



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



RAT ORAL MUKOZASINDA *ONONIS SPINOSA* L.'NİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ash COŞGUN

**HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayten DEMİR**

**ANKARA
2017**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RAT ORAL MUKOZASINDA *ONONIS SPINOSA* L.'NİN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ash COŞGUN

**HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayten DEMİR**

**Bu tez, TÜBİTAK tarafından 216S980 proje numarası ile desteklenen projenin ön çalışması olarak
gerçekleştirilmiştir.**

**ANKARA
2017**

ETİK BEYAN FORMU

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Rat Oral Mukozasında *Ononis spinosa L.*’nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Aslı COŞGUN (YILMAZ)

Tarih:

İmza:

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Hemşirelik Anabilim Dalında Aslı COŞGUN (YILMAZ) tarafından hazırlanan
“Rat Oral Mukozasında *Ononis spinosa* L. ’nin Yara İyileşmesi Üzerindeki
Etkinliğinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK
LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza:

Unvanı Adı ve Soyadı:

Üniversite:

Jüri Başkanı:

İmza:

Unvanı Adı ve Soyadı:

Üniversite:

Danışman

İmza:

Unvanı Adı ve Soyadı:

Üniversite:

Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza:

Unvanı Adı ve Soyadı:

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1.GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı ve Hedefi	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Kavite Anatomisi	3
2.2. Oral Mukozanın Yapısı ve Özellikleri	3
2.3. Oral Ülser Hakkında Genel Bilgiler	5
2.3.1. Oral Ülser Tanımı ve Etyolojisi	5
2.3.2. Oral Ülserde Klinik	6
2.3.3. Oral Ülserde Klinik Derecelendirme ve Sınıflandırma	8
2.3.4. Oral Ülser Tedavisi	8
2.4. Yara	10
2.4.1. Yara Tipleri	10
2.4.2. Yara İyileşmesi	11
2.4.3. Yara İyileşme Fazları	11
2.4.3.1. Hemostaz	11
2.4.3.2. Enflamasyon Fazı	12
2.4.3.3. Proliferasyon Fazı	13
2.4.3.4. Olgunlaşma (Matürasyon) Fazı	14
2.4.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	14
2.4.4.1. Sistemik Faktörler	14
2.4.4.1.1. Beslenme	14
2.4.4.1.2. Dolaşım Bozuklukları	16
2.4.4.1.3. Hereditör Hastalıklar	16
2.4.4.1.4. Yaş, Cinsiyet, Menapoz, Irk, Hormonlar	17
2.4.4.1.5. İlaçlar	17
2.4.4.1.6. Kronik Hastalıklar	18
2.4.4.2. Lokal Faktörler	18
2.5. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	19
2.6. Antioksidanlar ve Yara iyileşmesi	19
2.7. Yara İyileşmesini Değerlendirmede Hayvan Modeli	20
2.8. <i>Ononis Spinosa Leguminosae</i> (L)	21
2.8.1. <i>Ononis Spinosa</i> L.'nin Kimyasal Bileşenleri	22
2.8.2. <i>Ononis Spinosa</i> 'nın Türkiye'de ve Dünyada Kullanımı	23
2.8.3. <i>Ononis Spinosa</i> Üzerinde Yapılan Aktivite Çalışmaları	24
2.8.3.1. <i>Ononis Spinosa</i> 'da Analjezik Aktivite Değerlendirilmesi	24
2.8.3.2. <i>Ononis Spinosa</i> 'da Antimikrobiyal Aktivite Değerlendirilmesi	24
2.8.3.3. <i>Ononis Spinosa</i> 'da Antilisteriyal Aktivite Değerlendirilmesi	25

2.8.3.4. <i>Ononis Spinosa</i> ’da Antioksidan Aktivite Değerlendirilmesi	25
2.8.3.5. <i>Ononis Spinosa</i> ’da Antienflamatuvar Aktivite Değerlendirilmesi	26
2.8.3.6. <i>Ononis Spinosa</i> ’nın Yara İyileştirici Özelliğinin Değerlendirilmesi	26
2.9. Klorheksidin Glukonat Solüsyonu	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Araştırmanın Türü	27
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	27
3.3. Araştırmanın Etik Yönü	27
3.4. Gereçler	28
3.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.4.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	28
3.4.3. Kullanılan Bitki Materyali	29
3.5. Yöntem	29
3.5.1. Deney Hayvanı Seçimi	29
3.5.2. <i>Ononis spinosa</i> L. Ekstresi	30
3.5.3. Numunelerin Hazırlanması	30
3.5.4. Klorheksidin Glukonat Solüsyonu	30
3.5.5. Yara Oluşturma Prosedürü	31
3.5.6. Deney Gruplarının Oluşturulması	31
3.5.7. Uygulama Öncesi İrritasyon Testinin Yapılması	34
3.5.8. Deney Protokolünün Uygulanması	35
3.5.9. Makroskopik Analiz	37
3.5.10. Yara Küçülme Oranının Hesaplanması	37
3.5.11. Histopatolojik İnceleme	38
3.5.12. Deneklerin Kilo Takibinin Yapılması	39
3.5.13. İstatistiksel Analizler	40
3.5.14. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	40
4. BULGULAR	41
4.1. Klinik Bulgular	41
4.2. Uygulama Öncesi Ön Test Bulguları	41
4.3. Makroskopik Bulgular	42
4.4. Histopatolojik Bulgular	48
4.5. Yara Alanı Bulguları	54
4.6. Deneklerin Kilo Takibinin Yapılması	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63
ÖZET	64
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	81
EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi	81
EK-2. Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası	82
EK-3. <i>Ononis Spinosa</i> Kullanımı İzin Belgesi	83
ÖZGEÇMİŞ	84

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve akademik gelişim sürecimde bana zamanını ayırarak danışmanlık yapan, bilgisini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Ayten DEMİR'e; tezimin laboratuvar çalışmalarında benden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Gökhan KOCA'ya ve her zaman yanımda olan sevgili Ailem ve eşim Ahmet Emre YILMAZ'a, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABTS	2,2-Azino-Bis-3-Etilbenzotiyazdin
B	Bacillus
C	Candida
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Escherichia
EB	Epitermolizis Bülloza
EDS	Ehlers Danlos Sendromu
ESCOP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GIS	Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Uyarıcı Faktör
HGPS	Hutchinson Gilford Progeria Sendromu
I.M	İntramüsküler
IGF-1	İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1
IGF-11	İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-11
IL-1	İnterlökin-1
IL-11	İnterlökin-11
IL-6	İnterlökin-6
IV	Intravenöz
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
L	Leguminosae
L	Listeria
MAGIC	Tekrarlayan polikondrit ve Behçet hastalığı birlikteliği
MN	Mononükleer
NADPH	Nikotinamid Adenin Didükleotit Fosfat
NCI-CTC	National Cancer İnstitute Common Toxicity Criteria
P	Pseudomonas

PDGF	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PDII	Primer Dermal İritasyon İndeksi
PFAPA	Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu
PNL	Polimorfonükleer Lökosit
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RT	Radyoterapi
RTOG	The Radiation Therapy Oncology Group
S	Staphylococcus
TNF-ALFA	Tümör Nekrozu Faktörü-Alfa
TPN	Total Parenteral Beslenme
WCCNR	Western Consortium for Cancer Nursing Research

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** *Ononis Spinosa* (Spiny Restharrow)
- Şekil 3.1.** Ratların Dil Dorsumunda Yara Oluşturma
- Şekil 3.2.** Ratların Yanak Mukozasında Yara Oluşturma
- Şekil 3.3.** Image J Programı Yardımı ile Yara Yüzey Ölçümü
- Şekil 4.1.** Dil Dorsumunda Yara İyileşme Sürecinin Makroskopik Görüntüleri
- Şekil 4.2.** Yanak Mukozasında Yara İyileşme Sürecinin Makroskopik Görüntüleri
- Şekil 4.3.** Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Görüntüsü
- Şekil 4.4.** Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B'de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Görüntüsü

ÇİZELGELER

- Çizelge 2.1.** Oral Ülser Değerlendirme Skalası
- Çizelge 3.1.** Deney Gruplarının Oluşturulması
- Çizelge 3.2.** Dermal İritasyon Skorlaması
- Çizelge 3.3.** Çalışma Şeması
- Çizelge 3.4.** Histopatolojik İnceleme Evre Görünümlerinin Skorlaması
- Çizelge 4.1.** Dermal İritasyon Puanı
- Çizelge 4.2.** Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğinde Yer Alan Parametrelerin Dil Dorsumunda Yara Oluşturulan Gruplarda Tesbiti
- Çizelge 4.3.** Dil Dorsumunda Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesi
- Çizelge 4.4.** Dil Dorsumunda Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesinin İstatistiksel İncelemesi
- Çizelge 4.5.** Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğinde Yer Alan Parametrelerin Yanak Mukozasında Yara Oluşturulan Gruplarda Tesbiti
- Çizelge 4.6.** Yanak Mukozasında Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesi
- Çizelge 4.7.** Yanak Mukozasında Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesinin İstatistiksel İncelemesi
- Çizelge 4.8.** Grup 1-A'da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması
- Çizelge 4.9.** Grup 2-A'da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması
- Çizelge 4.10.** Grup 3-A'da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması
- Çizelge 4.11.** Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'nın Histopatolojik Bulgularının İstatistiksel İncelemesi
- Çizelge 4.12.** Grup 1-B'de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması
- Çizelge 4.13.** Grup 2-B'de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının

Skorlaması

Çizelge 4.14. Grup 3-B’de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması

Çizelge 4.15. Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B’nin Histopatolojik Bulgularının İstatistiksel İncelemesi

Çizelge 4.16. Grup 1-A, Grup 2-A, Grup 3-A’nın Günlere Göre Yara Alanlarının İstatistiksel Analizi

Çizelge 4.17. Grup 1-B, Grup 2-B, Grup 3-B’nin Günlere Göre Yara Alanlarının İstatistiksel Analizi

Çizelge 4.18. Gruplar Arası Yara Alanı Farklarının İstatistiksel Analizi

Çizelge 4.19. Grupların Yara Alanlarının Yüzde Küçülme Oranının İstatistiksel Analizi

Çizelge 4.20. Deneklerin Kilo Farkları Arasında İstatistiksel Analiz

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Oral mukozada sık karşılaşılan rahatsızlıklardan biri, ağız yarasıdır (Porter ve Leao, 2005; Bruce ve ark., 2015). Ağız mukozasının herhangi bir yerine lokalize olan, değişik çapta ve görünümde olabilen, mukoza epitelinin alt dokularına kadar uzanabilen, doku kayıpları ile karakterize lezyonlara oral ülser denir (Blijlevens ve ark., 2000; Sonis ve Fey, 2002; Derviş ve Derviş, 2009; Peterson ve ark., 2010; Peterson ve ark., 2011).

Oral ülserin oluşması, bireysel faktörlerin yanı sıra (Alkol ve sigara kullanımı, beslenme alışkanlığı gibi), sistemik bir hastalık kaynaklı, kullanılan ilaçların yan etkisi olarak, Radyoterapi (RT) sonucu, enfeksiyona bağlı (Bakteriyel, viral, fungal), travma kaynaklı (Termal, fiziksel ve kimyasal), cerrahi ve malignite sebepli olabilir (Bruce ve ark., 2015). Oral ülserlerin görülme oranı oldukça yüksektir. Oral ülserler, travma ve sistemik bir hastalığı olmayan bireylerde %5-25 (Jurge ve ark., 2006), sistemik bir hastalığı olanlarda %5-66 (Ship ve ark., 1961; Ship, 1972), RT alan hastaların %80'inde (Pico ve ark., 1998; Cheng ve ark., 2008; Popa ve ark., 2008), Kemoterapi (KT) alan hastaların %90'ında (Popa ve ark., 2008), Behçet hastalarının %90-100'ünde (Tüzün ve ark., 1996) ve kanserli çocukların % 65-90'ında görülür (Lalla ve ark., 2008).

Oral ülserli hastalarda ağrı, kanama, disfaji (Yutma bozukluğu) ve enfeksiyon görülebilir (Raber-Durlacher ve ark., 2010). Ülserin neden olduğu semptomlar hastanın yeme ve içme fonksiyonunu azaltır, uyku kalitesini düşürür ve iletişimini olumsuz etkiler. Oral ülserli hastalarda malnutrisyon, anoreksiya, dehidratasyon, sıvı-elektrolit dengesizliği, kaşeksi ve depresyon görülebilir (Wohlsclaeger, 2004). Ülserin şiddeti, kanserli hastalarda, KT ve/veya RT dozlarının azaltılmasına, tedavinin yavaşlatılmasına yada tamamen kesilmesine neden olabilir (Sonis ve ark.,

2004). İleri derecede oral ülseri olan kanser hastalarının %70'inde beslenme tüpüne ihtiyaç duyulur, %60'ının yüksek ateşi vardır ve %62'sinin hastaneye yatışı gerekir (Sonis ve ark., 2004). Oral ülser, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. İleri derecede oral ülser, acil servislere başvuru sayısının, destekleyici bakım gereksinimlerinin (Chen ve ark., 2011) ve hastane masraflarının artmasına sebep olmaktadır. Özellikle oral ülserleri önleyecek veya insidansını azaltabilecek uygulamalar, tedavilerin ekonomik yükünü azaltmakta son derece önemli olacaktır (Sonis, 2004; Peterson ve ark., 2010; Worthington ve ark., 2011).

Oral ülser tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik birçok tedavi yöntemi olmasına rağmen etkinliği tam olarak ispatlamış bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Kullanılan yöntemlerin maliyetlerinin yüksek olması, yan etkilerinin varlığı, insanları doğal tedavilere yönlendirmektedir (Ohnishi ve Takeda, 2015).

Bu çalışmada kullanılan *Ononis spinosa leguminosae* (L) geniş kullanım alanına sahip, birçok özelliği içinde barındıran ve doğal tedavilerde kullanılan bir bitkidir. Laboratuvarında yapılan çalışmalarda analjezik, antimikrobiyal, antilisteriyal, antioksidan ve antienflamatuar aktivite özellikleri ispatlanan *Ononis spinosa* L. bitkisinin kökleri aynı zamanda yara tedavisinde kullanılmaktadır. *Ononis spinosa* L. bitkisinin bilinen bir yan etkisi bulunmamaktadır (Escop, 2013).

1.2. Araştırmanın Amacı ve Hedefi

Bu çalışmanın amacı, oral ülser ve/veya oral ülsere bağlı gelişen komplikasyonları en aza indirerek, hastaların yaşam kalitesini artırmak, tedavi maliyetlerini azaltarak ülke ekonomisine katkı sağlamaktır. Çalışmanın temel hedefi yara iyileştirici olarak geleneksel tedavide kullanılan, antienflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip *Ononis spinosa* L. bitkisinin köklerinden elde edilen ekstre ile kullanımı kolay, standart tedaviye alternatif bir ağız bakım solüsyonunun ön çalışmasını oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Kavite Anatomisi

Oral kavite (Ağız boşluğu) anteriyorda, alt ve üst dudakların mukoza ve cilt birleşim hattı olan vermilyon kenarından, posteriyorda isthmus fauciuma, inferiorda linea terminalise, lateralde anterior tonsiller plikalara kadar uzanan anatomik boşluğu tanımlar (Karadeniz, 2000; Wein ve Weber, 2007). Oral kavite bir boşluk olmasına rağmen, anatomik olarak 7 alt bölgeye ayrılır. Bunlar;

- Dişler,
- Dudaklar,
- Dil,
- Sert damak,
- Retromolar üçgen,
- Yanak (Bukkal) mukozası,
- Ağız tabanı (Dil altı)'dır (Karadeniz, 2000).

2.2. Oral Mukozanın Yapısı ve Özellikleri

Oral mukoza, dudaklar ile larinks mukozası arasında yer alan, nemli müköz membran ile kaplı bir geçiş bölgesidir ve çok katlı yassı epitelyum ile bağ dokusundan (Lamina propria) oluşur. Bu iki yapı birbirinden bir zar yardımı ile ayrılır. Lamina proprianın altında damar, yağ dokusu ve tükrük bezlerinden oluşan submukoza yer alır. Oral mukoza epitelinin kaynağı, dilde endoderm iken; vestibulum oris, dudak, yanak, damak ve ağız tabanında ise ektodermdir. Oral mukoza ve deri benzer histolojik özellikler gösterir (Yücetaş, 2005).

Oral mukoza çok katlı yassı epitelyum ile örtülüdür. Epitel bulunduğu yere göre keratinleşmiş yada keratinleşmemiş olabilir. Sert damak, diş eti keratinleşmiş;

yumuşak damak, dudaklar, yanak içleri, ağız tabanı ise keratinleşmemiş yassı epitel hücreleri ile örtülüdür (Bloom ve Fawcett, 1968; Krstic, 1991). Oral mukoza epiteli 4 tabakadan oluşur. Bunlar;

- Epitel stratum basale (Bazal tabaka),
- Stratum spinosum (Dikensi tabaka),
- Stratum granulosum (Granüler tabaka),
- Stratum corneum (Boynuzsuz yüzey tabaka) (Bloom ve Fawcett, 1968; Krstic, 1991).

Epitel stratum basale; bazal membran üzerinde yer alır. Prizmatik hücrelerden oluşur, hücrelerin proliferasyon hızı yüksektir (Krstic, 1991). Bu tabakada yer alan hücrelerin bölünme sonrası yüzeye ulaşmaları 10-12 günlük bir süreyi alır. Bu bilgi doğrultusunda mukoza hücrelerinin yaklaşık iki haftalık bir sürede kendilerini yenilediklerini söylemek mümkündür (Yücetaş, 2005).

Stratum spinosum; bazal tabaka üzerinde yer alır. Poligonal ve kübik hücrelerden oluşur. Bu tabakada yer alan hücrelerin proliferasyon hızları, epitel stratum basalede yer alan hücrelere göre daha azdır (Ataoğlu ve Gürsel, 1999).

Stratum granulosum; stratum spinosumun üzerinde yer alır. Bu tabakada yer alan hücrelerin organellerinde dejenerasyon başlamıştır. Hücre aktivitesi bu tabakada yer alan hücrelerde oldukça azdır (Ataoğlu ve Gürsel, 1999).

Stratum corneum; epitelin en üst tabakasıdır. Bu tabaka, çekirdeksiz, keratinize, yassı hücrelerden oluşur ve bu hücreler yüzeyden atılır (Gartner ve Hiatt, 2001). Oral epitel, yapısal bütünlüğünü, derin tabakalardaki hücrelerin sürekli mitotik hücre bölünmesi gerçekleştirerek, yüzeye göç etmeleri sayesinde korur (Ten cate, 1998).

Oral kavitenin normal mikrobiyal florası oldukça çeşitlidir. Oral kavitede, konak ve normal flora arasında bir denge vardır. Bu denge nadiren de olsa bozulur ve flora patojenik hale dönüşür. Oral mukoza ve normal tükürük aktivitesi mikroorganizmaların invazyonunu engelleyen iki önemli bariyerdir. Bazı faktörler oral mukozayı olumsuz etkileyerek enfeksiyon gelişmesine sebep olabilirler (Ten cate, 1998; Yücetaş, 2005).

Bireysel ve çevresel bazı faktörler oral mukozanın atrofik, kuru ve yumuşak bir görünüm almasına sebep olabilir. Yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar (Kanser, endokrin hastalıkları, KOAH gibi), ilaç tedavilerinin kümülatif etkisi, KT, RT, alkol ve sigara kullanımı, fiziksel-kimyasal-termal hasarlar, enfeksiyon, kötü beslenme, kötü oral hijyen alışkanlığı bu faktörler arasında yer alır (Ten cate, 1998; Yücetaş, 2005).

Oral mukozanın bazı görevleri vardır. Bunlar; oral kavite altında bulunan yapıları, zararlı maddeler ve patojen mikroorganizmaların neden olabileceği fiziksel ve kimyasal zararlardan korumak; yeme-içme, konuşma, yutkunma, çiğneme gibi motor fonksiyonlarda pasif olarak görev yapmak; ısı, dokunma, tat alma ve ağrı reseptörleri ile duyu algılaması görevi yapmak; sindirim enzimleri, antikorlar ve tükürük bezi aracılığı ile salgılama görevi yapmak ve bazı metabolitlerin geçişine olanak sağlayarak rezorbsiyon görevi yapmaktır (Ten cate, 1998; Yücetaş, 2005).

2.3. Oral Ülser Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. Oral Ülser Tanımı ve Etyolojisi

Ağız mukozasının herhangi bir yerine lokalize olan, değişik çapta ve görünümde olabilen, mukoza epitelinin alt dokularına kadar uzanabilen, doku kayıpları ile karakterize lezyonlara oral ülser denir (Blijlevens ve ark., 2000; Sonis

ve Fey, 2002; Derviş ve Derviş, 2009; Peterson ve ark., 2010; Peterson ve ark., 2011).

Oral ülserin oluşmasında, kişinin oral hijyen alışkanlığı, alkol ve sigara kullanması (Natah ve ark., 2004), beslenme alışkanlığı, genetik faktör (Kılıç, 2005), cinsiyet (Shulman, 2004; Chattopadhyay ve Chutterjee, 2007), yaş, ırk (Chattopadhyay ve Chutterjee, 2007), psikolojik etkenler, stres (Ship, 2000) gibi faktörlerin yanı sıra, sistemik bir hastalık kaynaklı (Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, Reiter sendromu, GİS hastalıkları, MAGIC sendromu, PFAPA sendromu gibi) (Girlich ve ark., 2002; Scully ve ark., 2002; Bogenrieder ve ark., 2003; Özbalkan ve Bilgen, 2006), kullanılan ilaçların yan etkisi olarak KT ilaçları, nonstreoid ilaçlar (aspirin gibi) (Zelickson ve Rogers, 1987; Dellinger ve Livingston, 1998; Sonis ve Fey, 2002; Scully ve Bagan, 2004), RT sonucu (Scully ve ark., 2004), enfeksiyona bağlı (Bakteriyel, viral, fungal) (Myoken ve ark., 1996; Hairston ve ark., 2003; Bruce ve Rogers, 2004; Horowitz ve ark., 2010), travma kaynaklı (Termal, fiziksel ve kimyasal) (Bruce ve Rogers, 2003; Lehman ve Rogers, 2016), cerrahi ve malignite sebepli olabilir (Bruce ve ark., 2015).

