesi*”, Proje No: 5240078





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..