Oral ülserlerin görülme oranı oldukça yüksektir. Oral ülserler, travma ve sistemik bir hastalığı olmayan bireylerde %5-25 (Scully ve ark., 2002; Jurge ve ark., 2006), sistemik bir hastalığı olanlarda %5-66 (Ship ve ark., 1961; Ship, 1972), RT alan hastaların %80'inde (Pıco ve ark., 1998; Cheng ve ark., 2008; Popa ve ark., 2008), KT alan hastaların %90'ında (Popa ve ark., 2008), Behçet hastalarının %90-100'ünde (Tüzün ve ark., 1996; Zouboulis, 1999; Bang ve ark., 2001; Azizlerli ve ark., 2003; Davatchi ve ark., 2004) ve kanserli çocukların % 65-90'ında görülür (Lalla ve ark., 2008).

2.3.2. Oral Ülserde Klinik

Oral ülser varlığında oral mukozada renk, nem, hijyen, mukozal bütünlükte değişiklikler görülebilir. Oral mukozada oluşan bu değişikliklerin oral ülser

değerlendirme skalasında yer alan kriterlere göre evrelendirilmesi, klinikte hemşirelerin oral ülserin makroskopik incelemesini yapabilmesi, oral ülserin tedavi ve bakımının planlanması ve takip edilebilmesinde önemli bir yere sahiptir. Oral mukozada gözlemlenen değişiklikler;

- Renksiz lezyon,
- Debris,
- Eritem, kızarıklık
- Koku,
- Dişlerde renk değişikliği,
- Tükürük sekresyonlarında azalma yada artma,
- Ağızda kuruluk,
- Oral mukozada çatlak,
- Kanama ve ülser varlığıdır (Papas ve ark. 2003).

Oral ülserli hastalarda ağrı, kanama, disfaji (Yutma bozukluğu) ve enfeksiyon görülebilir (O'Brien ve ark., 2003; Niscola ve ark., 2004; Raber-Durlacher ve ark., 2010). Ülserin neden olduğu semptomlar hastanın yeme ve içme fonksiyonunu azaltır, uyku kalitesini düşürür ve iletişimini olumsuz etkiler. Oral ülserli hastalarda malnutrisyon, anoreksiya, dehidratasyon, sıvı-elektrolit dengesizliği, kaşeksi ve depresyon görülebilir (Wohlsclaeger, 2004). Ülserin şiddeti, kanserli hastalarda, KT ve/veya RT dozlarının azaltılmasına, tedavinin yavaşlatılmasına yada tamamen kesilmesine neden olabilir (Sonis ve ark., 2004). İleri derecede oral ülseri olan kanser hastalarının %70'inde beslenme tüpüne ihtiyaç duyulur, %60'ının yüksek ateşi vardır ve %62'sinin hastaneye yatışı gerekir (Sonis ve ark., 2004). Oral ülser, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. İleri derecede oral ülser, acil servislere başvuru sayısının, destekleyici bakım gereksinimlerinin (Sonis ve ark., 2004; Chen ve ark., 2011) ve hastane masraflarının artmasına sebep olmaktadır. Hastanedeki maliyetin artmasının nedenleri arasında pahalı bir beslenme şekli olan total parenteral beslenme (TPN), intravenöz (IV) sıvılar, opioid kullanımı, antibakteriyal, antifungal ve antiviral ilaçların verilmesi yer almaktadır (Sonis, 2004; Scully ve ark., 2006; Murphy, 2007; Nonzee ve ark., 2008; Raber-Durlacher ve ark., 2010). Özellikle oral

ülserleri önleyecek veya insidansını azaltabilecek uygulamalar, tedavilerin ekonomik yükünü azaltmakta son derece önemli olacaktır (Sonis, 2004; Peterson ve ark., 2010; Worthington ve ark., 2011).

2.3.3. Oral Ülserde Klinik Derecelendirme ve Sınıflandırma

Oral ülseri derecelendirebilmek için kullanılan çeşitli derecelendirme skalaları bulunmaktadır (DSÖ, RTOG, WCCNR, NCI-CTC gibi). Klinikte uygun derecelendirme, oral ülser gereklili müdahaleyi yapabilmek, girişimlerin etkinliğini değerlendirebilmek ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için önemlidir.

Kliniklerde rutin olarak kullanılan skala DSÖ mukozit skalasıdır (1979). Bu skalada objektif (Eritem, ülser gibi), subjektif (Ağrı gibi) ve fonksiyonel (Yutkunma güçlüğü gibi) değerlendirme parametreleri bulunmaktadır. Skala 0 ile 4 arasında derecelendirme yapar. Bu araştırmada oral ülser değerlendirmesi için, literatürde hayvan deneylerinde makroskopik ve histopatolojik analizlerde kullanılan, Lima ve ark.'nın (2008) oral ülser değerlendirme skalasından yararlanıldı (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. Oral Ülser Değerlendirme Skalası

EVRE	Yara özellikleri
Evre 0	Normal epitelyum, eritem, hiperemi, hemorajik bölge, apse, ülser yok.
Evre 1	Orta eritem, hiperemi mevcut. Hemorajik alan, apse ve ülser yok.
Evre 2	Şiddetli eritem ve hiperemi mevcut. Küçük ülserler, yaralı doku, apse yok.
Evre 3	Şiddetli eritem ve hiperemi mevcut. Hemorajik alanlar, geniş ülser ve apse var.

2.3.4. Oral Ülser Tedavisi

Oral ülserin tedavisinde kullanılan farmakolojik ve nonfarmakolojik birçok yöntem bulunmaktadır. Oral ülserlerin önlenmesinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntem ise oral hijyen ve diyet eğitimidir (Karagöz ve Ulusoy, 2005).

Günümüzde oral ülser tedavisinde tercih edilen farmakolojik yöntemler, mukoza hücrelerinin sitotoksik ilaçlardan etkilenimini azaltmak için tercih edilen yöntemler: Allopürinol, Propantelin ve Lölovorin gibi uygulamalardır (Worthington ve ark., 2011). Epitel hücrelerinin proliferasyon kapasitesinin artırılması için: Beta-karoten (Knox, 2000; Saadeh, 2005), Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (Kwong, 2004), Keratinosit Büyüme Faktörü (Spielberger ve ark., 2004; Stiff ve ark., 2006; Eilers ve Million, 2011), Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Eren ve ark., 2007), İnterlökin-I (IL-1) ve İnterlökin-11 (IL-11), dönüştürücü büyüme faktörleri kullanılır (Worthington ve ark., 2011). Enfeksiyon veya inflamatuvar komplikasyonların potansiyelini azaltmak için kullanılan yöntemler arasında Klorheksidin Glukonat solüsyonu, Polimiksin B, Topramisin ve Amfoterisin B içeren ilaçlar, Kamomil gargara, debridman, topikal kortikosteroidler (Field ve Allan, 2003) ve mukoza örtüleyicileri bulunmaktadır (Miller ve Kearrey, 2001; Wohlschlaeger, 2004; Çavuşoğlu, 2007; Sonis, 2009).

Oral ülser tedavisinde tercih edilen nonfarmakolojik yöntemler arasında, mukoza hücrelerinin sitotoksik ilaçlardan etkilenimini azaltmak için, Kriyoterapi uygulaması yer alır (Karagözoğlu ve Ulusoy, 2005; Farrington ve ark., 2010; Epstein ve ark., 2012). Yara iyileşmesini sağlamak, ağrı ve inflamasyonu azaltmak için kullanılan düşük doz lazer tedavisi oral ülser tedavisinde olumlu sonuçların alındığı bir yöntemdir (Scully ve ark., 2006; Worthington ve ark., 2011). Hücre yenilenmesini hızlandırmak için kullanılan Bal, Arı sütü, Karadut şurubu ve Aleo vera da nonfarmakolojik yöntemler arasında yer almaktadır (Khanal ve ark., 2010; Çıtlak ve Kapucu, 2015). Ancak pek çok yöntem ve ürün bulunmasına rağmen oral ülser tedavisinde henüz bir fikir birliğine varılamamıştır (Blijlevens ve ark., 2000; Spielberger, 2004; Çavuşoğlu, 2007; Sonis, 2007; Harris ve ark., 2008; Toscano ve ark., 2009; Peterson ve ark., 2010; Song ve ark., 2012; Rodrı'guez-Caballero ve ark., 2012).

Oral ülser tedavisinde kliniklerde kullanılan Sodyum Bikarbonat, ağızda yanma ve alkalin bir ortam oluşturarak bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır (Çavuşoğlu, 2007). Klorheksidin Glukonat solüsyonu, ağız mukozasında yanmaya

neden olması ve rahatsızlık hissi oluşturmaması nedeniyle önerilmemektedir. Benzidamin hidroklorid ve Povidon iyot, oral ülser semptomlarını azaltmada etkili olmasına rağmen, çocuklarda kullanımı uygun değildir (Redding, 2005; Volpato ve ark., 2007; Chang ve ark., 2007; Peterson ve ark., 2010; Worthington ve ark., 2011). Oral ülser tedavisinde uzun dönem topikal kortikosteroid kullanımı, dişlerin hasar görmesine sebep olmaktadır (Field ve Allan, 2003). Oral ülser tedavisinde etkinliğini ispatlayan düşük doz lazer uygulaması maliyetinin yüksek olması, ileri teknoloji ve özel eğitim gerektirmesinden dolayı tercih edilmemektedir (Can ve ark.,2008). Mukoza iyileşmesi ve hücre yenilenmesini artırmak için kullanılan, Prostaglandin E2, Sükralfat süspansiyonu, Hidroksipropil selüloz film, Amifostin gibi mukoza örtücüleri, geniş çaplı mukoza yüzeyini koruma etkinliklerinin olmayışından dolayı kullanımları kısıtlıdır (Can ve ark., 2008). Epitel proliferasyon kapasitesinin artırılması için kullanılan Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve Granülost makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) maliyetinin yüksek olması ve uzun süreli tedavide yan etkilere sahip olmasından dolayı tercih edilmemektedir (Stokman ve ark., 2006; Çubukçu ve ark., 2006; Çavuşoğlu, 2007; Raber-Durlacher ve ark., 2013).

2.4. Yara

Cildi veya mukozayı oluşturan yapıların cerrahi müdahale, sistemik bir rahatsızlık (Kanser, diyabet gibi) veya travma (Fiziksel, kimyasal, termal) gibi bir sebepten ötürü bütünlüğünün bozulması yada fizyolojik özelliklerini geçici veya tamamen kaybetmelerine yara denir (Türker ve Yücetaş, 1999; Orhun, 2003).

2.4.1. Yara Tipleri

Yaralar akut yaralar ve kronik yaralar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Akut yaralar, geçici bir etken sebebi ile oluşan, kısa sürede iyileşebilen yaralardır. Akut yaralar açık yaralar ve kapalı yaralar olmak üzere iki gruba ayrılır (Süntar, 2011). Açık yaralarda; deri altı dokular atmosferle direk temas halinde olduğu için doku

kuruluğu ve yara iyileşmesi için gerekli olan bazı faktörlerin (Eritrosit, lökosit, immün madde ve benzeri proteinlerin) kaybı gözlemlenir (Gökalp Özkorkmaz ve Özay 2009). Kronik yaralar sürekli bir etken sebebi ile oluşan ve iyileşmesi üç aydan uzun süren yaralardır. Kronik yaralarda bazı sistemik (Diabetes Mellitus, Periferik arter hastalığı, kanser gibi) ve lokal etkenler yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Süntar, 2011).

2.4.2. Yara İyileşmesi

Organizmanın oluşan yarayı onarması için verdiği tepkiye, yara iyileşmesi denir. Yara iyileşmesi, iyi organize olmuş hücresel ve biyokimyasal olayların karmaşık bir zinciridir (Erdem, 1996; Williamson ve Harding, 2004). Ağız mukozasındaki yaranın iyileşmesi, diğer dokulardaki yara iyileşmesi aşamaları ile aynı genel kalıbı izler. Tek farkı, ağız mukozasında bulunan epitel hücrelerinin proliferasyon hızları daha yüksektir. Bu yüzden oral yaralar ciltteki yaralara göre daha hızlı iyileşir (Yücetaş, 2005).

2.4.3. Yara İyileşme Fazları

Yara iyileşmesi birbiri ile iç içe geçen 4 fazdan oluşur.

2.4.3.1. Hemostaz Fazı

Travma sonrası dokularda ve/veya damarlarda oluşan hasar, intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon mekanizmasını aktive eder (Broughton ve ark., 2006). Aktivasyon sonrası hasarlı damarlarda vazokonstriksiyon gerçekleşir (Shetty ve ark., 2004). Vazokonstriksiyon, bölgeye kan akışını azaltarak, kanın pıhtılaşmasına yardım eder (Özbayrak, 1990). Dolaşımdaki trombositler yaralanma alanına toplanır, bu durum fibrin matriks içinde primer bir trombosit tıkaçının oluşmasını sağlar (Shetty ve ark., 2004; Gurtner ve ark., 2008).

Kısa bir süre içerisinde gerçekleşen trombosit aktivasyonu ve vazokonstriksiyon, hemostazı sağlayarak pıhtı oluşturur (Williamson ve Harding, 2004). Pıhtı, yara alanında iyileşme için gereken hücreleri sağlayan matriks (Omurga) görevi yapar (Karukonda ve ark., 2000; Williamson ve Harding, 2004; Li ve ark., 2007).

2.4.3.2. Enflamasyon Fazı

Enflamasyon; hemostazı sağlamak, yarayı onarıma hazır hale getirmek ve yabancı maddelerin invazyonunu engellemek için gelişen bir tepkidir (Li ve ark., 2007; Karasu ve Bakır, 2008). Bu faz, enflamasyonun uzamasına neden olacak herhangi bir etken olmadığında üç beş gün içerisinde tamamlanır (Erdem, 1996; Peterson ve ark., 1998).

Enflamasyon fazında, hemostaz sonrası, koagülasyon ve kompleman sistemi ürünlerinin etkisi ile damarlarda vazodilatasyon gerçekleşir. Vazodilatasyon damar geçirgenliğini artırır. Trombosit kaynaklı kemotaktik faktörlerin salgılanması sonucu, endotel hücrelerinin arasındaki küçük boşluklardan, dokular arasına plazma ile birlikte makrofaj ve nötrofil içeren lökosit göçü de gerçekleşir (Li ve ark., 2007; Hupp ve ark., 2008). Yaralanma bölgesine gelen nötrofiller, yaradaki debris ve bakterileri temizler. Bu görevi gerçekleştirirken sitokinleri, büyüme faktörlerini, proteolitik enzimleri ve ek hasara sebep olan Reaktif oksijen türlerini (ROT) de üretirler (Diegelmann ve Evans, 2004; Williamson ve Harding, 2004). Nötrofiller görevlerini yaptıktan sonra makrofajlar tarafından yok edilirler (Fetil, 2007). Elastaz ve kollajenaz salgılayan makrofajlar, sadece hücre kalıntılarını ve bakterileri fagosite etmek ile kalmaz bunun yanı sıra sitokinleri (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, PDGF, IGF-I, IGF-II), büyüme faktörlerini ve nitrik oksit sentezlerini de gerçekleştirir (Karukonda ve ark., 2000; Shetty ve ark., 2004). Makrofajların salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri ortamda bulunan kimyasal ve hücrel mediyatörlerin etkisini daha güçlü ve sürekli hale getirir (Shetty ve ark., 2004).

2.4.3.3. Proliferasyon Fazı

Yaralanmadan sonraki ilk 48 saat içinde başlayan proliferasyon fazı, sonraki üç haftaya kadar devam edebilir (Shetty ve ark., 2004). Bu fazda ilk olarak, yara iyileşmesinde gerekli olan oksijen ve besin maddelerini temin etmek için, yaralanan bölgede yeni kan damarları oluşturularak lokal bir mikrodolaşım sağlanır (Shetty ve ark., 2004; Scardina ve ark., 2013). Bu fazda hücrel aktivite baskındır. Proliferasyon fazında, reepitelizasyon, anjiyogenez, fibroplazi ve yara kontraksiyonu gerçekleşir (Li ve ark., 2007). Bu fazda, aktive olan endotel hücrelerinin proliferasyonu anjiyogenezi, aktive olan fibroblastların proliferasyonu ise kollajen ve bağ dokusu yapımını (Fibroplazi) başlatır (Nursal ve ark., 1999).

Enflamasyon fazında şekillenen geçici matriks, sahip olduğu sitokinler, büyüme faktörleri ve fibronektin ile granülasyon dokusunun oluşumunu destekler (Williamson ve Harding, 2004). Granülasyon dokusunun oluşumu, fibroblastların aktivasyonu ve anjiyogenez ile karakterize bir durumdur (Nursal ve ark., 1999). Proliferasyon fazında yara alanına hakim olan fibroplastlar (Diegelmann ve Evans, 2004), ekstrasellüler matriksin sentezinde, depo edilmesinde ve yeniden şekillenmesinde rol oynarlar (Broughton ve ark., 2006). Fibroblastlar aynı zamanda kollajeni oluşturabilir (Hupp ve ark., 2008) ve miyofibroblastlara dönüşümlirler. Fibroblastların bu özelliği yara kontraksiyonunu sağlar (Karukonda ve ark., 2000; Shetty ve ark., 2004). Yaralanmadan sonra derinin yada mukozanın bariyer özelliğinin yeniden kazandırılması için epitel doku oluşturulur (Karasu ve Bakır, 2008).

Yara kontraksiyonu ile yara kenarları birbirine doğru yaklaştıkça reepitelizasyon kolaylaşır (Shetty ve., 2004). Proliferasyon fazının sonunda yara alanı, aşırı miktarda kollajen üretimi nedeniyle sert ve fazla oranda damarlanma nedeniyle eritemlidir. Bu aşamada yaralanan doku, sağlam dokuya oranla %70 ile %80 dayanıklılığa ulaşmıştır (Hupp ve ark., 2008).

2.4.3.4. Olgunlaşma (Matürasyon) Fazı

Olgunlaşma fazı en erken 3. günde başlayıp, 540. güne kadar devam edebilir (Karukonda ve ark., 2000). Bu faz, yara bölgesindeki fibroblast proliferasyonunun ve anjiyogenezin azaldığı, makrofajların kaybolduğu, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, kapillerin yoğunluğunun azalmasıyla yara renginin soluklaştığı, yara gerilim direncinin arttığı, skar dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun oluştuğu evredir (Karukonda ve ark., 2000; Karasu ve Bakır, 2008).

2.4.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinde etkili lokal ve sistemik faktörler bulunmaktadır.

2.4.4.1. Sistemik Faktörler

Yara iyileşme sürecinde etkili olan sistemik faktörler; beslenme, dolaşım bozukluğu, kalıtsal hastalıklar, hormonlar, büyüme faktörleri, yaş, cinsiyet, menopoz, ırk, kronik hastalıklar ve ilaçlardır.

2.4.4.1.1. Beslenme

Yara iyileşmesi enerji gerektiren bir süreçtir. Beslenme bozukluğu olan kişiler, yeteri kadar enerji sağlayamadıkları için yara iyileşme süreci gecikir ve bu kişilerde yara iyileşmesi tam olarak gerçekleşmez. Beslenme bozukluğu kişinin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasını zayıflattığı için, bu kişilerde yara bölgesi enfeksiyon gelişmesi açısından büyük risk taşır (Perez ve Davis, 2008).

Oral mukoza yeme-içme, yutkunma, çiğneme gibi motor görevlerde pasif olarak yer alır. Oral mukozada görülebilen ileri derecedeki oral ülserler, bireyin sağlıklı beslenmesini engelleyeceği için, yara iyileşmesini olumsuz etkiler.

Hücrelerin yenilenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan temel yapı taşları aminoasitler ve proteinlerdir. Aminoasitler ve proteinler, DNA/RNA sentezinde, immün sistemde, epidermal büyümede, kollajen ve doku formasyonunda ve keratinizasyondaki rolleri sebebiyle yara iyileşmesinin her aşamasında etkisi olan faktörlerdir. Aminoasit ve protein eksikliği (Malnutrisyon, Kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir etkiye sahiptir (Brown ve Phillips, 2010). Vücutta gerçekleşen metabolik aktiviteler için gerekli olan enerji, karbonhidrat ve yağlardan sağlanır. Vücut, karbonhidratın ve yağın yeterli olmadığı durumlarda ihtiyacı olan enerjiyi proteinlerden sağlayacağı için, bu durum sekonder protein eksikliğine neden olur. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler, yara iyileşmesini direk veya indirek mekanizmalar ile bozar. Hücre zarı yapımında sorumlu olan bazı yağ asitleri vücutta endojen olarak sentezlenmeyip, besinler yolu ile alınmaktadır (Brown ve Phillips, 2010).

Yetersiz beslenme, yara iyileşme sürecinde etkili olan bazı vitaminlerin de yetersiz alınmasına sebep olacağı için yara iyileşme süreci olumsuz etkilenir. Yara iyileşme sürecinde etkili olan vitaminlerin bazıları şunlardır:

- **Vitamin-A**, makrofajların çoğalma ve aktivasyonunu sağlar. Epitelizasyonu, kollajen sentezini ve immün cevabı uyarır. Eksikliğinde; yara epitelizasyonu ve kontraktürü gecikir, yara bölgesinde enfeksiyon riski artar (Arnold ve Barbul, 2006).
- **Vitamin-C**, demir ve oksijen ile birlikte kollajen sentezinde, lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gereklidir. Eksikliğinde; kollajen sentezi bozulur, yara bölgesinde enfeksiyon riski artar (Arnold ve Barbul, 2006).

- **Vitamin-K**, pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir yere sahiptir. Eksikliğinde; hemostaz fazı uzar (Arnold ve Barbul, 2006; Doğan ve ark., 2010).
- **Vitamin-E**, güçlü bir antioksidandır. Yara iyileşme sürecinde ortaya çıkan ROT'ları nötröle ederek zararlı etkilerini azaltır (Arnold ve Barbul, 2006; Doğan ve ark., 2010).

Besinlerle aldığımız bazı iz metaller ve minerallerde yara iyileşme sürecine yardımcı olan enzimler için kofaktörlerdir. Bunlardan:

- **Çinko**, ROT'ları parçalayan superoksit dismutaz ile protein sentezi ve hücre yenilenmesinde kullanılan DNA ve RNA polimerazları içerir. Çinko hücre zarını stabilize eder ve A vitaminin transportunu kolaylaştırır. Eksikliğinde; epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, fagositoz ve hücrel bağışıklık inhibe olur (Hunt ve Hopf, 1996).
- **Demir**, eritrositlerin oksijen taşıyabilmesi için gerekli olan bir iz metaldir. Kollajen sentezi sırasında, C vitamini ve oksijenle birlikte lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gerekli bir elementtir. Eksikliğinde; kollejen sentezi bozulur. Yara yerine oksijen taşınması azaldığı için yara iyileşmesi gecikir (Hunt ve Hopf, 1996; MacKay ve Miller, 2003).

Ayrıca **Bakır** eksikliğinde, kollejen fibrillerin kovalent çapraz bağ oluşumunun azaldığı, **Magnezyum** eksikliğinin ise kollajen ve protein sentezini etkilediği araştırmalarla gösterilmiştir (Hunt ve Hopf, 1996; MacKay ve Miller, 2003).

2.4.4.1.2. Dolaşım Bozuklukları

Dolaşım bozukluğu olan kişilerde, yaralanan bölgede kan akımı azalacağı için, yara iyileşmesi gecikir (Şenol, 1995).

2.4.4.1.3. Herediter Hastalıklar

Ehlers Danlos sendromu (EDS), Hutchinson Gilford Progeria Sendromu (HGPS), Epidermolizis Bülloza (EB) gibi birçok genetik hastalığın yara iyileşmesini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Öcal, 2009).

2.4.4.1.4. Yaş, Cinsiyet, Menapoz, Irk, Hormonlar

Yara iyileşmesi büyüme çağındaki bireylerde daha hızlı gerçekleşir. Yaş ilerledikçe yara iyileşmesi yavaşlar, daha az skar dokusu oluşur, enflamasyon fazı uzar ve bu durum yarayı enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirir (Guo ve Dipietro, 2010).

Yara iyileşmesinde cinsiyet faktörünün araştırıldığı çalışmalarda, yara iyileşmesinin erkeklerde daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Bu durum kadınların östrojen, erkeklerin androjen hormonları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar, postmenapozal kadınlarda, yara iyileşmesinin daha yavaş gerçekleştiği ancak skar gelişiminin minimal düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Guo ve Dipietro, 2010). Yara iyileşmesinde ırk özelliğinin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, zencilerde yara iyileşmesi sırasında keloid oluşumuna daha sık rastlanılmaktadır (Şenol, 1995).

2.4.4.1.5. İlaçlar

Antikoagulanlar, Siklosporin A, Kortikosteroidler, Antineoplastik ilaçlar, Penisilamin gibi ilaçlar, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen ajanlardır (Fetil, 2007; Guo ve Dipietro, 2010). Bunlardan;

- **Kortikosteroidler**, protein kollajen sentezini, epidermal proliferasyonu, enflamasyonu azaltırlar, vazokonstrüktif özelliklerinden dolayı doku iskemesine neden olurlar (Değim ve ark., 2002).
- **İmmünsüpresifler ve Antineoplastikler**, lökopeni oluşmasına sebep olarak yara bölgesini enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakırlar. Ayrıca enflamasyonla ilgili hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ederek yara iyileşmesini bozarlar (Fetil, 2007).
- **Antikoagulanlar**, pıhtılaşma mekanizmasını etkilediklerinden dolayı, hemostaz fazını olumsuz etkilerler (Fetil, 2007).
- **Kemoterapötikler**, kollajen sentezini, trombositleri, büyüme faktörlerini azaltırlar. Kanama riskinde artışa da neden olurlar (Fetil, 2007).
- **Steroidler**, protein sentez hızını, fibroblast gelişimini ve epitelizasyon hızını azaltır, inflamatuvar cevabı yavaşlatır ve anjiogenezi inhibe ederler (Kumar ve ark., 2007).

2.4.4.1.6. Kronik Hastalıklar

Karaciğer ve böbrek yetmezliği, diyabet, hematopoetik hastalıklar, maligniteler, dolaşım bozukluğu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanser, konnektif doku hastalıkları gibi kronik hastalıklar yara iyileşmesini bozarlar (Şenol, 1995).

2.4.4.2. Lokal Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen lokal faktörler; uygun olmayan cerrahi teknikler, oksijen seviyesi, vasküler bozukluklar ve doku iskemisi, lokalize enfeksiyon, yabancı cisim ile kontaminasyon, mekanik stres, ölü boşluklar, sütürler, yara hidrasyonu,

sıcaklık, hematoma, ödem, yaralanın lokalizasyonu, kanser, kronik radyasyon, sigara kullanımıdır.

2.5. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Yara iyileşme sürecinde etkili olan faktörlerden biri de serbest radikallerdir. Serbest radikaller, vücutta gerçekleşen normal metabolik olaylar esnasında, bir enzim kompleks sistemi olan Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidaz tarafından üretilir. Yara bölgesinde, nötrofiller ve makrofajlar, oksidasyon sonucu büyük miktarda serbest oksijen radikalleri (ROT) oluştururlar. ROT'ların görevi yara bölgesini patojen mikroorganizmalara karşı savunmaktadır; fakat fagositik hücrelerden salınan ROT aynı zamanda çevre dokularda da hasara sebep olur (Bayir, 2005). Özellikle, hidroksil radikalleri ve O^- anyonu, kollajen yapısında bulunan hidroksiprolin ve prolini parçalayarak fibroblastların adezyon, proliferasyon ve canlılığını olumsuz etkileyebilir.

Kronik yaralarda güçlü bir inflammatuar infiltrasyon ve ROT yüksekliği oksidatif stresin varlığını göstermektedir. Yüksek miktarlarda oluşan ROT sitotoksiteye neden olarak yara iyileşmesini geciktirmektedir. Yara iyileşmesinde oksidanlar iyileşmenin her evresinde rol oynamakla beraber ROT miktarının inflammatuar fazda en yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (Yeoh Ellerton ve Stacey; 2003). Organizmada herhangi bir sebeple fazla üretilen oksidan maddeler, nükleik asit, lipidler, protein, enzim ve karbonhidratlarla etkileşerek, hücre hasarına ve hücre ölümlerine sebep olurlar (Bayir, 2005).

2.6. Antioksidanlar ve Yara İyileşmesi

Antioksidan maddeler, oksidatif stres sonucu meydana gelen oksidan maddelerin zararlı etkilerini, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe ederek engellerler.

Antioksidanların oksidatif harabiyeti önleyerek ve/veya sınırlayarak yara iyileşmesini hızlandırdığı yapılan biyolojik aktivite deneylerinde gösterilmiştir (Bagchi ve ark., 2000).

2.7. Yara İyileşmesini Değerlendirmede Hayvan Modeli

Deney hayvanı; normal biyolojik ve fizyolojik mekanizmaların çalışılabildiği kalıtsal, doğal kazanılmış veya patolojik süreçlerde, biyolojik işlev yönünden insan veya diğer hayvan türlerine benzerlik gösteren hayvanlar olarak tanımlanır (Gottrup ve ark., 2000).

Deney hayvanı modeli oluşturulurken, araştırmanın niteliğine uygun deney hayvanının seçilmesine, çalışma sonucu elde edilen verilerin canlıların problemlerine çözüm oluşturmaya, yapılacak işlemlerin canlının fizyolojik ve morfolojik özelliklerine uygun olmasına, araştırmayı yapacak kişinin hayvanlar üzerinde temel bir bilgiye sahip olmasına ve deneyi yapacak olan araştırmacının deney hayvanı kullanabilir sertifikasının olmasına dikkat etmek gerekmektedir.

Yara araştırmaları için kullanılacak deney hayvanı seçiminde, seçilen hayvan, yaranın etyopatogenezini yansıtmalı ve insanda klinik duruma uygun bir benzerlik göstermelidir (Gottrup ve ark., 2000; Ramos ve ark. 2008).

Sıçanlar, yara iyileşme sürecinin gözlemlendiği deneysel hayvan modellerinde oldukça sık tercih edilen canlılardır. Bu tür araştırmalarda sıçan kullanımının avantajları ve dezavantajları vardır. Morfolojik farklılıklara bağlı olarak, sıçanlarda yara iyileşmesi insandaki ile tam olarak benzerlik göstermez. Sıçanlarda, yara kontraksiyonu endojen vitamin C kaynağı nedeniyle daha hızlı iken, insanlarda da epitelizeasyon daha hızlıdır. Avantajları arasında araştırmalarda sık kullanıldığı için iyi bilinen bir model olması, lezyon oluşturmak için yeterli alan büyüklüğüne sahip olması ve kolayca denetlenebilir bir model olması sayılabilir (Dorsett-Martin, 2004).

2.8. *Ononis spinosa* Leguminosae (L)

Tek veya çok yıllık otsu veya alçak, kısa çalı formunda bitkilerdir. Baklagiller (Leguminosae) ailesinde yer alır. Avrupa'da, Batı ve Güney Asya ile Afrika'nın kuzeyinde yaygın olan bitki, Türkiye'de de bulunmakta ve halk arasında “Kayışkıran otu” olarak bilinmektedir (Davis, 1970).

Ononis spinosa bitkisinin sistematikteki yeri (Davis, 1970)

Alem	:	<i>Plantae</i>
Bölüm	:	<i>Spermatophyta</i>
Alt Bölüm	:	<i>Angiospermae</i>
Sınıf	:	<i>Dicotyledonae</i>
Alt Sınıf	:	<i>Dialypetalae</i>
Takım	:	<i>Rosales</i>
Familya	:	<i>Fabaceae</i>
Alt Familya	:	<i>Papilionaceae</i>
Cins	:	<i>Ononis</i> L.



Şekil 2.1. *Ononis spinosa* (Spiny Restharrow)

2.8.1. *Ononis Spinosa* L.'nin Kimyasal Bileşenleri

İzoflavonlar, *Ononis spinosa*'nın antioksidan özellik göstermesini sağlayan bileşenlerdir. İçeriğinde özellikle formononetin (Aglikon), ononin (7-O-glukozid'in formononetin), tectoridin, 2,3-dihidro-ononin ve trifolirhizin, pseudobaptigenin glukozid, genistein (1,7-3,8 mg/100 g), biokanin A 7-O-glukozid'in, biokanin A 7-O-glukozid 6 malonat (Biokanin A 0.08 - 0.70 mg/100 g), formononetin 7-O-glikozit 6-malonat (3,2-5,9 mg/100g), rothinidin bulunur (Háznagy ve ark., 1978; Pietta ve ark., 1983; Köster ve ark., 1983; Blaschek ve ark., 1998; Klejdus ve ark., 2008; Benedec ve ark., 2012).

Glikozit, Spinonin adı verilen farklı bir yapıya sahip glikozit içerdiği tespit edilmiştir (Kirmizigül ve ark., 1997; Wichtl, 2004).

Triterpen, α -onocerin (4.1 mg/1g bitkisel madde) içerdiği tespit edilmiştir (Barton ve Overton, 1955; Fujise ve ark., 1965; Rowan ve ark., 1972; Blaschek ve ark., 1998; Pauli, 2000).

Sterol, Kolesterol, β -sitosterol, stigmasterol, kampesterol, α -spinasterol içerdiği tespit edilmiştir (Blaschek ve ark., 1998).

Saponin, Triterpeoid saponin (22 α -dihydroxyolean-13-en-11) içerdiği tespit edilmiştir. *Ononis spinosa*'nın diüretik etkisinin bu etken maddeden kaynaklandığına dair çalışmalar bulunmaktadır (Weiss, 1988; Shaker ve ark., 2004).

Fenolik asit, P-hidroksibenzoik, vanilik asit, kafeik asit, siringik asit, p-kumarik asit, sinamik asit, gentisin sinapin asit, salisilik asit içerdiği tespit edilmiştir (Blaschek ve ark., 1998; Klejdus ve ark., 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarda içerisinde **Lektin** (Uhlenbruck ve ark., 1978) ve **Uçucu yağ** (0,02-%0,2) tespit edilmiştir (Jaretsky 1940; Hilp ve ark., 1974; Wren ve ark., 1988; Gruenwald ve ark., 2004).

2.8.2. *Ononis spinosa*'nın Türkiye'de ve Dünyada Kullanımı

Türkiye'de yapılan etnofarmakognozik çalışmalar sonucunda *O. spinosa leiosperma*'nın köklerinden elde edilen ekstrelerin, antiseptik ve yara iyileştirici özelliği nedeniyle egzama ve cilt rahatsızlıklarında, ağız boğaz ve dişeti iltihaplanmalarında (Baytop, 1999; Altanlar ve ark., 2006; Sever Yılmaz ve ark., 2006; Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010), taş düşürücü ve diüretik olarak (Baytop, 1999; Altanlar ve ark., 2006; Sever Yılmaz ve ark., 2006; Kültür, 2007), mide rahatsızlıklarında, bademcik iltihabında, romatizmal şikayetlerde ve gutta (Uğulu ve ark., 2009), yanıkların tedavisinde (Genç ve Özhatay, 2006) kullanıldığı belirtilmiştir.

Yurtdışında yapılan çalışmalar, *O. spinosa*'nın depuratif ve diüretik etkileri (Leporatti ve Ivancheva, 2003) nedeniyle kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca gut, romatizmal rahatsızlıklar ve üriner sistem hastalıklarında (Abdel-Kader, 2001; Menkovic ve ark., 2011), sakinleştirici, sindirime yardımcı, gastrointestinal şikayetlerde (Jaric ve ark., 2007), böbrek rahatsızlıklarında, cilt hastalıklarında (Abdel-Kader, 2001), diş ağrılarında ve plak oluşumunu önleyici olarak (Al-Khalil, 1995), antidiyaretik ve antihelmintik olarak (Agelet ve Valles, 2003), halk arasında akneye karşı ve ağız yıkama suyu olarak (Leporatti ve Ivancheva, 2003), antienflamatuvar ve östrojenik etkileri nedeniyle (Daruhazi ve ark., 2008), ciltteki tahriş, kaşıntı, yara ve dermatit durumlarında kullanıldığı da bilinmektedir (Mamedov ve ark., 2005).

Bitkiden hazırlanan ekstrenin diüretik, antiseptik ve antimikrobiyal etkilerine bağlı olarak, dahilen diyabette, ateşli hastalıklarda ve bağırsak spazmlarında kullanıldığı tespit edilmiştir (Hudaib ve ark., 2008; Al-Qudah ve ark., 2014). Bitkinin halk arasında diş çürüklerinde, sarılık tedavisinde kullanımı belirtilmiştir (Khallouki ve ark., 2002; Sassi ve ark., 2007).

Ononis türlerinin, dünyada laksatif, diüretik, antibakteriyel, analjezik, antienflamatuvar, antiviral, sitotoksik ve antifungan etkilerinden dolayı kullanıldığı

görülmüştür (Al-Qudah ve ark., 2014). Komisyon E (Blumenthal, 2000) ve ESCOP (2003) monograflarında da *O. spinosa* köklerinin irrigasyon tedavisinde, böbrek taşlarında, enflamatuvar ve bakteriyel üriner sistem enfeksiyonlarında diüretik olarak kullanımı kayıtlıdır.

2.8.3. *Ononis spinosa* L. Üzerinde Yapılan Aktivite Çalışmaları

2.8.3.1. *Ononis spinosa* L.'de Analjezik Aktivite Değerlendirilmesi

O. spinosa'nın çiçekli toprak üstü kısımlarından, hazırlanan sulu ekstre ile yapılan analjezik aktivite değerlendirme çalışmasında ekstrenin, özellikle 50 ve 100 mg/kg dozlarda belirgin analjezik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Sever Yılmaz ve ark., 2006). Oral yaralar hastalar için ağrılı bir süreçtir. *Ononis spinosa* ile hazırlanan ekstrenin, hastalarda ağrı hissini azaltması ve hastanın analjezik kullanım gereksiniminin azalması hedeflenmektedir.

2.8.3.2. *Ononis spinosa* L.'de Antimikrobiyal Aktivite Değerlendirilmesi

O. spinosa'nın antimikrobiyal etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada *Escherichia (E) coli*, *Pseudomonas (P) aeruginosa*, *Bacillus (B) subtilis*, *Staphylococcus (S) aureus*, *Candida (C) albicans*, *C. glabrata* ve *C. Krusei* karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Mahasneh ve El-Oqlah, 1999; Saltan Çitoğlu ve Altanlar, 2003).

Oral yaralar, immün sistemi zayıflayan hastalarda enfekte olabilir. Bu durum tedavi sürecinde olan hastaları olumsuz etkiler. Hastanın farmakolojik destek alması gerekebilir. Oral yaralar üzerinde, *Ononis spinosa* ekstresinin kullanıldığı durumlarda, yaraların enfekte olmaması, daha hızlı iyileşmesi ve hastanın antimikrobiyal bir ilaca gereksinim duymaması hedeflenmektedir.

2.8.3.3. *Ononis spinosa* L.'de Antilisteriyal Aktivite Değerlendirilmesi

O. spinosa'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan %75 sulu etanol ekstresinin antilisteriyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, test mikroorganizmaları olarak *Listeria (L) monocytogenes*, *L. ivanovi*, *L. innocua* ve *L. murrayi*; referans olarak da ofloksazin kullanılmıştır. Yapılan disk difüzyon testi sonuçlarına göre, hazırlanan ekstrenin *L. monocytogenes*'e karşı referans maddeye yakın antilisteriyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Altanlar ve ark., 2006).

2.8.3.4. *Ononis spinosa* L.'de Antioksidan Aktivite Değerlendirilmesi

O. spinosa'nın antioksidan aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada ekstrenin 2,5-10 mg/ml aralığında, süperoksit radikal süpürücü aktivite gösterdiği, ancak lipid peroksidasyon seviyesinin ölçümünde 0,5-10 mg/ml dozlarda görülen etkisinin doza bağımlı olmadığı tespit edilmiştir (Çoban ve ark., 2003). *O. spinosa*'dan Soxhlet ekstraksiyonuyla hazırlanan metanollü ekstrenin antioksidan aktivitesi, linoleik asit peroksidasyon testi ile ölçülmüştür. Sonuçta, ekstrenin 40 µg dozda %91,06±1,50 oranında inhibisyon yaptığı ve IC50 değerinin 2,37 µg olduğu bulunmuştur (Souri ve ark., 2004). *O. spinosa*'nın köklerinden hazırlanan etanollü ve metanollü ekstreden elde edilen kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2-azino-bis-3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit (ABTS) testleri kullanılarak troloks eşdeğeri antioksidan aktivitesi tespit edilmiştir. Etanollü ekstrenin kloroform fraksiyonunun aktivitesi dikkat çekici bulunmuştur. Bu fraksiyon için sonuçlar, DPPH testinde 0,235 mmol/g; ABTS testinde ise 0,264 mmol/g olarak tespit edilmiştir (Valyova ve ark., 2008).

Doku travmalarında ortaya çıkan ROT'lar doku iyileşme sürecini olumsuz etkilemektedir. Oral yaralar üzerinde, *Ononis spinosa* ekstresinin kullanıldığı durumlarda, ROT'ların neden olduğu olumsuz etkinin azalması ve doku iyileşme sürecinin hızlanması beklenmektedir.

2.8.3.5. *Ononis spinosa* L. 'de Antienflamatuar Aktivite Değerlendirilmesi

O. spinosa ekstresinin araşidonik asit metabolizması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, *ekstrenin* 5-lipoksijenaz enzimi üzerindeki inhibe edici etkisi tespit edilmiştir. Çalışma sonunda ekstre aktif bulunmuş ve IC50 değeri 7,8 µg/ml olarak ölçülmüştür. Pterokarpan türevi olan medikarpinin aktiviteden önemli ölçüde sorumlu olduğu belirlenmiştir (Dannhardt ve ark., 1992). *O. spinosa* ile oluşturulan ekstrenin, antienflamatuar aktivite göstermesi ile birlikte doku iyileşmesinin hızlanması öngörülmektedir.

2.8.3.6. *Ononis spinosa* L. 'nin Yara İyileştirici Özelliğinin Değerlendirilmesi

Ononis türlerinin kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstrelerin ciltteki yaralar üzerinde etkisinin sınındığı bir çalışmada, *O. spinosa* köklerinden hazırlanan ekstrelerin cilt yaraları üzerinde iyileşme sürecini hızlandığı ve olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Ergene Öz, 2015). Cilt yaraları üzerinde olumlu etki gösteren *O. spinosa*'nın oral mukozadaki yaralar üzerinde de olumlu etki göstereceği öngörülmektedir.

2.9. Klorheksidin Glukonat Solüsyonu

Antiseptik ve antimikrobiyal bir ajandır. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler ile mantarlar üzerinde etkili, geniş spektrumlu bir solüsyondur. Antimikrobiyal etkiye sahip Klorheksidin Glukonat, en az %0,2 konsantrasyonlarda ağız yıkama solüsyonu olarak kullanılmaktadır. Solüsyonun içeriğinde alkol oranının %9,6 olmasından dolayı, ağızda kötü tat, yanma ve ağrıya neden olabilmektedir (Aktaş ve Giray, 2010). Dodd ve ark. (1996) yaptıkları çalışmada Klorheksidin'in oral ülser oluşumunu engellediği belirtilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Dil dorsumunda ve yanak mukozasında yara oluşturulan sıçanlarda, %1'lik *Ononis spinosa* ekstresinin yara iyileşme sürecine etkisinin belirlenmesi ve etkinliğinin, klinikte standart tedavide kullanılan %0,2'lik Klorheksidin Glukonat solüsyonu ile kıyaslanması amacıyla gerçekleştirilen bu araştırma preklinik, tek kör randomize çalışma olarak planlandı.

Araştırma hipotezleri;

H₀ hipotezi= Ratlarda, %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi oral mukozada oluşturulan yara alanlarının iyileşme sürecini etkilemez.

H₀ hipotezi= Ratlarda, %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi oral mukozada oluşturulan yara alanlarının iyileşme sürecinde karşılaşılabilecekleri komplikasyonların (Enfeksiyon, yetersiz beslenme) şiddetini azaltmaz.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Hayvan Araştırmaları Laboratuvarı'nda Mayıs 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma klinik öncesi faz çalışması olarak planlandı. Klinik öncesi faz çalışmalarının amacı, kullanılan ekstrenin oluşabilecek olası etkilerinin ve

güvenirliğinin insanda denenmeden önce değerlendirilmesidir.

Deney hayvanları ile yapılan bu çalışmada Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvuruldu ve gerekli izinler alındı (Etik Karar No:2016-18-161) (EK-1).

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, Uluslararası Uyumlandırma Konferansı (International Conference of Harmonization) ve Sağlık Bakanlığının 6 Temmuz 2006 tarih ve 26220 sayılı Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Yönetmelik gereği “Deney Hayvanıyla Uğraşacak Personelin Eğitimi” isimli başlık altında yer alan 15.madde doğrultusunda “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” araştırma için etik kurula başvurulmadan önce temin edildi (EK-2).

3.4. Gereçler

3.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Ksilazin Hidroklorit,
- Ketamin HCl,
- Steril Distile Su,
- Piyasada bulunan %0,2’lik Klorheksidin Glukonat Solüsyonu.

3.4.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

A) Cerrahi Malzemeler

- Genel amaçlı cerrahi makas,
- Bisturi,
- Sivri uçlu forsepsler,
- Hemostatik pensler,
- Spanch.

B) Diğer Gereçler

- Elektronik hassas terazi (Hassas Terazi 0,01 gr Hassasiyet 1200 gr Kapasite Pfb 1200-2 Model Kern Marka),
- Dijital fotoğraf makinesi (Sony DSC-W5, objektif 28-52 mm/79-237 mm),
- Enjektörler,
- Tripot (Slik marka S640).

3.4.3. Kullanılan Bitki Materyali

Ononis Spinosa Leguminosae

3.5. Yöntem

3.5.1. Deney Hayvanı Seçimi

Deneyde kullanılacak hayvan sayısı, Takuma ve ark.'larının (2008) yaptığı çalışmadan faydalanılarak hesaplandı. Bu çalışmadaki tanımlayıcı değerlerden yararlanılarak ± 1 skorluk sapma varsayıldığında, alınması gereken örneklem büyüklüğü % 90 güç ve 0,05 Tip 1 hata ile her grupta en az 8 rat olarak hesaplandı (Karagöz, 2015).

Literatür taramaları sonrasında, araştırmada kullanılmak üzere deney hayvanı olarak 24 adet *Wister Albino* cinsi, 8-12 haftalık, ağırlığı 300-360 gram arasında değişen, erkek rat tercih edildi. Denekler çalışma süresince, standart laboratuvar koşullarında takip edilerek, deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21-24°C derecede, nispi nem oranı %30-45 arasında tutulacak şekilde serbest su ve yiyecek alabilecekleri bir ortamda barındırıldı. Bulundukları odanın havalandırması filtre edilerek kontaminasyon riski önlenmeye çalışıldı. Denekler polikarbondan

yapılmış kafeslerde, altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı. Kafesler her gün temizlenerek kuru altlıklar konuldu (Cihan ve Deniz, 2014).

3.5.2. *Ononis spinosa* L. Ekstresi

Araştırmada bitkisel materyal olarak, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığı tarafından desteklenen “Türkiye’de Yetişen Bazı *Ononis* L. Türlerinin Taşıdığı Yara İyileştirici ve Antienflamatuvar Etkili Bileşiklerin Araştırılması” konulu Doktora Tez Projesi (Proje Kodu: 13L3336002) kapsamında yapılan çalışmalar için, Haziran-2011 tarihinde toplanan (Herbaryum numarası: AEF 26000) bitki kökleri kullanıldı. Numunelerin kullanılması için proje araştırmacılarının yazılı rızası alındı (EK-3).

3.5.3. Numunelerin Hazırlanması

Kurutulup toz haline getirilen *O. spinosa* kökleri etanol: su (75:25) karışımında ultrasonik banyoda 30 dakika süreyle ekstre edildi, bu işlem sıvı kısım süzildükten sonra bitkisel materyalin üzerine taze çözücü ilave edilerek 4 kez daha tekrar edildi. Süzme işlemi ardından etanol vakumda uzaklaştırılarak ve ekstre liyofilize edilerek kuru toz hale getirildi. Elde edilen kuru ekstre, deney hayvanlarına uygulanma esnasında deney grubuna uygulanacak %1’lik doz göz önüne alınarak, saf su ile çözülüp Seitz filtresinden süzülerek, steril çözelti halinde, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden temin edildi (Ergene Öz, 2015).

3.5.4. Klorheksidin Glukonat Solüsyonu

Referans madde grubundaki deney hayvanlarına, oral ülser tedavisinde standart olarak kullanılan ve piyasada %0,2 konsantrasyonlu hali bulunan Klorheksidin Glukonat solüsyonu kullanıldı (Aktaş ve Giray, 2010).

3.5.5. Yara Oluşturma Prosedürü

Yara oluşturma prosedürü, literatür taramaları sonucu Coelho ve ark.'larının (2015) kullandığı yöntemle göre belirlendi. Deneklerin rastgele seçilmesiyle oluşturulan gruplarda, ratların işlem öncesi ağız mukozasının sağılıklı olup olmadıkları laboratuvarında bulunan veteriner hekim tarafından kontrol edildi.

Daha sonra aseptik koşullar altında, ağız yarası oluşturulacak gruplara, intramüsküler (I.M) olarak 90mg/kg Ketamin ve 10mg/kg Xylazine uygulandı. Rastgele gruplara ayrılan ratların yanak mukozasına ve dil dorsumuna 5 mm çapında 1 mm derinliğinde standart biyopsi tekniğı kullanılarak, punch yardımı ile yara oluşturuldu.



Şekil 3.1. Rat Dil Dorsumunda Yara Oluşturma



Şekil 3.2. Rat Yanak Mukozasında Yara Oluşturma

3.5.6. Deney Grupların Oluşturulması

İlk olarak 24 adet *Wister Albino* cinsi erkek rat, rastgele seçilerek her grupta 8 denek olacak şekilde üç ana gruba ayrıldı.

İkinci aşamada, oluşturulan her grup kendi içinde yara oluşturma yerlerine göre rastgele seçilerek iki alt gruba ayrıldı.

Tüm gruplara deneyin 0.günü aseptik koşullar altında, I.M olarak 90 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine uygulandı.

Anestezi sonrası, A gruplarının dil dorsumuna, B gruplarının yanak mukozasına 5 mm çapında 1 mm derinliğinde standart biyopsi tekniği kullanılarak, punch yardımı ile yara oluşturuldu.

Tüm denekler araştırma süresince sabah saat 9-9:15 arasında tartıldı.

Tüm gruplara deneyin 0.günü yara oluşturmak için, deneyin 9.günü denekleri sakrifiye etmek için anestezi verildi. Dil dorsumunda yara oluşturulan gruplarda anestezi verilmeden görüntüleme yapılamadığı için bu grupta yer alan deneklere deneyin 3.günü ve 6.günü ayrıca anestezi verildi. Yanak mukozasında yara oluşturulan gruplarda anestezi vermeye gerek görülmeden görüntüleme yapılabildi.

Çizelge 3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Kontrol Grubu (Grup 1) n=8	• A Grubu: Dil Dorumuna 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara açılan grup, n=4 , (Grup 1-A) • B Grubu: Yanak mukozasına 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara açılan grup, n=4, (Grup 1-B)
Klorheksidin Glukonat Grubu (Grup 2) n=8	• A Grubu: Dil Dorumuna 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara açılan grup, n=4 , (Grup 2-A) • B Grubu: Yanak Mukozasına 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara açılan grup, n=4, (Grup 2-B)
%1'lik <i>Ononis Spinosa</i> Grubu (Grup 3) n=8	• A Grubu: Dil Dorumuna 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara açılan grup, n=4, (Grup 3-A) • B Grubu: Yanak Mukozasına 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara açılan grup, n=4, (Grup 3-B)

Grup 1: Kontrol Grubu

Grup 1-A (Kontrol Grubu): Deney süresince herhangi bir uygulama yapılmadı. Deneklerin yara alanları, dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile anestezi altında 0.gün, 3.gün, 6.gün ve 9.gün fotoğraflandı.

Grup 1-B (Kontrol Grubu): Deney süresince herhangi bir uygulama yapılmadı. Deneklerin yara alanları dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile anestezi altında 0.gün ve 9.gün; anestezi vermeden 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün, 7.gün ve 8.gün fotoğraflandı.

Grup 2: Klorheksidin Grubu

Grup 2-A (Klorheksidin Grubu): Deney süresince yara alanlarına %0,2'lik Klorheksidin Glukonat solüsyonu 2 cc'lik enjektör aracılığı ile 2x1 cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı. Deneklerin yara alanları dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile anestezi altında 0.gün, 3.gün, 6.gün ve 9.gün fotoğraflandı.

Grup 2-B (Klorheksidin Grubu): Deney süresince yara alanlarına %0,2'lik Klorheksidin Glukonat solüsyonu 2 cc'lik enjektör aracılığı ile 2x1 cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı. Deneklerin yara alanları dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile anestezi altında 0.gün ve 9.gün; anestezi vermeden 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün, 7.gün ve 8.gün fotoğraflandı.

Grup 3: Ononis Spinosa Grubu

Grup 3-A (Ononis spinosa): Deney süresince yara alanlarına %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi 2 cc'lik enjektör aracılığı ile 2x1 cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı. Deneklerin yara alanları dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile anestezi altında 0.gün, 3.gün, 6.gün ve 9.gün fotoğraflandı.

Grup 3-B (*Ononis spinosa*): Deney süresince yara alanlarına %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi 2 cc'lik enjektör aracılığı ile 2x1 cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı. Deneklerin yara alanları dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile anestezi altında 0.gün ve 9.gün; anestezi vermeden 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün, 7.gün ve 8.gün fotoğraflandı.

3.5.7. Uygulama Öncesi İrritasyon Testinin Yapılması

Deneyde kullanılacak olan %1'lik *Ononis spinosa* ekstresinin denekler üzerinde irritasyon etkisinin araştırılması amacıyla, irritasyon testi için her gruptan rastgele 1 adet hayvan seçildi. Hayvanların oral mukozalarında herhangi bir uygulama yapılmadan önce %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi oral mukozalarına topikal olarak uygulandı. Uygulama sonrası 24.saat, 48.saat ve 72.saatlerde ekstre uygulanan bölgeler eritem ve ödem açısından gözlemlendi. Draize ve ark. (1959)'nın geliştirdiği Primer Dermal İrritasyon İndeksi (PDII) puanlamasına göre;

Çizelge 3.2. Dermal İrritasyon Skorlaması

Eritem	Ödem	Puan
Eritem yok.	Ödem yok.	0
Çok hafif eritem.	Çok hafif ödem.	1
İyi tanımlanmış eritem.	Hafif ödem (kabarma çok hafif).	2
Orta şiddetli eritem.	Orta derece ödem (1 mm Yükselme).	3
Şiddetli eritem, Eritem üzeri kabuk bağlama.	Şiddetli ve yaygın ödem (1 mm'den daha fazla yükselme).	4

Değerlendirme;

- PII=0 İritan Değil
- PII<2 Hafif irritan
- 2<PII<5 İritan
- PII<5 Ciddi irritan

3.5.8. Deney Protokolünün Uygulanması

Deneyde 0. Gün

Gruplarda bulunan tüm denekler aseptik koşullar altında, I.M olarak 90 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine uygulandı. Anestezi sonrası tüm deneklere 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara oluşturuldu.

Grup 1-A ve Grup 1-B (Kontrol Grubu): Herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup 2-A ve Grup 2-B (Klorheksidin Grubu): Gruplarda bulunan deneklere %0,2'lik Klorheksidin Glukonat solüsyonu, 2x1cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Grup 3-A ve Grup 3-B (Ononis spinosa Grubu): Gruplarda bulunan deneklere %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi, 2x1cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Tüm deney hayvanları uygulama öncesi saat 9-9:15 arası tartıldı.

Topikal olarak uygulanan ekstrelerden daha iyi sonuç alabilmek için, uygulama sonrası 30 dk boyunca deney hayvanlarının su ve besin alımları kısıtlandı. Yara alanları dijital kamera ile fotoğraflandı.

Deneyde 1. Gün, 2. Gün, 4. Gün, 5. Gün, 7. Gün, 8. Gün

Grup 1-A ve Grup 1-B (Kontrol Grubu): Herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup 2-A ve Grup 2-B (Klorheksidin Grubu): Gruplarda bulunan deneklere %0,2'lik Klorheksidin Glukonat solüsyonu, 2x1cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Grup 3-A ve Grup 3-B (Ononis spinosa Grubu): Gruplarda bulunan deneklere %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi, 2x1cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Tüm deney hayvanları uygulama öncesi saat 9-9:15 arası tartıldı.

Topikal olarak uygulanan ekstrelerden daha iyi sonuç alabilmek için, uygulama sonrası, 30 dk boyunca deney hayvanlarının su ve besin alımları kısıtlandı. Grup 1-B, Grup 2-B, Grup 3-B'de bulunan deneklerin yara alanları dijital kamera ile fotoğraflandı.

Deneyde 3. Gün, 6. Gün, 9. Gün

Grup 1-A ve Grup 1-B (Kontrol Grubu): Herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup 2-A ve Grup 2-B (Klorheksidin Grubu): Gruplarda bulunan deneklere %0,2'lik Klorheksidin Glukonat solüsyonu, 2x1cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Grup 3-A ve Grup 3-B (Ononis spinosa Grubu): Gruplarda bulunan deneklere %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi, 2x1cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Tüm deney hayvanlar uygulama öncesi saat 9-9:15 arası tartıldı.

Topikal olarak uygulanan ekstrelerden daha iyi sonuç alabilmek için, uygulama sonrası, 30 dk boyunca deney hayvanlarının su ve besin alımları kısıtlandı. Grup 1-B, Grup 2-B, Grup 3-B'de bulunan deneklerin yara alanları dijital kamera ile fotoğraflandı.

Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A' da bulunan deneklerin dil dorsumunda oluşturulan yara alanları anestezi altında dijital kamera ile fotoğraflandı.

Deneyin 10. Günü

Tüm gruplarda bulunan deneklerin yara alanları dijital kamera ile fotoğraflandıktan ve denekler son kez tartıldıktan sonra, yüksek doz anestezi madde ile sakrifiye edilerek histopatolojik analizler için yara alanlarından numuneler alındı.

Çizelge 3.3. Çalışma Şeması

Gruplar	Rat adeti (n)	Yara	Uygulama
Grup 1-A (Kontrol Grubu)	n:4	+	Uygulama yapılmadı
Grup 1-B (Kontrol Grubu)	n:4	+	Uygulama yapılmadı
Grup 2-A (%0,2'lik Klorheksidin Glukonat Grubu)	n:4	+	%0,2'lik Klorheksidin Glukonat tedavisi uygulandı
Grup 2-A (%0,2'lik Klorheksidin Glukonat Grubu)	n:4	+	%0,2'lik Klorheksidin Glukonat tedavisi uygulandı
Grup 3-A (%1'lik <i>Ononis spinosa</i> Grubu)	n:4	+	%1'lik <i>Ononis spinosa</i> ekstresi uygulandı
Grup 3-A (%1'lik <i>Ononis spinosa</i> Grubu)	n:4	+	%1'lik <i>Ononis spinosa</i> ekstresi uygulandı

(+) Punch yardımı ile yara oluşturuldu.

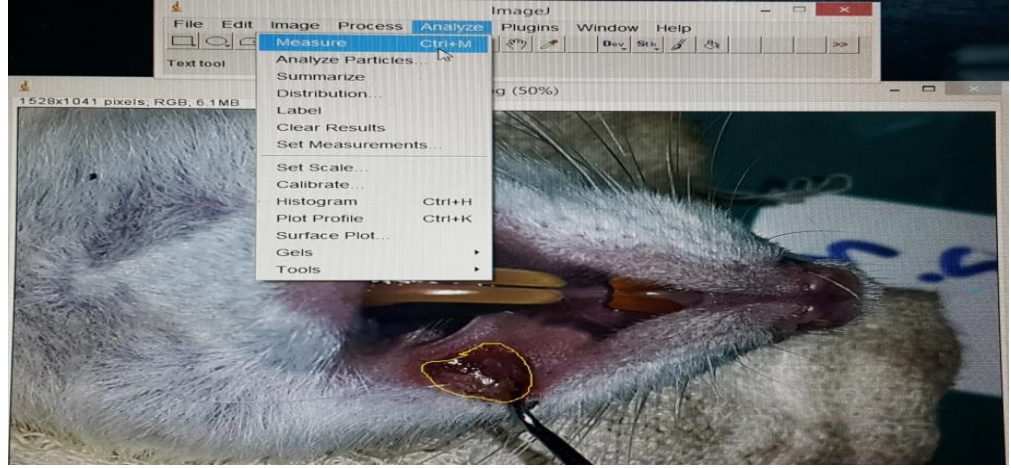
3.5.9. Makroskopik Analiz

Tüm gruplarda bulunan deneklerin yara alanları dijital kamera yardımı ile 30 cm yükseklikten, açısı ve yüksekliği korunarak fotoğraflandı. Fotoğraflanan yara alanları Lima ve ark.'nın (2008) belirlediği oral ülser ölçme skalasında var olan parametrelere göre tek tek değerlendirilerek skorlandı (Çizelge 2.1.).

3.5.10. Yara Küçülme Oranının Hesaplanması

Araştırma süresince yara alanları dijital fotoğraf makinesi aracılığı ile fotoğraflanan deneklerin, yara fotoğrafları bilgisayar ortamında “Image J” programına aktarılarak yara yüzey alanları hesaplandı.

Image J programında, yara kenarındaki referans alana karşılık gelen piksel sayısı hesaplanıp, yara alanına karşılık gelen piksel sayısı ile kıyaslanarak yara yüzeyi alanı hesaplanır (Toklu, 2015).



Şekil 3.3. Image J Programı ile Yara Yüzey Ölçümü

Yara yüzey ölçümleri kaydedildikten sonra Walker formülü ile yara alanlarının iyileşme yüzdesi hesaplandı.

$$\text{Walker formülü: \% Yara alanı} = \frac{(\text{X. günde yara alanı})}{(\text{0. günde yara alanı})} \times 100$$

3.5.11. Histopatolojik İnceleme

Deney sonrası, yüksek anestezi madde ile sakrifiye edilen deneklerden alınan numuneler, %10'luk formaldehit solüsyonu ile fiks edildikten sonra histopatolojik analizler için veterinerlik fakültesi patoloji bölümüne gönderildi.

Histopatolojik analizlerde sonucun tekrarlanabilirliği ve kantite edilmesi oldukça zordur. Histopatolojik analizlerde de aynı doku numunesine bakan farklı patoloğlar farklı analizler yapabilir. Araştırmada, bu eksiklikleri giderebilmek için, doku numunelerinin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından, rastgele seçilerek ışık mikroskobu altında incelendi.

Mukoza örnekleri, dik kesitler alabilecek şekilde spesmenler parafine gömüldükten sonra, feather 4810 mikrotom ile 5 mikronluk seri kesitler alındı. Alınan kesitler hematoxilen eozin ile boyandıktan sonra, ışık mikroskobu altında

histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Değerlendirmelerin makroskopik analizlerle paralellik göstermesi için Lima ve ark.'nın (2008) oral ülserleri değerlendirmek için kullandığı histopatolojik skorlama tablosundan yararlanıldı (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Histopatolojik İncelemede Evre Görünümlerinin Skorlaması

Evre	Yara özellikleri
Evre 0	Normal Epitelyum.
Evre 1	Reepitelizasyon, MN Hücre İnfiltrasyonu Mevcut. Hemoraji, Ödem ve Apse Yok
Evre 2	Orta Derecede Vasküler Dilatasyon, Hidropik Epitel Dejenerasyonu, Pnlinfiltrasyonu, Hemoraji, Ödem ve Sınırlı Ülserasyon Mevcut, Apse Yok.
Evre 3	Yoğun Vasküler Dilatasyon, PNL İnfiltrasyonu, Hemoraji, Ödem ve Yaygın Ülserasyonla Birlikte Abse Mevcut.

Histolojik olarak gruplara ait kesitlerin mikroskopik değerlendirilmesinde, alınan numunelerde; inflamasyon, nörofil, lenfosit, plazmosit, makrofaj, proliferasyon ve kollajen miktarına ışık mikroskopu altında bakılarak yara iyileşmesi değerlendirildi. Mikroskopik inceleme yapılırken baz alınan parametreler derecelendirildi:

- Skor 0= Yok,
- Skor 1= Hafif,
- Skor 2= Orta,
- Skor 3= Yoğun.

3.5.12. Deneklerin Kilo Takibinin Yapılması

Ağız yarası olan hastalarda beslenmeyi olumsuz etkileyen faktörlerden biri ağrıdır. Bu araştırmada, analjezik özelliği ispatlanan *Ononis spinosa* bitkisinin beslenmeye olan dolaylı etkisi, deney hayvanlarının her gün aynı saatte ve aynı şartlarda tartılması yoluyla belirlenmeye çalışıldı.

3.5.13. İstatistiksel Analizler

Araştırmada ölçümü yapılan tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Önemlilik testlerine geçilmeden önce sürekli veriler içeren değişkenler parametrik test varsayımlarından normal dağılıma uygunluk yönünden Shapiro Wilk, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile incelendi. Denek grupları arasında yara alanı ölçümü yönünden farklılığın incelenmesinde, parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), varsayımları sağlamayan değişkenler için ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu durumlarda, farklılığın hangi gruplardan ileri geldiğini bulmak için ise parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenler için ileri aşama testi (post-hoc) olarak Tukey testinden; bu varsayımları sağlamayan değişkenler için ise çoklu karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi yapılarak, sonuçlar üzerinden Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Nitel verilerin analizinde ise Ki kare testinden yararlanıldı. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 değeri kullanılmış olup, $p < 0,05$ olduğu durumlarda gruplar arası anlamlı farklı olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtildi. İstatistik analizlerde SPSS 14.01 paket programından yararlanıldı.

3.5.14. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Ononis spinosa ekstresinin oral mukozada oluşturulan yaraların iyileşme sürecine etkilerinin araştırıldığı bu araştırmada;

Bağımlı Değişken: Oral yaranın iyileşme durumu.

Bağımsız Değişkenler: Araştırmanın iki temel bağımsız değişkeni bulunmaktadır. Bunlar:

- *Ononis spinosa*'nın %1'lik ekstresi ile yapılan ağız bakımı,
- Klorheksidin Glukonat'ın %0,2'lik solüsyonu ile yapılan ağız bakımındır.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deney öncesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda bulunan veteriner hekim tarafından genel sağlık muayeneleri yapılan ve oral mukozalarında herhangi bir sağlık problemi olmadığı belirlenen toplam 24 adet, 8-12 haftalık, 300-360 gram ağırlığında, *Wister Albino* cinsi, erkek ratların, deney boyunca uygulanan cerrahi işlemi iyi tolere ettiği, denek kaybının olmadığı gözlemlendi.

Dil dorsumunda oluşturulan yaraları fotoğraflamak için deneyin 0.günü, 3.günü, 6.günü ve 9.gününde Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'ya verilen anesteziyi bu grupta yer alan deneklerin tolere ettiği, anesteziye bağlı gözlemlenebilir (Solunum güçlüğü, gıda ve su alınının durması, belirgin kilo kaybı (hızı>%15), kendine zarar vermeye başlaması, ölüm gibi) herhangi bir komplikasyonun gelişmediği belirlendi.

4.2. Uygulama Öncesi Ön Test Bulguları

Oral yaralar üzerindeki iyileştirici etkinliği sınanan %1'lik *Ononis spinosa* L. ekstresinin, deneyde kullanılacak *Wister Albino* cinsi, erkek ratlar üzerindeki iritan etkisinin araştırılması amacıyla, irritasyon testi için tüm gruplardan rastgele olarak bir adet denek hayvanı seçildi.

Araştırma protokolüne başlamadan önce, deneklerin tüm oral mukozalarına %1'lik *Ononis spinosa* L. ekstresi 2x1 cc olacak şekilde topikal olarak uygulandı.

Uygulama sonrası 24.saat, 48.saat ve 72.saatler de ekstre uygulanan bölgeler eritem ve ödem açısından gözlemlendi. Draize ve ark.'nın (1959) geliştirdiği Primer

Dermal İritasyon İndeksi (PDII) puanlamasına göre, total iritasyon puanları 0 olarak bulundu.

Bu değerlendirmeye göre %1'lik *Ononis spinosa* L. ekstresinin *Wister Albino* cinsi, 8-12 haftalık, 300-360 gram ağırlığında değişen, erkek ratlar için nonirritant olduğu belirlendi.

Çizelge 4.1. Dermal İritasyon Puanı

Süre	Ortalama İritasyon Puanı		Total PDII Puanı
	Eritem (n=6)	Ödem (n=6)	
24 saat	0	0	0
48 saat	0	0	0
72 saat	0	0	0
Toplam	0	0	0

4.3. Makroskopik Bulgular

Denekler, deney süresince hergün makroskopik incelemeye tabi tutuldu. Makroskopik değerlendirme, deneklerin hergün oral yaralarının belirli açı ve yükseklik korunarak fotoğraflaması ve gözlemsel değerlendirme ile birlikte yapıldı.

Tüm gruplarda yer alan deneklerin yara alanlarındaki iyileşmesinin makroskopik analizleri, Lima ve ark.'nın (2008) belirlediği, oral ülser değerlendirme ölçeğine göre belirlendi (Çizelge 2.1.). Bu ölçek parametreleri kullanılarak (Epitelyum, eritem, hiperemi, hemorajik bölge, apse, ülser), yara oluşturulan gruplarda hergün makroskopik analiz yapıldı.

Deneyin 0.gün tüm deneklere 5 mm çapında 1 mm derinliğinde yara oluşturulduğu için, ilk gün tüm deneklerin yara alanlarının aynı özelliklere sahip olduğu, gruplar arası farkların ikinci günden itibaren oluşmaya başladığı gözlemlendi (Çizelge 4.2, Çizelge 4.3., Çizelge 4.5., Çizelge 4.6.)

Çizelge 4.2. Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğinde Yer Alan Parametrelerin Dil Dorsumunda Yara Oluşturulan Gruplarda Tesbiti

GRUPLAR	BULGULAR	GÜNLER			
		0.Gün	3.Gün	6.Gün	9.Gün
GRUP 1-A	Şiddetli Eritem	+	-	-	-
	Orta Eritem	-	+	+	+
	Hiperemi	+	+	+	+
	Hemororajik Alan	+	+	-	-
	Geniş Ülser	+	+	-	-
	Apse	-	-	-	-
	Normal Epitelyum	-	-	-	-
GRUP 2-A	Şiddetli Eritem	+	-	-	-
	Orta Eritem	-	+	+	+
	Hiperemi	+	+	+	+
	Hemororajik Alan	+	-	-	-
	Geniş Ülser	+	+	-	-
	Apse	-	-	-	-
	Normal Epitelyum	-	-	-	-
GRUP 3-A	Şiddetli Eritem	+	-	-	-
	Orta Eritem	-	+	+	-
	Hiperemi	+	+	+	-
	Hemororajik Alan	+	-	-	-
	Geniş Ülser	+	-	-	-
	Apse	-	-	-	-
	Normal Epitelyum	-	-	-	+

Çizelge 4.3. Dil Dorsumunda Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesi

Gruplar	Denekler	GÜNLER								
		1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün
GRUP 1-A	1.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	2.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	3.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1
	4.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1
GRUP 2-A	1.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	2.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	3.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	4.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
GRUP 3-A	1.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 0	Evre 0	Evre 0
	2.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 0	Evre 0	Evre 0	Evre 0
	3.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 0	Evre 0	Evre 0
	4.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1

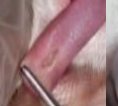
Çizelge 4.4. Dil Dorsumunda Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesinin İstatistiksel İncelemesi**

Günler	Evreleme	GRUPLAR			Değerler
		Grup 1-A	Grup 2-A	Grup 3-A	
2.Gün	Evre 0	0*	0	0	χ^2 (4,800)
	Evre 1	0	0	0	p=0,91
	Evre 2	1*	2*	4*	
	Evre 3	3*	2	0	
3.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Evre 1	0	0	4	p=0,002
	Evre 2	4	4	0	
	Evre 3	0	0	0	
4.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Evre 1	0	0	4	p=0,002
	Evre 2	4	4	0	
	Evre 3	0	0	0	
5.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Evre 1	0	0	4	p=0,002
	Evre 2	4	4	0	
	Evre 3	0	0	0	
6.Gün	Evre 0	0	0	3	χ^2 (9,000)
	Evre 1	2	3	1	p=0,061
	Evre 2	2	1	0	
	Evre 3	0	0	0	
7.Gün	Evre 0	0	0	3	χ^2 (9,750)
	Evre 1	3	4	1	p=0,045
	Evre 2	1	0	0	
	Evre 3	0	0	0	
8.Gün	Evre 0	0	0	3	χ^2 (9,750)
	Evre 1	3	4	1	p=0,045
	Evre 2	1	0	0	
	Evre 3	0	0	0	
9.Gün	Evre 0	0	0	3	χ^2 (8,000)
	Evre 1	4	4	1	p=0,018
	Evre 2	0	0	0	
	Evre 3	0	0	0	

*0,1,2,3,4 birer rakamdır.

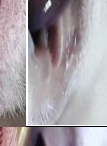
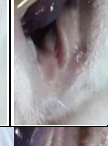
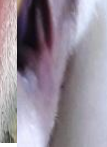
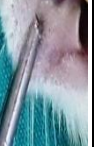
**İstatistiksel Analizler Pearson Ki-Kare Testi ile Yapıldı.

Dil dorsumunda yara oluşturulan grupların iyileşme süreçlerinin analizinde Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'da gözlemlenen yara iyileşmesi, deneyin üçüncü gününden itibaren farklılaşmaya başlamış ve deneyin son gününe kadar artarak devam etmiştir (Çizelge 4.4.).

GRUPLAR	GÜNLER			
	0.gün	3.gün	6.gün	9.gün
GRUP 1-A				
GRUP 2-A				
GRUP 3-A				

Şekil 4.1. Dil Dorsumunda Yara İyileşme Sürecinin Makroskopik Görüntüleri

Dil dorsumunda yara iyileşmesinin gözlemlendiği Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'da en iyi iyileşmenin %1'lik *Ononis spinosa* ekstresinin uygulandığı Grup 3-A olduğu, bu grupta biyopsi hattının dahi kaybolduğu gözlemlendi. En kötü iyileşmenin ise kontrol grubunda olduğu tesbit edildi.

GRUPLAR	GÜNLER									
	0.Gün	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün
GRUP 1-B										
GRUP 2-B										
GRUP 3-B										

Şekil 4.2. Yanak Mukozasında Yara İyileşme Sürecinin Makroskopik Görüntüleri

Yanak mukozasında yara iyileşmesinin gözlemlendiği Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B'de en iyi iyileşmenin %1'lik *Ononis spinosa* ekstresinin uygulandığı Grup 3-B'de olduğu gözlemlendi.

Çizelge 4.5. Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğinde Yer Alan Parametrelerin Yanak Mukozasında Yara Oluşturulan Gruplarda Tesbiti

GRUPLAR	BULGULAR	GÜNLER			
		0.Gün	3.Gün	6.Gün	9.Gün
GRUP 1-B	Şiddetli Eritem	+	+	-	-
	Orta Eritem	-	-	+	+
	Hiperemi	+	+	+	+
	Hemororajik Alan	+	+	-	-
	Geniş Ülser	+	+	-	-
	Apse	-	-	-	-
	Normal Epitelyum	-	-	-	+
GRUP 2-B	Şiddetli Eritem	+	+	-	-
	Orta Eritem	-	-	+	+
	Hiperemi	+	+	+	+
	Hemororajik Alan	+	-	-	-
	Geniş Ülser	+	+	-	-
	Apse	-	-	-	-
	Normal Epitelyum	-	-	-	+
GRUP 3-B	Şiddetli Eritem	+	-	-	-
	Orta Eritem	-	+	+	+
	Hiperemi	+	+	+	-
	Hemororajik Alan	+	-	-	-
	Geniş Ülser	+	-	-	-
	Apse	-	-	-	-
	Normal Epitelyum	-	-	-	-

Çizelge 4.6. Yanak Mukozasında Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesi

Gruplar	Denekler	Günler								
		1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün
Grup 1-B	1.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	2.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1
	3.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	4.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
Grup 2-B	1.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	2.Denek	Evre 3	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	3.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
	4.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1
Grup 3-B	1.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 0	Evre 0	Evre 0
	2.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 0	Evre 0
	3.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 0	Evre 0
	4.Denek	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 1

Çizelge 4.7. Yanak Mukozasında Yara Oluşturulan Grupların Oral Ülser Değerlendirme Ölçeğine Göre Evrelendirilmesinin İstatistiksel Analizi**

Günler	Evreleme	GRUPLAR			Değerler
		Grup 1-B	Grup 2-B	Grup 3-B	
2.Gün	Evre 0	0*	0	0	χ^2 (4,800)
	Evre 1	0	0	0	p=0,91
	Evre 2	1*	2*	4*	
	Evre 3	3*	2	0	
3.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Evre 1	0	0	4	p=0,002
	Evre 2	4	4	0	
	Evre 3	0	0	0	
4.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Evre 1	0	0	4	p=0,002
	Evre 2	4	4	0	
	Evre 3	0	0	0	
5.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Evre 1	0	0	4	p=0,002
	Evre 2	4	4	0	
	Evre 3	0	0	0	
6.Gün	Evre 0	0	0	0	χ^2 (2,182)
	Evre 1	3	4	4	p=0,336
	Evre 2	1	0	0	
	Evre 3	0	0	0	
7.Gün	Evre 0	0	0	1	χ^2 (4,200)
	Evre 1	3	4	3	p=0,380
	Evre 2	1	0	0	
	Evre 3	0	0	0	
8.Gün	Evre 0	0	0	3	χ^2 (9,750)
	Evre 1	3	4	1	p=0,045
	Evre 2	1	0	0	
	Evre 3	0	0	0	
9.Gün	Evre 0	0	0	3	χ^2 (8,000)
	Evre 1	4	4	1	p=0,018
	Evre 2	0	0	0	
	Evre 3	0	0	0	

*0,1,3,4 birer rakamdır.

**İstatistiksel Analizler Pearson Ki-Kare Testi ile Yapıldı.

Yanak mukozasında yara oluşturulan grupların iyileşme süreçlerinin analizinde Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B’de gözlemlenen yara iyileşmesinde gruplar arası, deneyin 3.günü, 4.günü, 5.günü, 8.günü ve 9.gününde anlamlı fark tesbit edildi (Çizelge 4.7.)

4.4. Histopatolojik Bulgular

Histolojik olarak gruplara ait kesitlerin mikroskopik değerlendirilmesinde, alınan numunelerde; inflamasyon, nötrofil, lenfosit, plazmosit, makrofaj, proliferasyon ve kollajen miktarına ışık mikroskopu altında bakılarak yara iyileşmesi değerlendirildi (Şekil 4.3., Şekil 4.4.). Mikroskopik inceleme yapılırken baz alınan parametreler derecelendirildi (Skor 0= Yok, Skor 1= Hafif, Skor 2= Orta ve Skor 3= Yoğun). Histopatolojik analizler Lima ve ark.'nın (2008), histopatolojik oral ülser skorlama skalası kullanılarak evrelendirildi.

Çizelge 4.8. Grup 1-A'da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması

DENEKLER				
	1.Denek	2.Denek	3.Denek	4.Denek
İnflamasyon	3	2	2	3
Nötrofil	2	1	0	2
Lenfosit	3	2	2	3
Plazmosit	2	2	2	2
Makrofaj	2	2	2	3
Proliferasyon	2	2	2	1
Kollajen	2	2	2	2
EVRESİ	3	2	2	3

Grup 1-A'da yer alan deneklerin yara iyileşmesinin histopatolojik analizinde kollojen ve proliferasyon miktarının orta seviyede olduğu, yara iyileşme sürecinin tamamlanmadığı tesbit edildi (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.9. Grup 2-A'da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması

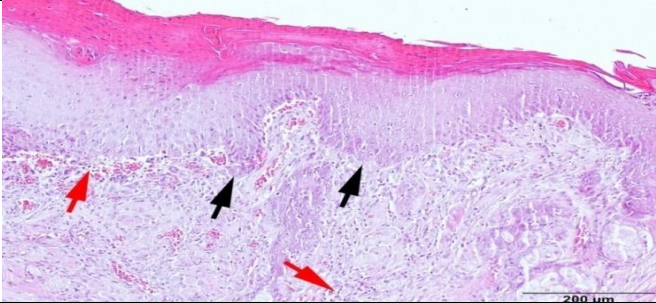
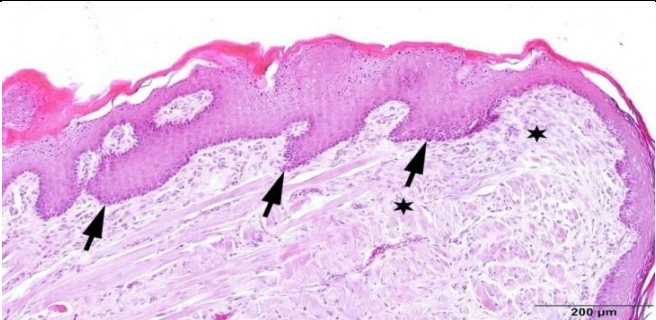
DENEKLER				
	1.Denek	2.Denek	3.Denek	4.Denek
İnflamasyon	0	1	0	0
Nötrofil	0	0	0	0
Lenfosit	0	1	0	1
Plazmosit	0	0	0	0
Makrofaj	0	1	0	0
Proliferasyon	3	3	3	3
Kollajen	3	3	3	3
EVRESİ	0	1	0	0

Grup 2-A'da yer alan deneklerin yara iyileşmesinin histopatolojik analizinde kollojen ve proliferasyon miktarının yoğun olduğu, yara iyileşme sürecini büyük ölçüde tamamladığı tesbit edildi (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.10. Grup 3-A’da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması

DENEKLER				
	1.Denek	2.Denek	3.Denek	4.Denek
İnflamasyon	0	0	0	0
Nötrofil	0	0	0	0
Lenfosit	0	0	0	0
Plazmosit	0	0	0	0
Makrofaj	0	0	0	0
Proliferasyon	3	3	3	3
Kollajen	3	3	3	3
EVRESİ	0	0	0	0

Grup 3-A’da yer alan deneklerin yara iyileşmesinin histopatolojik analizinde kollojen ve proliferasyon miktarının yoğun olduğu, yara iyileşme sürecini tamamladığı tesbit edildi (Çizelge 4.10.).

GRUPLAR	HISTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ	AÇIKLAMA
GRUP 1-A		Siyah Oklar: Nekrotik alan Yıldızlar:Şiddetli inflamasyon Hematoksilen Eozin x500
GRUP 2-A		Siyah Oklar: Proliferasyon Kırmızı Oklar: Hafif inflamasyon Hematoksilen Eozin X200
GRUP 3-A		Siyah Oklar: Proliferasyon Yıldızlar: Kollajenve Bağ dokusu Hematoksilen Eozin X200

Şekil 4.3. Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A’da Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Görüntüsü

Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'da bulunan deneklerin histopatolojik görüntülerinde yara iyileşmesinin en iyi Grup 3-A'da, en kötü Grup 1-A'da olduğu tesbit edildi (Şekil 4.3.).

Çizelge 4.11. Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A'nin Histopatolojik Bulgularının İstatistiksel İncelemesi**

HistopatolojikBulgular		GRUPLAR			Değerler
		Grup 1-A	Grup 2-A	Grup 3-A	
İnflamasyon	Yok	0*	3*	4*	χ^2 (13,714)
	Hafif	0	1*	0	p=0,033
	Orta	2*	0	0	
	Yoğun	2	0	0	
Nötrofil	Yok	1	4	4	χ^2 (8,000)
	Hafif	1	0	0	p=0,92
	Orta	2	0	0	
	Yoğun	0	0	0	
Lenfosit	Yok	0	2	4	χ^2 (16,000)
	Hafif	0	2	0	p=0,014
	Orta	2	0	0	
	Yoğun	2	0	0	
Plazmosit	Yok	0	4	4	χ^2 (12,000)
	Hafif	0	0	0	p=0,002
	Orta	4	0	0	
	Yoğun	0	0	0	
Makrofaj	Yok	0	3	4	χ^2 (13,714)
	Hafif	0	1	0	p=0,033
	Orta	3	0	0	
	Yoğun	1	0	0	
Proliferasyon	Yok	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Hafif	1	0	0	p=0,017
	Orta	3	0	0	
	Yoğun	0	4	4	
Kollajen	Yok	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Hafif	0	0	0	p=0,002
	Orta	4	0	0	
	Yoğun	0	4	4	
Histopatolojik Evreleme	Evre 0	0	3	4	χ^2 (13,714)
	Evre 1	0	1	0	p=0,033
	Evre 2	2	0	0	
	Evre 3	2	0	0	

*0,1,2,3,4 birer rakamdır.

**İstatistiksel Analizler Pearson Ki-Kare Testi ile Yapıldı.

Dil dorsumunda yara oluşturulan grupların histopatolojik bulgularının istatistiksel analizinde gruplarda görülen inflamasyon, lenfosit, plazmosit, makrofaj, proliferasyon ve kollajen miktarları ile histopatolojik oral ülser derecelendirmeleri arasında anlamlı fark bulundu. Gruplarda yara iyileşme seviyelerinin farklı olduğu, en iyi iyileşmenin Grup 3-A’da olduğu tesbit edildi (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.12. Grup 1-B’de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması

DENEKLER				
	1.Denek	2.Denek	3.Denek	4.Denek
İnflamasyon	2	2	3	3
Nötrofil	2	2	2	2
Lenfosit	3	3	2	3
Plazmosit	3	2	3	3
Makrofaj	3	3	3	3
Proliferasyon	1	1	1	1
Kollajen	1	1	1	1
EVRESİ	2	2	3	3

Grup 1-B’de yer alan deneklerin yara iyileşmesinin histopatolojik analizinde genel olarak kollojen ve proliferasyon miktarının düşük seviyede olduğu, yara iyileşme sürecinin tamamlanmadığı tesbit edildi (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.13. Grup 2-B’de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulgularının Skorlaması

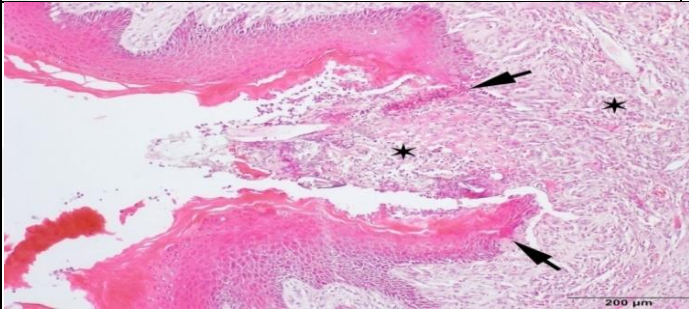
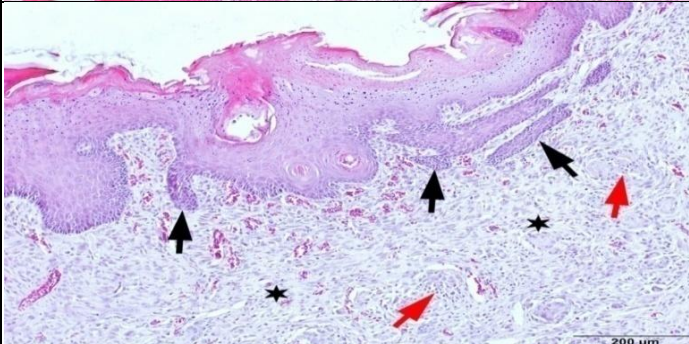
DENEKLER				
	1.Denek	2.Denek	3.Denek	4.Denek
İnflamasyon	0	1	0	0
Nötrofil	0	1	0	0
Lenfosit	0	1	0	0
Plazmosit	0	0	0	0
Makrofaj	1	1	0	0
Proliferasyon	3	3	3	3
Kollajen	3	1	3	3
EVRESİ	1	1	0	0

Grup 2-B’de yer alan deneklerin yara iyileşmesinin histopatolojik analizinde kollojen ve proliferasyon miktarının yoğun olduğu, yara iyileşme sürecini büyük ölçüde tamamladığı tesbit edildi (Çizelge 4.13.).

Çizelge 4.14. Grup 3-B’de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Bulguların Skorlaması

DENEKLER				
	1.Denek	2.Denek	3.Denek	4.Denek
İnflamasyon	0	0	0	0
Nötrofil	0	0	0	0
Lenfosit	1	0	0	0
Plazmosit	0	0	0	0
Makrofaj	0	0	0	0
Proliferasyon	3	3	3	3
Kollajen	3	3	3	3
EVRESİ	1	0	0	0

Grup 3-B’da yer alan deneklerin yara iyileşmesinin histopatolojik analizinde kollojen ve proliferasyon miktarının yoğun olduğu, yara iyileşme sürecini tamamladığı tesbit edildi (Çizelge 4.14.).

GRUPLAR	HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNTÜ	AÇIKLAMA
GRUP 1-B		Oklar: Nekrotik Alan, Yıldızlar: İnflamasyon ve Nekroz. Hematoksilen Eozin X200
GRUP 2-B		Oklar: Epitelyal Proliferasyon, Yıldızlar: Kollagen ve Bağdoku, Kırmızı Oklar: Hafif İnflamasyon. Hematoksilen Eozin x200
GRUP 3-B		Siyah Oklar: Epitelyal Proliferasyon , Yıldızlar: Yoğun Kollagen, Kırmızı Oklar: Bağ Dokusu. Hematoksilen Eozin X200

Şekil 4.4. Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B’de Yer Alan Deneklerin Histopatolojik Görüntüsü

Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B’de bulunan deneklerin histopatolojik görüntülerinde yara iyileşmesinin en iyi Grup 3-B’da, en kötü Grup 1-B’da olduğu tesbit edildi (Şekil 4.4.).

Çizelge 4.15. Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B’nin Histopatolojik Bulgularının İstatistiksel incelemesi*

Histopatolojik Bulgular		GRUPLAR			Değerler
		Grup 1-B	Grup 2-B	Grup 3-B	
İnflamasyon	Yok	0	3	4	χ^2 (13,714)
	Hafif	0	1	0	p=0,033
	Orta	2	0	0	
	Yoğun	2	0	0	
Nötrofil	Yok	0	3	4	χ^2 (13,714)
	Hafif	0	1	0	p=0,08
	Orta	4	0	0	
	Yoğun	0	0	0	
Lenfosit	Yok	0	3	3	χ^2 (12,000)
	Hafif	0	1	1	p=0,062
	Orta	1	0	0	
	Yoğun	3	0	0	
Plazmosit	Yok	0	4	4	χ^2 (12,0009)
	Hafif	0	0	0	p=0,017
	Orta	1	0	0	
	Yoğun	3	0	0	
Makrofaj	Yok	0	3	4	χ^2 (16,000)
	Hafif	0	1	0	p=0,003
	Orta	3	0	0	
	Yoğun	1	0	0	
Proliferasyon	Yok	0	0	0	χ^2 (12,000)
	Hafif	4	0	0	p=0,002
	Orta	0	4	4	
	Yoğun	0	0	0	
Kollajen	Yok	0	0	0	χ^2 (8,914)
	Hafif	4	1	0	p=0,012
	Orta	0	0	0	
	Yoğun	0	3	4	
Histopatolojik Evreleme	Evre 0	0	2	3	χ^2 (12,800)
	Evre 1	0	2	1	p=0,046
	Evre 2	2	0	0	
	Evre 3	2	0	0	

*İstatistiksel Analizler Pearson Ki-Kare Testi ile Yapıldı.

Yanak mukozasında yara oluşturulan grupların histopatolojik bulgularının istatistiksel analizinde gruplarda görülen inflamasyon, plazmosit, makrofaj, proliferasyon ve kollajen miktarları ile histopatolojik oral ülser derecelendirmeleri arasında anlamlı fark bulundu. Gruplarda yara iyileşme seviyelerinin farklı olduğu, en iyi iyileşmenin Grup 3-B’de görüldüğü tesbit edildi (Çizelge 4.15.).

4.5. Yara Alanı Bulguları

Deney süresince fotoğraflanan yara alanları Image J programı yardımı ile mm² cinsinden hesaplandı.

Çizelge 4.16. Grup 1-A, Grup 2-A, Grup 3-A’nın Günlere Göre Yara Alanlarının İstatistiksel Analizi*

Günler	Grup	n	Ortalama±Std. Sapma	Değerler
3.Gün	1-A	4	16,566±1,718 ^b	f=12,132 p=0,003
	2-A	4	15,890±1,871 ^b	
	3-A	4	8,964±3,324 ^a	
6.Gün	1-A	4	7,361±4,708	f=1,887 p=0,207
	2-A	4	7,010±1,707	
	3-A	4	3,718±0,776	
9.Gün	1-A	4	2,549±0,886 ^d	f=15,240 p=0,001
	2-A	4	2,067±0,615 ^d	
	3-A	4	0,156±0,312 ^c	

*İstatistiksel Analizler Tek Yönlü Varyans Analizi ile Yapıldı.

^{a,b; c,d} : Her bir değişken için aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05)

Grup 1-A, Grup 2-A ve Grup 3-A’da yer alan deneklerin yara alanları arasında deneyin 3.günü ve 9.günü istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Araştırma boyunca yara kontraksiyonunun en iyi Grup 3-A’da olduğu tesbit edildi (Çizelge 4.16.).

Çizelge 4.17. Grup 1-B, Grup 2-B, Grup 3-B'nin Günlere Göre Yara Alanlarının İstatistiksel Analizi*

Gün	Grup	n	Ortalama±Std. Sapma	Değerler
1.Gün	1-B	4	21,561±0,860 ^b	f=7,082 p=0,014
	2-B	4	20,794±0,682	
	3-B	4	19,662±0,583 ^a	
2.Gün	1-B	4	20,743±0,974 ^d	f=4,595 p=0,042
	2-B	4	19,602±1,076	
	3-B	4	18,541±1,028 ^c	
3.Gün	1-B	4	19,139±2,816	f=1,223 p=0,339
	2-B	4	17,889±2,210	
	3-B	4	16,678±1,426	
4.Gün	1-B	4	18,228±3,311	f=1,917 p=0,202
	2-B	4	16,737±2,665	
	3-B	4	14,486±2,035	
5.Gün	1-B	4	16,717±2,730	f=1,802 p=0,220
	2-B	4	14,831±2,715	
	3-B	4	13,420±1,843	
6.gün	1-B	4	13,883±3,347	f=1,231 p=0,337
	2-B	4	11,878±1,652	
	3-B	4	11,106±2,466	
7.gün	1-B	4	10,356±3,906	f=0,379 p=0,695
	2-B	4	8,901±1,453	
	3-B	4	9,028±1,797	
8.Gün	1-B	4	8,720±3,142	f=1,274 p=0,326
	2-B	4	7,171±0,629	
	3-B	4	6,307±1,951	
9.Gün	1-B	4	7,235±2,996	x ² =8.769 p=0,012
	2-B	4	4,219±1,174	
	3-B	4	2,690±0,512	

*İstatistiksel Analizler Tek Yönlü Varyans Analizi ve Kruskal Wallis Testleri ile Yapıldı.

^{a,b;c,d}: Her bir değişken için aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder (p<0,05)

Grup 1-B, Grup 2-B ve Grup 3-B'de yara alanları arasında deneyin 1.günü, 2.günü anlamlı fark bulundu (Çizelge 4.17.). Gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu 9.günde farklılığın hangi gruplardan ileri geldiğini bulmak için yapılan ileri aşama testinde gruplar arası fark olmadığı belirlendi (Çizelge 4.17.).

Deneyin 0.gün ile 9.günü yara alanları farkının analizinde, yanak mukozasında yara oluşturulan gruplar arasında yara alanı farklarının istatistiksel olarak anlamlı çıkmasına rağmen ileri aşama testinde gruplar arası fark olmadığı belirlendi (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. Gruplar Arası Yara Alanı Farklarının İstatistiksel Analiz*

Grup	n	Ortalama+Std. Sapma	Değerler
Grup 1-A	4	18,549±1,118	$\chi^2=4,769$ $p=0,092$
Grup 2-A	4	19,375±1,727	
Grup 3-A	4	21,049±0,768	
Grup 1-B	4	14,733±2,813	$\chi^2=7,538$ $p=0,023$
Grup 2-B	4	17,753±1,217	
Grup 3-B	4	19,246±0,717	

*İstatistiksel Analizler Kruskal Wallis Testi ile yapıldı.

Deneklerin, yara alanları küçülme yüzdelerinin istatistiksel analizinde; dil dorsumunda yara oluşturulan gruplarının yara alanlarının küçülme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Çizelge 4.19). Yanak mukozasında yara oluşturulan grupların küçülme yüzdeleri arasında fark gözükmesine rağmen ileri aşama testinde gruplar arası fark olmadığı belirlendi (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.19. Grupların Yara Alanlarının Yüzde Küçülme Oranının İstatistiksel Analizi *

Grup	n	Ortalama+Std. Sapma	Değerler
Grup 1-A	4	-87,986±3,878 ^b	$f=15,521$ $p=0,001$
Grup 2-A	4	-90,245±3,290 ^b	
Grup 3-A	4	-99,311±1,377 ^a	
Grup 1-B	4	-67,174±13,501	$\chi^2=8,769$ $p=0,012$
Grup 2-B	4	-80,819±5,240	
Grup 3-B	4	-87,746±2,264	

*İstatistiksel Analizler Tek Yönlü Varyans Analizi ve Kruskal Wallis Testleri ile Yapıldı.

^{a,b} : Her bir değişken için aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder ($p<0,05$)

4.6. Deneklerin Kilo Takibinin Yapılması

Deneklerin kilo değişimlerinin istatistiksel analizinde dil dorsumunda yara oluşturulan gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı, yanak mukozasında yara oluşturulan gruplar arasında fark olmasına rağmen ileri aşama testinde gruplar arası fark olmadığı belirlendi (Çizelge 4.20.).

Çizelge 4.20. Deneklerin Kilo Farkları Arasında İstatistiksel Analiz*

Grup	n	Ortalama+Std. Sapma	Değerler
Grup 1-A	4	5,750±8,845	f=0,674 p=0,533
Grup 2-A	4	11,250±7,847	
Grup 3-A	4	15,000±15,663	
Grup 1-B	4	11,750±4,500	x ² =8,056 p=0,018
Grup 2-B	4	11,750±22,838	
Grup 3-B	4	-19,000±5,773	

*İstatistiksel Analizler Tek Yönlü Varyans Analizi ve Kruskal Wallis Testi ile Yapıldı.

5. TARTIŞMA

Ağız mukozasının herhangi bir yerine lokalize olan, mukoza epitelinin alt dokularına kadar uzanabilen, doku kayıpları ile karakterize lezyonlara oral ülser denir (Sonis ve Fey, 2002; Peterson ve ark., 2011). Oral ülserler için farmakolojik ve nonfarmakolojik birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır.

Oral ülser tedavisinde birçok yöntem olmasına rağmen etkinliğini ispatlamış bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Klinikte oral ülser tedavisinde kullanılan Sodyum Bikarbonat, ağızda yanma ve alkalin bir ortam oluşturarak bakterilerin çoğalmasına neden olduğundan dolayı (Çavuşoğlu, 2007), Klorheksidin Glukonat, ağız mukozasında yanmaya neden olması ve rahatsızlık hissi oluşturması nedeniyle önerilmemektedir. Benzidamin hidroklorid ve Povidon iyot, oral ülser semptomlarını azaltmada etkili olmasına rağmen, çocuklarda kullanımı uygun değildir (Redding, 2005; Volpato ve ark., 2007; Chang ve ark., 2007; Peterson ve ark., 2010; Worthington ve ark., 2011). Oral ülser tedavisinde uzun dönem topikal kortikosteroid kullanımı, dişlerin hasar görmesine sebep olmaktadır (Field ve Allan, 2003). Oral ülser tedavisinde etkinliğini ispatlayan düşük doz lazer uygulaması maliyetinin yüksek olması, ileri teknoloji ve özel eğitim gerektirmesinden dolayı tercih edilmemektedir (Can ve ark., 2008). Mukoza iyileşmesi ve hücre yenilenmesini artırmak için kullanılan, Prostoglandin E2, Sükralfat süspansiyonu, Hidroksipropil selüloz film, Amifostin gibi mukoza örtücüleri, geniş çaplı mukoza yüzeyini koruma etkinliklerinin olmayışından dolayı kullanımları kısıtlıdır (Can ve ark., 2008). Epitel proliferasyon kapasitesinin artırılması için kullanılan Granülosit koloni uyarıcı faktör ve Granülost makrofaj koloni uyarıcı faktör maliyetinin yüksek olması ve uzun süreli tedavide yan etkilere sahip olmasından dolayı tercih edilmemektedir (Stokman ve ark., 2006; Çubukçu ve ark., 2006; Çavuşoğlu, 2007; Raber-Durlacher ve ark., 2013).

Oral ülser tedavisinde kullanılan yöntemlerin maliyetlerinin yüksek olması, yan etkilerinin varlığı, hastaların daha fazla sentetik ilaç kullanmak istememeleri insanları doğal tedavilere yönlendirmektedir (Ohnishi ve Takeda, 2015).

Bu araştırma yapılan aktivite çalışmalarında, antimikrobiyal, analjezik, antilisteriyal, antibakteriyal, antifungal, antioksidan, antienflamatuar ve yara iyileştirici özellikleri ispatlanmış *Ononis spinosa* L. bitkisinin (Erdemgil ve ark., 2002; Şöhretoğlu, 2011; Ergene Öz, 2015) oral yaralar üzerindeki iyileştirici etkinliğinin belirlenmesi amacı ile gerçekleştirildi.

Ononis spinosa L. bitkisinin oral yaralar üzerindeki etkinliğinin ilk kez sınındığı bu çalışmada, dairesel eksizyon modelinde 5 mm'lik punch yardımı ile oluşturulan yaralar iyileşmeye bırakıldı. Yara alanları, epitelizasyon gelişmesinin değerlendirilmesi amacıyla dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflanarak makroskopik olarak incelendi. Image J programı yardımıyla yara alanlarındaki küçülme miktarı hesaplandı. Denekler deney süresince tartılarak oral yaralara uygulanan ekstrelerin beslenmeye olan etkisi araştırıldı. Deney sonunda alınan numuneler ile yara iyileşmesinin histopatolojik analizleri yapıldı.

Yara iyileşmesi kendiliğinden gerçekleşen fizyolojik bir süreçtir. Ancak oral yaralar enfeksiyon ve komplikasyonlara açık olması nedeniyle iyileşmeyi hızlandıracak etkenlere gereksinim duymaktadır. Özellikle kanser, beslenme yetersizliği, diyabet gibi durumlarda bu ihtiyaç daha da ön plana çıkmaktadır (Shukla ve ark., 1999). Bu çalışmada *Ononis spinosa* bitkisinden elde edilen ekstre ile yapılan ağız bakımının, oral mukozada enfeksiyon gelişmesini engellemesi, yara iyileşmesini hızlandırması ve oral yaralardan kaynaklanan ağrıyı azaltarak deneklerin beslenmesini olumlu etkileyeceği öngörülmüştür.

Araştırmada, 5 mm'lik punch yardımı ile dil dorsumunda yara oluşturulan grupların yara çaplarının deney sonundaki verilerinde; Grup 1-A'da %87,98, Grup 2-A'da %90,24 ve Grup 3-A'da %99,31 oranında kontraksiyon sağladığı belirlendi. Yanak mukozasında yara oluşturulan grupların yara çaplarının deney sonundaki verilerinde; Grup 1-B'de %67,13, Grup 2-B'de %80,81 ve Grup 3-B'de %87,74 oranlarında yara iyileşmesi sağladığı belirlendi. Tüm gruplarda deneyin son günü yara çapları belirgin derecede küçüldü. Bu durum oral mukoza hücrelerinin

proliferasyon hızlarının yüksek olması ve yaklaşık olarak 10-12 günlük bir sürede kendilerini tamamen yeniliyor olmalarından kaynaklanmaktadır (Yücetaş, 2005).

Gruplar arasında referans madde Klorheksidin Glukonat solüsyonunun kullanıldığı gruplarda iyileşmenin, *Ononis spinosa* ekstresi kullanılan gruplara göre daha yavaş olduğu, en kötü iyileşmenin ise kontrol grubunda gerçekleştiği görüldü. *Ononis spinosa*'nın ciltte oluşturulan yaralar üzerindeki etkilerinin incelediği önceki çalışmada *O. spinosa* köklerinden oluşturulan ekstrenin 12.günde yara alanının %60,10 oranında kontraksiyon sağladığı belirmiştir (Ergene Öz, 2015).

Oral mukozada oluşan yaralar, bazı küçük farklılıklar dışında, yara iyileşme sürecindeki temel ortak özellikleri taşımaktadır. Yara iyileşmesi oral mukozada deri dokusunda oluşturulan yaralara kıyasla daha hızlı gerçekleşir. Oral mukozada oluşan yaraların, deri yaralarından daha hızlı iyileşmesinde, oral mukoza hücrelerinin proliferasyon hızlarının yüksek olmasının yanı sıra, tükürük içinde var olan büyüme faktörlerinin de etkili olduğunu gösteren çalışma bulunmaktadır (Szpadarska ve ark., 2003). Literatürde oral mukoza yara iyileşme süreci ile deri yaralarının iyileşme süreçlerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Wong ve ark. (2009), domuzların oral mukoza ve derilerinde oluşturdukları yaraların iyileşme süreçlerini klinik ve histopatolojik değerlendirmeler eşliğinde kıyaslamış ve oral mukozada oluşturulan yara alanlarının iyileşme sürecinde daha az skar dokusu oluşturdukları belirtilmiştir. Araştırma sonuçları oral mukozada keratinize olan anatomik parçaların (diş eti, damak gibi) cerrahi yaralarının çok az skar oluşumu ile iyileştiğini göstermiştir. Chen ve ark. (2010) oral mukozada (Dilde) açılan yaralar ile ciltte açılan yaraların iyileşme süreçlerini kıyasladıklarında, ciltte oluşturulan yaraların iyileşme sürecinde oral mukozada oluşturulan yaralara kıyasla daha fazla proenflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-6) ürettiğini, fazla üretilen proinflamatuvar sitokinlerin ise yara iyileşme sürecinde kollajen sentezini inhibe ettiğini (Theoret, 2005) bu yüzden ciltteki yaraların oral mukozada oluşturulan yaralara göre daha geç iyileştiğini belirtmiştir. Ciltte ve oral mukozada yara iyileşme sürecini hızlandıran *Ononis spinosa* bitkisinin sahip olduğu antioksidan özelliğinin, yara iyileşme

sürecinde ortaya çıkan ROT moleküllerini inhibe ederek yara iyileşme sürecinin hızlanmasını sağlamaktadır (Çoban ve ark., 2003; Valyova ve ark., 2008).

Araştırma sonunda yara iyileşme süreçleri makroskopik ve histopatolojik olarak incelendi. Araştırmanın makroskopik bulgularına göre yanak mukozasında ve dil dorsumunda yara oluşturulan gruplar olarak anlamlı fark bulundu (Çizelge 4.4., Çizelge 4.7.). Her ne kadar araştırmada makroskopik analizler istatistiksel açıdan anlamlı çıksada, oral ülserlerin evrelendirilmesinde kullanılan bu yöntem subjektif bir yöntemdir. Bu yüzden %1'lik *Ononis Spinosa* ekstresinin yara iyileşme sürecindeki etkisinin değerlendirilmesinde, yara dokusundan alınan numuneler ile yapılan histopatolojik araştırmalar ayrı bir önem taşır. Histopatolojik analizlerde sonucun tekrarlanabilirliği ve kantite edilmesi oldukça zordur. Histopatolojik analizlerde de aynı doku numunesine bakan farklı patologlar farklı analizler yapabilir. Araştırmada, bu eksiklikleri bertaraf edebilmek için, doku numunelerinin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından, rastgele seçilerek ışık mikroskobu altında incelendi. Yapılan histopatolojik analizler, %1'lik *Ononis spinosa*'nın yara iyileştirici aktivitesinin hücresel ve yapısal düzeyde değerlendirilmesine katkı sağladı. Histopatolojik analizler yapılan makroskopik analizler ile paralel sonuçlar verdi. Her iki analiz sonucuna göre, *Ononis spinosa* ekstresi uygulanan gruplarda yara iyileşmesinin diğer gruplara kıyasla daha iyi olduğu belirlendi.

Yapılan aktivite çalışmalarında *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. Krusei* gibi pek çok patojene karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilen (Mahasneh ve El-Oqlah, 1999; Saltan Çitoğlu ve Altanlar, 2003) *Ononis spinosa* bitkisinden elde edilen ekstrenin uygulandığı gruplarda yapılan makroskopik ve histopatolojik incelemelerde bir enfeksiyon bulgusuna rastlanılmadı. Ergene Öz'ün (2015) çalışmasında *Ononis spinosa* ekstrelerinin antienflamatuar aktivitesini değerlendirmek için asetik asit nedenli kapiller permeabilite artışı incelenmiş ve *O. spinosa* ekstresinin 100 mg/kg dozda, asetik asit-nedenli kapiller permeabilite artışını %40,4 oranında inhibe ettiği belirtilmiştir.

Araştırma sonucu antienflamatuar etki gösteren *O.spinosa* ekstresinin yara iyileştirici aktivitesi ile tutarlı sonuçlar bulunmuştur (Ergene Öz, 2015).

Ononis spinosa'nın uygun doz aralığına dair literatürde kayıtlı bir çalışma bulunmamaktadır. *Ononis spinosa*'nın, günümüze kadar belirtilmiş bir doz miktarı olmadığı için, literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde Ergene Öz'ün (2015) yaptığı çalışmadaki doz baz alınarak %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi hazırlandı. Literatürde *Ononis spinosa*'nın kayıtlı bir yan etkisi yoktur. Bu çalışmada *Ononis spinosa*'nın gözlenebilen herhangi bir yan etkisi olmadı.

Beslenme yara iyileşme sürecini etkileyen sistemik faktörlerden biridir. Yetersiz beslenme yara iyileşmesini olumsuz etkileyen bir faktördür. Oral ülserlere sahip hastalar, ülserlerin neden olduğu ağrılardan dolayı yeteri kadar beslenemezler. Ülserin bulunduğu yer (Dil, yanak gibi) hastaların yeteri kadar beslenememesinde etkili faktörlerdendir. İyi beslenememe sorunda yara iyileşmesi için gerekli olan temel besinlerin alınamamasına neden olmaktadır. Yapılan aktivite çalışmaları *Ononis spinosa*'nın analjezik özellik gösterdiğini ispatlamıştır (Sever Yılmaz ve ark., 2006). *Ononis spinosa*'nın bu özelliğinin besin alınımını olumlu etkileyeceği düşünülerek deney hayvanları hergün tartıldı. Tüm gruplar kilo verirken yalnızca %1'lik *Ononis spinosa* ekstresi uygulanan Grup 3-B'de kilo artışının olduğu tesbit edildi (Çizelge 4.27., Çizelge 4.28.). Literatür taramalarında *Ononis spinosa* ekstresinin analjezik özelliği ile kilo değişimi arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışmaya rastlanılmadı.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan bu çalışma ile *Ononis spinosa* L.'den elde edilen %1'lik ekstrenin oral yaralar üzerindeki iyileştirici etkisi makroskopik ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre; %1'lik *Ononis spinosa* ekstresinin oral yaralar üzerinde iyileştirici etki gösterdiğini, iyileşme sürecinde karşılaşılan komplikasyonları (Enfeksiyon, yetersiz beslenme) azalttığını göstermiştir. Araştırma sonuçları, *O. spinosa leiosperma* köklerinin oral yaraların iyileştirilmesi amacıyla kullanılmasının bilimsel olarak doğru olduğunu kanıtlamıştır.

Araştırma süresince denekler hergün tartılarak uygulanan ekstrelerin beslenmeye olan etkisi araştırılmıştır. Elde edilen veriler, yanak mukozasında yara oluşturulan gruplarda, *Ononis spinosa* ekstresi uygulamasının beslenmeyi olumlu etkilediğini göstermiştir.

İlerleyen çalışmalarda, yara iyileştirici aktivitesi kanıtlanmış olan bu bitkiden standardize ekstre hazırlanmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda yapılacak yeni çalışmalar ile, ekstrenin gösterdiği aktivitenin mekanizmasının aydınlatılması çalışmalarının sürdürülmesi, yan etkilerinin araştırılması ve uygun doz aralığının belirlenmesi önem taşımaktadır.

ÖZET

Rat Oral Mukozasında *Ononis spinosa* L.'nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, oral ülser ve/veya oral ülsere bağlı gelişen komplikasyonları en aza indirerek, hastaların yaşam kalitesini artırmak, tedavi maliyetlerini azaltarak ülke ekonomisine katkı sağlamak amacı ile gerçekleştirildi. Çalışmanın temel hedefi yara iyileştirici olarak geleneksel tedavide kullanılan, antienflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip *Ononis spinosa* L. bitkisinin köklerinden elde edilen ekstre ile kullanımı kolay, yan etkisi bulunmayan, standart tedaviye alternatif, bitkisel kökenli bir ağız bakım solüsyonunu için ön çalışma oluşturmaktır.

Ağız yarası, oral mukozada sık karşılaşılan rahatsızlıklardan biridir. Ağız mukozasının herhangi bir yerine lokalize olan, mukoza epitelinin alt dokularına kadar uzanabilen doku kayıpları ile karakterize yaralara oral ülser denir. Oral ülser, hastaların yaşam kalitesini bozar, ileri derecede oral ülser acil servislere başvuru sayısını, destekleyici bakım gereksinimlerini, hastane masraflarını artırır. Özellikle oral ülseleri önleyecek veya insidansını azaltabilecek uygulamalar, tedavilerin ekonomik yükünü azaltmakta son derece önemli olacaktır. Oral ülselerin tedavisi için farmakolojik ve nonfarmakolojik seçenekler oldukça fazladır. Ancak pek çok yöntem ve ürün bulunmasına rağmen oral ülser tedavisinde henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Mevcut tedavilerin pahalı olması, yan etkilerinin çok olması, mikroorganizmaların antimikrobiyal olarak kullanılan ajanlara sürekli direnç kazanması insanları doğal tedaviye yönlendirmektedir.

Bu araştırma ile dünyanın pek çok yerinde ve Türkiye’de geleneksel tedavide kullanılan antioksidan ve antienflamatuar özellikleri laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda ispatlanan *O.spinosa*’nın oral yaralar üzerindeki etkinliği, Klorheksidin ile kıyaslanarak belirlendi. Mevcut literatür tarandığında, *O.spinosa*’nın oral yaralar üzerindeki etkinliğinin belirlenmeye çalışıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Araştırma, hayvan deneyi olarak planlandı. Çalışmada toplam 24 adet *Wistar Albino* cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar raslantısal olarak 8’er adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (Kontrol grubu), Grup 2 (Klorheksidin grubu) ve Grup 3 (%1’lik *Ononis spinosa* grubu)’de bulunan ratlara deneyin 0. günü 90mg/kg ketamin, 10 mg/kg xylazine anestezi intramüsküler olarak uygulandı. Anestezi sonrası ratların oral mukozasına 5 mm çaplı, 1 mm derinlikli standart biyopsi tekniği kullanılarak punch yardımı ile yara oluşturuldu. 10 gün boyunca, Grup 2 (Klorheksidin grubu)’ye 2x1 cc Klorheksidin ile Grup 3 (%1’lik *Ononis spinosa* grubu) 2x1 cc %1’lik *Ononis spinosa* L. ekstresi ile ağız bakımı uygulandı. Denekler deney süresince makroskopik olarak, deney sonunda histopatolojik olarak incelendi.

Çalışma sonunda elde edilen makroskopik ve histopatolojik bulgulara bakılarak %1’lik *Ononis spinosa* ekstresinin oral yaralar üzerinde iyileştirici etki gösterdiği, iyileşme sürecinde karşılaşılan komplikasyonları (Enfeksiyon, yetersiz beslenme) azalttığı tesbit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Klorheksidin, *Ononis spinosa*, Oral mukozit, Rat, Yara iyileşmesi

SUMMARY

Determination of the Effectiveness of *Ononis spinosa* L. on Wound Healing on Rat Oral Mucosa

Aim of this study was to reduce oral ulcers and/or associated complications, improve the life quality of patients, contribute to the country's economy by reducing the treatment costs and decrease the hospitalization period. The main goal of study was to make the basic study to produce an easy-to-use, non-side effect, vegetable origin, alternative oral care solution to standard therapy for wound healing by using the extract of *Ononis spinosa* L. roots, which has been used as an alternative medicine on healing sore and has anti-inflammatory and anti-oxidant effects.

Mouth sore is a common ailment of oral mucosa. If the lesion is localized and characterized as tissue a loss that extends to the tissue under mucosa epithelium, it is called an oral ulcer. Oral ulcer decrease the life quality of patients, severe oral ulcer increases rate of admission to emergency services, need for supportive care and hospital expenses. Applications that prevent or lower the incidence of oral ulcers may play an important role in decreasing the economic burden of the therapy. There are many pharmacological and non-pharmacological options for oral ulcer therapy. However, despite many applications and products, yet there is no consensus on ulcer therapy. Patients tend to try natural therapies as the current therapies are expensive and have many side effects, besides microorganisms gain resistance for the agents used.

Ononis spinosa is commonly used throughout the world, as well as in Turkey in traditional therapy and its anti-oxidant and anti-inflammatory properties had been proved in laboratory tests, besides it has positive effects on healing skin wounds. The context of this study includes investigation of the potential of *Ononis spinosa* L. roots on healing mouth sore and comparison of its healing properties with Chlorhexidine, which is used in standard therapy. There is no study in the literature on the healing effect of *O. spinosa* on oral wounds or comparison of its effects with the standard therapy agent Chlorhexidine to our knowledge.

This study was planned as an animal study. A total of 24 male *Wistar Albino* rats was be used. Rats were grouped randomly into 3 groups, each having 8 rats. Rats in Group 1 (Control group), Group 2 (Chlorhexidine group) and Group 3 (1% *Ononis spinosa* group) was received 90 mg/kg Ketamine, 10 mg/kg Xylazine anesthesia intramuscularly on day 0 of the experiment. Following the anesthesia, 5mm radius, 1 mm depth wounds was be made on the cheek mucosa of rats by using standard biopsy technique and punch. Group 1 (Control group) was control group. For 10 days, the indicated groups of rats was receive the following mouth care: Group 2 (Chlorhexidine group) 2x1 cc Chlorhexidine, Group 3 (1% *Ononis spinosa* group) 2X1 cc %0,5 *Ononis spinosa* L. extract. After the application macroscopic and histopathological analysis was be done on tissue samples obtained from local area.

At the end of this study, it was detected that %1 '*Ononis spinosa* extract accelerated the healing process in comparison to control and Chlorhexidine group according to the macroscopic and histopathologic results. It has been found that the extract reduces complications (Infection, malnutrition) encountered during the healing process.

Keywords: Clorheksidin, *Ononis spinosa*, Oral mucositis, Rat, Wound healing

KAYNAKLAR

ABDEL KADER MS (2001). Phenolic constituents of ononis vaginalis roots. *Planta Med*, 67(4):388-90.

ABU AL BASAL M (2001). The influence of some local medicinal plants extracts on skin wound healing activity: Evaluated by histological and ultrastructural studies. PhD. Thesis, University of Jordan, Amman, Jordan.

AGELET A, VALLES J (2003). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of pallars (Pyrenees, catalonia, iberian peninsula). Part II. New or very rare uses of previously known medicinal plants journal of ethnopharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 84 (2), 211-227.

AKTAŞ A, GIRAY B (2010). Diş hekimliğinde Klorheksidin: Özellikleri ve güncel kullanım alanları. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*, 16(1):51-8.

AL KHALIL A (1995). Survey of plants used in Jordanian traditional medicine. *International journal of pharmacognosy*, 33(4):317-323.

AL QUDAHA MA, AL GHOULA AM, TRAWENHB İN, AL JABERC HI, AL SHBOULD TA, ZARGAE MHA, ABU ORABI ST (2014). Antioxidant activity and chemical composition of essential oils from Jordanian Ononis Natrix l. And Ononis Sicula guss. *Journal of Biologically Active Products From Nature*, 4(1):52-61.

ALTANLAR N, ÇİTOĞLU GS, SEVER YILMAZ B (2006). Antilisterial activity of some plants used in folk medicine. *Pharmaceutical Biology*, 44(2):91-94.

ALVAREZ OM, PATRICIA MM, RICHARD V, WILLIAM H (1983). The healing superficial skin wounds is stimulated by external electrical current. *J Invest Dermatol*, 81:144-51.

ARNOLD M, BARBUL A (2006). Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 117(7):42-58.

ARSLAN MK (2003). Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. Editor: Kurt N. 1.Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri,p:9-33.

ATAOĞLU T, GÜRSEL M (1999), Periodontoloji, 3. Baskı, Konya: Damla ofset al, p:49-156.

AZİZLERLİ G, KÖSE AA, SARICA R, GÜL A, TUTKUN İT, KULAÇ M, TUNÇ R, URGANCIOĞLU, M, DISÇI R (2003). Prevalence of behçet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol Oct*, 42(10):803-6.

BAGCHI D, BAGCHI M, STOHS SJ (2000). Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: Importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, 148(2-3):187-97.

BANG D, LEE JH, LEE ES (2001). Epidemiologic and clinical survey of Behcet's disease in Korea the first multicenter study. *JKorean Med Sci*, 16(5): 615-18.

BARTON DHR, OVERTON KH (1955). Triterpenoids. Part XX. The constitution and stereochemistry of a novel tetracyclic triterpenoid. *Journal Of The Chemical Society*, p:2639-2652.

BAYIR H (2005). Reactive oxygen species. *Crit Care Med*, 33:498-501.

BAYTOP T (1999). *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün*. İlaveli 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, p: 251.

BENEDEC D, VLASE L, ONIGA I, TOIU A, TAMAS M, TIPERCIUC B (2012). Isoflavonoids from *Glycyrrhiza* sp. and *Ononis spinosa*. *Farmacia*, 60(5): 615-620.

BLASCHEK W, HANSEL R, KELLER K, REICHLING J, RIMPLER SCHNEIDER G (1998). Hagers Handbuch Der Pharmazeutischen Praxis, *Springer Publ*, p:526-530.

BLIJLEVENS NM, DONNELLY JP, DE PAUW BE (2000). Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*, 25: 1269-1278.

BLOOM W, FAWCETT DW (1968). *A Textbook of Histology*. 9.Baskı. Philadelphia: W.B Saunders Company, p:1899-1972.

BLUMENTHAL M (ed.) (1998). The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, Texas: American Botanical Council.

BOGENRIEDERT,ROGLER G,VOGT T,LANDTHALER M,STOLZ W (2003). Orofacial Granulomatosis As The Initial Presentation Of Crohn's Disease In An Adolescent, *Dermatology*, 206(3):273-8.

BROUGHTON G, JANIS JE, ATTINGER CE (2006). The Basic Science of Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*, 117:12-34.

BROWN KL, PHILLIPS TJ (2010). Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol*, 28(4):432-9.

BRUCE AJ, ROGERS RS (2003). Acute Oral Ulcers. *Dermatol Clin*, 21:1-15.

BRUCE AJ, TUSHAR M, DABADE S, NICOLE MD, BURKEMPER M (2015). Diagnosing oral ulcers'',American academy of physician assistants. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 28(2):1-10.

BRUCEAJ, ROGERSRS (2004). Oral manifestations of sexually transmitted diseases, *Clin Dermatol*, 22(6):520-7.

CABALLERO RA, TORRES LD, ROBLES GM, PACHO'NIJ, GONZALEZ PD, GUTIERREZ PEREZ JL (2012). Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *The international journal of oral and maxillofacial surgery*, 41: 225-238.

CAKILCIOGLU U, TURKOGLU I (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in sivrice (Elazığ-Turkey). *J Ethnopharmacol*, 28:132(1):165-75.

CAN G, ENÇ N, AKAYA S (2008). Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi Konsensus'07, ed. İstanbul, Mavi İletişim Danışmanlık A.Ş. MedikalYayıncılık.

ÇAVUŞOĞLU H (2007). Oral Mukozit Yönetiminde Kanıta Dayalı Hemşirelik. *Türkiye Klinikleri Journal Of Medical Science*, 27: 398-406.

CHANG AM, MOLASSIOTIS A, CHAN CWH, LEE IYM (2007). Nursing management of oral mucositis in cancer patients. *Hong Kong Med J*, 13: 20-23.

CHATTOPADHYAY A, CHATTERJEE S (2007). Risk Indicators For Recurrent Aphthous Ulcers Among Adults In The Us. *Community Dent Oral Epidemiol*, 35: 152-159.

CHEN L, ARBIEVA ZH, GUO S, MARUCHA PT, MUSTOE TA, DIPIETRO LA (2010). Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa. *BMC Genomics*, 12:11:471.

CHEN P, LINGEN M, SONIS ST, WALSH REITZ MM, TOBACK FG (2011). Role of Amp-18 in oral mucositis. *Oral Oncol*, 47:831-839.

CHENG KKF, GOGGINS WB, LEE VWS, THOMPSONDR (2008). Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. *Oral Oncology*, 200844(11):1019-25.

CIHAN YB, DENİZ K (2014). The effects of Royal Jelly against radiation-induced acute oral mucositis, *UHOD Number*, 1(24):36-41.

ÇITLAK K, KAPUCU S (2015). Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: Kanıta dayalı uygulamalar, *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, p:70-77.

ÇITOĞLU GS, ALTANLAR N (2003). Geleneksel tedavide kullanılan bazı bitkilerin antimikrobiyal aktivitesi, *Ankara Ecz. Fak. Derg*, 32(3):159-163.

CLARK RAF (1993). Mechanisms of cutaneous wound repair. *Journal of dermatologic surgery and oncology*, p:473-86.

ÇOBAN T, SALTAN ÇITOĞLU G, SEVER B, CAN M (2003). Antioxidant activities of plants used in traditional medicine in Turkey. *Pharm Biol*, 41:608-613.

CROCKETT SL, WENZIG EM, KUNERT O, BAUER R (2008). Anti inflammatory phloroglucinol derivatives from Hypericum Empetrifolium. *Phytochemistry Letters*, 1:37–43.

ÇUBUKÇU Ç, BAYTAN B, GÜNEŞ A (2006). Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi: Güncel Yaklaşımlar, *Güncel Pediatri*, 2: 52-5.

DANNHARDT G, SCHNEIDER G, SCHWELL B (1992). Identification and 5-lipoxygenase inhibiting potency of medicarpin isolated from roots of Ononis spinosa L. *Pharm Pharmacol Lett*, 2:161-162.

DARUHÁZI AE, SZARKA S, HÉTHELYI E, SIMÁNDI B, GYURJÁN I, LÁSZLÓ M, SZŐKE E, LEMBERKOVICS E (2008). Gc-MS Identification and Gc-Fid Quantitation of Terpenoids in Ononis Spinosa Radix. *Chromatographia*, 68:71-76.

DAVATCHI F, SHAHRAM F, KUMAR A, CHENG YK, CHEONG CT, BENDRUPS A (2004). Comparative analysis of Behçet's disease in aplar region. *Aplar J Rheumatol*, 7: 38-43.

DAVIS PH (1970). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*. Edinburgh: Edinburgh University Press. 3.Baskı, p:328-369.

DEĞİM Z, CELEBI N, SAYAN H, BABÜL A, ERDOĞAN D, TAKE G (2002). An investigation on skin wound healing in mice with a taurine chitosan gel formulation. *Amino Acids*, 22(2):187-98.

DELLINGERTM, LIVINGSTONHM (1998). Aspirin Burn Of The Oral Cavity, *Ann Pharmacother*, 32(10):1107.

DERVİŞ E, DERVİŞ E (2009). Oral ülserler. Klinik gelişim dermatoloji özel sayısı, 22: 2, 24-28.

DEVI RS, NARAYAN S, VANI G, DEVI CSS (2007). Gastroprotective effect of Terminalia arjunabark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chemico Biological Interactions*, 167:71–83.

DIEGELMANN RF, EVANS MC (2004). Wound healing: an overview of acute fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*, 9:283-9.

DODD MJ, LARSON PJ, DIBBLE SL, MIASKOWSKI C, GREENSPAN D, MACPHAIL L, HAUCK WW, PAUL SM, IGNOFFO R, SHIBA G (1996). Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*, 23:921-7.

DOĞAN YG, FENTOĞLU Ö, KIRZIOĞLU FY (2010). Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(2):133-41.

DORSETT MARTIN WA (2004). Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair Regen*, 12:591-9.

DRAIZE JH (1959). Dermal Toxicity. Appraisal of The Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics. The Assoc. of Food and Drug Officials of the United States. Texas State Dept. of Health, Austin, TX, p:46.

EILERS J, MILLION A (2011). Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars In Oncology Nursing*, 27: 1-16.

ENGİN A (2000). Genel Cerrahi; Tanı ve Tedavi İlkeleri. Ankara, Atlas Kitapçılık, p:131-44.

EPSTEIN JB, THARIAT J, BENSADOUN RJ, BARASCH A, MURPHY BA, KOLNICK L, POPPLEWELL L, MAGHAMI E (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *Cancer journal for clinicians*, 62: 400-422.

ERDEM C (1996). Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi. Çelebi Cr. (Ed.) Ankara: Tdd Yayınları, 1-44.

ERDEMGİL FZ, KURKCUOĞLU M, BASER KHC (2002). Composition of the essential oil of *Ononis viscosa* subsp. *breviflora*. *Chem. Nat Compd*, 38(6): 565-567.

EREN M, AKYÜZ C, YALÇIN B, VARAN A, KUTLUK T, BÜYÜKPAMUKÇU M (2007). Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilişkili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün ağız bakımındaki yeri. *International Journal Of Hematology And Oncology*, 2: 70-77.

ERGENE ÖZ B (2015). Türkiye'de yetişen bazı *Ononis* L. Türlerinin taşıdığı yara iyileştirici ve antienflamatuvar etkili bileşiklerin araştırılması. Ankara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Farmakognozi Anabilim Dalı), Yayınlanmış Doktora Tezi. Ankara.

ESCOPE Monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. (2003). 2. Baskı. New York: Thieme

FARRINGTON M, CULLEN L, DAWSON C (2010). Assessment of oral mucositis in adult and pediatric oncology patients: an evidence-based approach. *Oral head neck nursing*, 28: 8-15.

FETİL E (2007). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler. *T Klin J Int Med Sci*, 3(48):13-7.

FIELD EA, ALLAN RB (2003). Review article: oral ulcerational etiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Review. *Aliment Pharmacol Ther*, 18(10): 949-962.

FUJISE Y, TODA T, ITÔ S (1965). Isolation of trifolirhizin from *Ononis spinosa* L. *Chem Pharm Bull*, 13(1):93-5.

GARTNER LP, HIATT JL (2001) Color Textbook of Histology. 2. Baskı. Philadelphia: W.B Saunders Company.

GENÇGE, ÖZHATAY N (2006). An ethnobotanical study in Çatalca (European part of İstanbul) II. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(2): 73-89.

GIRLICH C, BOGENRIEDER T, PALITZSCH KD, SCHÖLMERICH J (2002). Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 14(8):873-6.

GÖKALP ÖZKORKMAZ E, ÖZAY Y (2009). Yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Derleme Dergisi*, 2(2): 63-67.

GOTTRUP F, AGREN MS, KARLSMARK T (2000). Models for use in wound healing research: A survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue. *Wound Repair Regen*, 8:83-96.

GRUENWALD J, BRENDLER T, JAENICKE C (2004). Herbal Medicines. 3. Baskı. Thomson Pdr, Montvale, 762-763.

GUO S, DIPIETRO LA (2010). Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 89(3):219-29.

GURTNER GC, WERNER S, BARRANDON Y, LONGAKER MT (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453 (7193): 314-21.

HABERAL M (1976). Yanık tedavisinde topikal kemoterapinin rolü ve kemoterapötik ajanlar. *Ankara:Yanık Sempozyumu*, p:187-224.

HARRIS DJ, EILERS J, HARRIMAN A, CASHAVELLY BJ, MAXWELL C (2008). Putting evidence into practice®: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clinical Journal Of Oncology Nursing*, 12: 41-152.

HÁZNAGY A, TÓTH G, TAMÁS J (1978). Über Die Inhaltsstoffe Des Wäßrigen Extraktes Von Ononis Spinosa L. *Arch Pharm (Weinheim)*, 311:318-323.

HILP K, KATING H, SCHADEN G (1974). Inhaltsstoffe aus Ononis spinosa L. *Arch Pharmaz*, 308 (75):429-433.

Horowitz R, Aierstuck S, Williams Ea, Melby B (2010). Herpes simplex virus infection in a university health population: clinical manifestations, epidemiology, and implications. *J Am Coll Health*, 59(2):69-74.

HUDAIB M, MOHAMMAD M, BUSTANJI Y, TAYYEM R, YOUSEF M, ABUIRJEIE M, ABURJAI T (2008). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area. *J Ethnopharmacol*, 120: 63-71.

HUNT T, HOPF H (1996). Nutrition in Wound Healing. Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient. J. Fischer (Ed.) Boston: Little Brown, p: 423–42.

HUPP JR, ELLIS E, TUCKER MR (2008). Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 5.Baskı. St.Louis Mosby Elsevier.

JARETZKY R (1940). Entgegnung zu vorstehenden ausfuhrungen vollmers "uber die diuretische wirkung der radix ononidis und der herba equiseti". *Arch Pharm (Weinheim)*, 278:44-47.

JARIĆ S, POPOVIĆ Z, MACUKANOVIĆ-JOCIĆ M, DJURDJEVIĆ L, MIJATOVIĆ M, KARADZIĆ B, MITROVIĆ M, PAVLOVIĆ PJ (2007). An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from kopaonik mountain (central serbia). *Ethnopharmacol.* 111(1):160-75.

JONES V, GREY J.E, HARDING KG (2006). Wound dressings. *BMJ Journal*, 332:777-80.

JURGE S, KUFFER R, SCULLY C, PORTER SR (2006). Recurrentaphthous Stomatitis. *Oral Dis*, 12, 1-21.

KARADENİZ AN (2000). Baş Boyun ve Tiroid Kanseri. Klinik onkoloji. İstanbul: İstanbul Tunç Matbaası, 161-200.

KARAGÖZ Y (2015). Spss 21.1 Uygulamalı Biyoistatistik, 2.Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık.

KARAGÖZOĞLU S, ULUSOY FM (2005). Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Journal Of Clinical Nursing*, 14(6):754-65.

KARASU A, BAKIR B (2008). Yara ve yara iyileşmesi. *Vet Cerr Derg*, 14(1):36-43.

KARUKONDA SR, FLYNN TC, BOH EE, MCBURNEY EI, RUSSO GG, MILLIKAN LE (2000). The Effects of Drugs on Wound Healing: Part 1. *Int J Dermatol*, 39(4):250-7.

KHALIL EA, AFIFI FU, AL-HUSSAINI M (2007). Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic using mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 109:104–112.

KHALLOUKI F, CHAFIQUE Y, RACHID S, BESSIERE JM (2002). Chemical composition of the essential oil of *Ononis natrix* L. Fabaceae. *Journal of Essential Oil Research*, 14(6): 431-432.

KHANAL B, BALIGA M, UPPAL N (2010). Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: *An Intervention Study*, 39(12):1181-5.

KILIÇ SŞ, DEMIRBAĞ T (2005). Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri*, 4: 107-111.

KIRMIZIGÜL S, GÖREN N, YANG SW, CORDELL GA, BOZOK-JOHANSSON C. (1997), Spinonin, A Novel Glycoside From *Ononis Spinosa* Subsp. *Leiosperma*. *J Nat Prod*, 60 (4):378–8.

KLEJDUS B, VACEK J, LOJKOVÁ L, BENESOVÁ L, KUBÁN V (2008). Ultrahigh pressure liquid chromatography of isoflavones and phenolic acids on different stationary phases. *J Chromatogr A*, 1195:52-59.

KNOX JJ, PUODZIUNAS AL, FELD R (2000). Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. Prevention and Management. *Drugs Aging*, 17:257-67.

KÖSTER J, STRACK D, BARZ W (1983). High performance liquid chromatographic separation of isoflavones and structural elucidation of isoflavone 7-o-glucoside 6. *Planta Medica*, 48(7):131-135.

KOT S (1991). Kronik ülser tedavisi. Deri ve zührevi hastalıklarda yenilikler sempozyumu. Ankara, p: 4-11.

KRSTIĆ RV (1991). Human Microscopic Anatomy. 1.Baskı. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag.

KULTUR S (2007). Medicinal Plants Used in Kırklareli Province (Turkey). *J. Ethnopharmacol*, 111: 341–364.

KUMAR B, VIJAYAKUMAR M, GOVINDARAJAN R, PUSHPANGADAN P (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing: Exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114: 103–113.

KUMAR V, COTRAN R, ROBBINS S (2000). Temel Patoloji. 6. Baskı, İstanbul: Nobel-Yüce.

KUMARA SWAMY HM, KRISHNA V, SHANKARMURTHY K, ABDUL RAHIMAN B, MANKANI KL, MAHADEVAN KM, HARISH BG, RAJA NAIKA H (2007). Wound healing activity of embelin isolated from the ethanol extract of leaves of *Embelia ribes* Burm. *Journal of Ethnopharmacology*, 109: 529–534.

KWONG KK (2004). Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? *Cancer Nurs*, 27:183-205.

LALLA RV, SONIS ST, PETERSON DE (2008). Management of oral mucositis in patients with cancer, *Dental Clinics of North America*, 52(1):61-77.

LEHMAN JS, ROGERS RS (2016) Acute oral ulcers, *Clinics i Dermatology*, 34(4):470-474.

LEPORATTI ML, IVANCHEVAS (2003). Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *J Ethnopharmacol*, 87(2-3):123-42.

LI J, CHEN J, KIRSNER R (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*, 25(1):9-18.

MACKAY D, MILLER AL (2003). Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*, 8(4):359-77.

MAENTHAISONG R, CHAIYAKUNAPRUK N, NIRUNTRAPORN S, KONGKAEW C (2007). The efficacy of Aloe Vera used for burn wound healing: A systematic review. *Burns*, 3:713–718.

MAHASNEH AM, EL OQLAH AA (1999). Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan. *J Ethnopharmacol*, 64: 271–276.

MAMEDOV N, GARDNER Z, CRAKER LE (2005). Medicinal plants used in Russia and Central Asia for the treatment of selected skin conditions. *J Herbs Spices Med Plants* 11(1): 191-222.

MENKOVIĆ N, SAVIKIN K, TASIĆ S, ZDUNIĆ G, STESEVIĆ D, MILOSAVLJEVIĆ S, VINCEK D (2010). Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in prokletije mountains (Montenegro). *J Ethnopharmacol*, 7;133(1):97-107.

MILLER M, KEARNEY N (2001). Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs*, 24:241-54.

MURPHY BA (2007). Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *Journal of support oncology*, 5: 13-21.

MYOKENY, SUGATA T, KYO TI, FUJIHARA M (1996). Pathological Features Of Invasive Oral Aspergillosis In Patients With Hematologic Malignancies. *J Oral Maxillofac Surg*, 54(3):263-70.

NISCOLA P, ARCURI E, GIOVANNINI M, SCARAMUCCI L, ROMANI C, PALOMBI F (2004). Pain Syndromes In Haematological Malignancies: An Overview. *Hematol J*, 5: 293-303.

NONZEE NJ, DANDADE NA, PATEL U, MARKOSSIAN T, AGULNIK M, ARGIRIS A, PATEL JD, KERN RC, MUNSHI HG, CALHOUN EA, BENNETT CL (2008). Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis: results from a northwestern university costs of cancer program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a veterans administration hospital, Oral Comprehensive Cancer Care Center. *Cancer*, 15(113): 1446-1452.

NURSAL TZ, BAYKAL A, HAMALOĞLU E (1999). Yaşlılarda Yara İyileşmesi: Fark Var mı?. *Geriatri*, 2(1):29-32.

O'BRIEN SN, BLIJLEVEN NM, MAHFOUZ TH, ANAİSSİE EJ (2003). Infections In Patients With Hematological Cancer: Recent Developments. *American Society of Hematology Education Program*, 438-72.

ÖCAL K (2009). Yara İyileşmesi ve Yara Bakımı.

OHNISHIS, TAKEDAH (2015). Herbal medicines for the treatment of cancer chemotherapy induced side effects. *Front Pharmacol*, 10;6:14.

ORHUN H (2003). Yara tarifi, yaralanma tipleri ve travmatik yaraların tedavisi. Ed: Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, p:34-46.

ÖZBALKAN Z, BILGEN FA (2006). Behcet hastalığı. *Hacettepe tıp dergisi*, 37:14-20

ÖZBAYRAK T (1990). Dişhekimliği Cerrahisi. İstanbul: Renk İş Ofset, p:13.

OZGEN U, IKBAL M, HACİMUFTUOĞLU A, HOUGHTON PJ, GOCER F, DOĞAN H, COSKUN M (2006). Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots *Journal of Ethnopharmacology*, 104 (6): 100–103.

PAPAS AS, CLARK RE, MARTUSCELLI G, O'LOUGHLIN, JOHANSEN E, MILLER KB (2003). Post-Transplant Complications: A Prospective, Randomized Trial for The Prevention of Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Bone marrow Transplantation*, 31:705-712.

PAULI GF (2000). Comprehensive spectroscopic investigation of alpha-onocerin. *Planta Me*, 66(3):299-302.

PEREZ R, DAVIS SC (2008). Relevance of animal models for wound healing. *Wounds*, p:169-76.

PETERSON DE, BENSADOUN RJ, ROILA F (2010). Management of oral and gastrointestinal mucositis: Esmo clinical practice guidelines. *Annals of oncology*, 21: 261-265.

PETERSON DE, BENSADOUN RJ, ROILA F (2011). Management of oral and gastrointestinal mucositis: Esmo clinical practice guidelines. *Annals Of Oncology*, 22: 78-84.

PETERSON LJ, ELLIS E, HUPP JR, TUCKER MR (1998). Contemporary oral and maxillofacial surgery. St.Louis: The C.V. Mosby Company.

PICO JL, GARAVITO AA, NACCACHE P (1998). Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist*, 3: 446-451.

PIETTA P, CALATRONI A, ZIO C (1983). High-performance liquid chromatographic analysis of flavonoids from *Ononis spinosa* L. *J Chromatogr A*, 280 (C)172–5.

POPA E, PAUNA M, STRATUL SI, IONITA S (2008). Cancertherapy induced oral mucositis. A review of epidemiology, patophysiology, and treatment. *Temporomandibular Joint*, 58: 104-107.

PORTER SR, LEO IC (2005). Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment. Pharmacol Ther*, 21: 295-306.

RABER-DURLACHER JE, ELAD S, BARASCH A (2010). Oral Mucositis. *Oral Oncol*. 46:452–456.

RAMOS ML, GRAGNANI A, FERREIRA LM (2008). Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring?. *J Burn Care Res*, 29:363-8.

REDDING SW (2005). Cancer therapy-related oral mucositis. *Journal of Dental Education*, 69: 919-929.

RODRIGUEZ-CABALLERO A, TORRES-LD, ROBLES-GM, PACHON-IJ, GONZALEZ-PD, GUTIERREZ-PEREZ JL (2012). Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *The international journal of oral and maxillofacial surgery*, 41: 225-238.

ROWAN D, MILLAR WT, ALEXANDER S (1972). An investigation of bladder-urethral function by pressure flow studies. *Biomed Eng*, 7(7):304-8.

SASSI AB, HARZALLAH SKHIRI F, AOUNI M (2007). Investigation of some medicinal plants from tunisia for antimicrobial activities, *Pharmaceutical Biology*, 45:421-428.

SCARDINA GA, CARINI F, NOTO F, MESSINA P (2013). Microcirculation in the healing of surgical wounds in the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42(1):31-5.

SCULLY C, BAGAN JV (2004). Adverse drug reactions in the orofacial region, *Crit Rev Oral Biol Med*, 15(4):221-39.

SCULLY C, GORSKY M, NUR FL (2002). Aphthous ulcerations. *Dermatologic Therapy*, 15:185-205.

SCULLY C, SONIS S, DIZ P (2006). Mucosal diseases series: oral mucositis *Oral Diseases*, 12: 229-241.

ŞENOL M (1995). Yara İyileşmesi. *T Klin Dermatol*, 5:49-53.

SEVER YILMAZ B, ÖZBEK H, ÇITOĞLU GS, UĞRAŞ S, BAYRAM İ, ERDOĞAN E (2006). Analgesic and hepatoprotective effects of *Ononis spinosa* L, *Phytotherapy Research*, 20(6): 500-503.

SHAKER KH, DOCKENDORFF SK, BERNHARDT M, SEIFERT K (2004). A new triterpenoid saponin from *Ononis spinosa* and two new flavonoid glycosides from *Ononis vaginalis*. *Z Naturforsch*, 59:124-128.

SHETTY V, BERTOLAMI CN (2004). Wound healing. Editör: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2. Baskı. London: BC Decker Inc, p:3-15.

SHIP II (1972). Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 33: 400-406.

SHIP II, MORRIS AL, SUROCHER RT, BURKET L (1961). Recurrent aphthous ulceration in a professional school student population. I.v. twelve month study of natural disease patterns. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 14: 30-39.

SHIP JA, CHAVEZ EM, DOERR PA, HENSON BS, SARMADI M (2000). Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence*, 31(2), 95-112.

SHUKLA A, RASİK AM, JAİN GK, SHANKAR R, KULSHRESTHA DK, DHAWAN BN (1999). In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*, *J Ethnopharmacol*, 65:1-11.

SHULMAN JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in usa children and youths. *J Oral Pathol Med*, 33: 558-566.

ŞÖHRETOĞLU D (2011). *Ononis spinosa* Kayışkiran, FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler, Editör: Demirezer, Ö. Ankara: NM Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, p:451-460.

SONG JJ, TWUMASI-AP, SALCIDO R (2012). Topical honey application to reduce radiation-induced oral mucositis. A therapy too sweet to ignore? *The journal of evidence-based dental practice*, 12: 203-205.

SONIS ST (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, 4: 277-284.

SONIS ST (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *Journal of support oncology*, 5: 3-11.

SONIS ST, ELTING LS, KEEFE D, PETERSON DE, SCHUBERT M, HAUER-JENSEN M (2004). Mucositis study section of the multinational association for supportive care in cancer; international society for oral oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 100: 1995-2025.

SONIS ST, FEY EG (2002). Oral Complications Of Cancer Therapy. *Oncology*, 16:680-686

SONIS ST. MUCOSITIS (2009). The Impact, Biology and Therapeutic Opportunities of Oral Mucositis. *Oral Oncology*, 45: 1015–1020.

SOURI E, AMIN G, DEHMOBED SHARIFABADI A, NAZIFI A, FARSAM H (2004). Antioxidative Activity of Sixty Plants From Iran. *Iranian J Pharm Res*, 3:55-59

SPIELBERGER R (2004). Palifermin For Oral Mucositis After Intensive Therapy For Hematologic Cancers. *The New England Journal Of Medicine*, 351:2590-2598.

STERN HS (1989). Silver sulphadiazine and the healing of partial thickness burns: A prospective clinical trial. *Br J Plast Surg*, 42(5):581-5.

STIFF PJ, EMMANOULIDES C, BENSINGER WI, GENTILE T, BLAZAR B, SHEA TC, LU J, ISITT J, CESANO A, SPIELBERGER R (2006). Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *Journal Of Clinical Oncology*, 24: 5186-519.

STOKMAN MA, SPIJKERVET FK, BOEZEN HM, SCHOUTEN JP, ROODENBURG JL, DE VRIES EG (2006). Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*, 85(8):690-700.

SUMITRA M, MANIKANDAN P, SUGUNA L (2005). Efficacy of Butea monosperma on dermal wound healing in rats. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37:566-573.

SÜNTAR İ, BALDEMİR A, COŞKUN M , KELEŞ H, KÜPELİ AKKOL E (2011). Wound healing acceleration effect of endemic Ononis species growing in Turkey. *J. Ethnopharmacol*, 135: 63-70.

SZPADERSKA AM, ZUCKERMAN JD, DIPIETRO LA (2003). Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res*, 82(8):621-6.

TAKUMA D, GUANGCHEN S, YOKOTA J, HAMADA A, ONOGAWA M, YOSHIOKA S, KUSUNOSE M, MIYAMURA M, KYOTANI S, NISHIOKA S (2008). Effect of Eriobotrya japonica Seed Extract on 5-Fluorouracil-Induced Mucositis in Hamsters. *Biol Pharm Bull*, 31(2), 250-254.

TEN CATE AR (1998). Oral Histology: Development, Structure, and Function. 5th ed. St. Louis: Mosby.

THEORET CL (2005). The pathophysiology of wound repair. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 21(1):1-13.

TOKLU AS (2015). Diyabetik ayak yaralarında ölçme, değerlendirme, sınıflama. *TOTBİD Dergisi*, 14:355-362.

TOSCANO N, HOLTZCLAW D, HARGİTAİ IA, SHUMAKER N, RİCHARDSON H, NAYLOR G, MARX R (2009). Oral implications of cancer chemotherapy. *The journal of implant & advanced clinical dentistry*, 1: 51-67.

TÜRKER M, YÜCETAŞ Ş (1999). Ağız dış çene hastalıkları ve cerrahisi. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti.

TÜZÜN Y, YURDAKUL S, CEM MM (1996). Epidemiology Of Behcet's Syndrome İn Turkey. *Int J Dermatol*, 35(9): 618-20.

UĞULU İ, BAŞLAR S, YÖREK N, DOĞAN Y (2009). The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around İzmir province, Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(5):345-367.

VALYOVA M, HADJIMITOVA V, STOYANOV S, GANEVA Y, TRAYKOV T, PETKOV I (2008). Radical scavenger and antioksidant activities of extracts and fractions from Bulgarian *Ononis spinosa* L. and GC-MS analysis of ethanol extract. *The Internet Journal of Alternative Medicine*, 7(2).

VOLPATO LE, SILVA TC, OLIVEIRA TM, SAKAI VT, MACHADO MA (2007). Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73: 562-568.

WEIN RO, WEBER RS (2007). Oral Kavitenin Malign Tümörleri. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 2.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, p:1583-86.

WEISS RF (1988). Herbal medicine: translated from the sixth german edition of lehrbuch der phytotherapie. Beaconsfield Publishers Ltd, Beaconsfield, England, p:239-240.

WICHTL M (2004). Herbal drugs and phytopharmaceuticals: A handbook for practice on a scientific basis. 3.Baskı. Stuttgart (D): Medpharm Gmbh Scientific Publishers.

WILLIAMSON D, HARDING K (2004). Wound Healing. *Medicine*, 32:4-7.

WOHLSCHLAEGER A (2004). Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs*. 21(5):281-7.

WONG JW, GALLANT-BEHM C, WIEBE C, MAK K, HART DA, LARJAVA H, HÄKKINEN L (2009). Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: Evidence from the red Duroc pig model and humans, *Wound Repair Regen*, 17(5):717-29.

WORTHINGTON HV, CLARKSON JE, BRYAN G (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane database of systematic reviews*, 978-983.

WREN RC, WILLIAMSON EM, EVANS FJ (1988). Potter's new cyclopaedia of botanical drugs and preparations. Saffron Walden The C.W. Daniel Company Limited, p:234.

YEOH ELLERTON S, STACEY MC (2003). Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol*, 121:918-25.

YÜCETAŞ Ş (2005). Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, p:143.

ZELICKSON BD, ROGERS RS (1987). Oral Drug Reactions. *Dermatol Clin*, 5(4):695-708.

ZOUBOULIS CC. Epidemiology Of Adamantiades Behçet's Disease (1999), *Ann Med Interne*. 150:488-98.





T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 21/09/2016
TOPLANTI NO : 2016-18
DOSYA NO : 2016-115
KARAR NO : 2016-18-161

Yürüttüğü Ankara Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü öğretim üyelerinden Doç.Dr.Ayten Demir'in yaptığı, araştırmacı olarak Prof.Dr.Nuray Yazıhan, Prof.Dr.Hayriye Gülçin Saltan, Yrd.Doç.Dr. Deniz Billur, Arş.Gör.Burçin Ergene Öz, Arş.Gör.Mustafa Durmaz ve Aslı Coşgun'un katıldığı "Rat Oral Mukozasında *Ononis spinosa* L.'nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş olup, söz konusu çalışmanın Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Sığır
Hayvan Sayısı : 100
Geçerlilik Süresi : 01/11/2016-01/11/2017

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof.Dr.M.Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof.Dr.Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof.Dr.Fatin CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof.Dr.Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünler Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	K	
Prof.Dr.Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Yrd.Doç.Dr.Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	

Adres: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan/ANKARA Telefon : 0 (312) 212 60 40 / 2101 Faks : 0 (312) 212 60 49



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ SÜREKLİ EĞİTİM MERKEZİ

ANKÜSEM

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

ASLI COŞGUN

Ankara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi (ANKÜSEM) ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu işbirliği çerçevesinde 28 Eylül - 07 Ekim 2015 tarihleri arasında düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak sertifika almaya hak kazanmıştır.

Erkan İbiş

Prof. Dr. Erkan İbiş
Rektör

Prof. Dr. Oğuz Sarımeçmetoğlu

Prof. Dr. Oğuz SARI MEHMETOĞLU

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Eğitim Programının Kategorisi ve Süresi : B Kategorisi - 81 saat

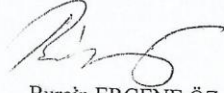
Belge No: 6339

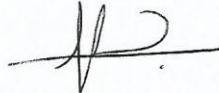
Prof. Dr. Mualla Selçuk

Prof. Dr. Mualla SELÇUK
ANKÜSEM Müdürü

İZİN BELGESİ

Yürütücülüğünü Doç.Dr. Ayten Demir'in yapacağı '**Rat Oral Mukozasında *Ononis spinosa* L.'nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi**' isimli Tübitak projesinde, bitkisel material olarak, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığı tarafından desteklenen "Türkiye'de Yetişen Bazı *Ononis* L. Türlerinin Taşıdığı Yara İyileştirici ve Antienflamatuvar Etkili Bileşiklerin Araştırılması" konulu Doktora Tez Projesi (Proje kodu: 13L3336002) kapsamında yapılan çalışmalar için, Haziran-2011 tarihinde toplanan (Herbaryum numarası: AEF 26000) bitki kökleri, çalışmaya dahil olan araştırmacıların izni ve onayı doğrultusunda, Tübitak projesinde kullanılacaktır.


Burçin ERGENE ÖZ


Prof. Dr. Hayriye GÜLÇİN SALTAN

ÖZGEÇMİŞ

1-Bireysel Bilgiler

Adı : Aslı

Soyadı : COŞGUN (YILMAZ)

Doğum yeri ve tarihi : Sivas/01.01.1987

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Evli

İletişim Adresi : Akıncı mah. Tai lojanları. B14-3\Kazan-Ankara

Telefonu : 05536057875

II-Eğitim

2005-2010 : Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü
(Lisans Eğitimi)

2001-2005 : Darıca Neşet Yalçın Lisesi (Lise Eğitimi)

Yabancı Dili : İngilizce

III- Ünvanları

2010 -Hemşire

IV- Mesleki Deneyimleri

2011-2017 : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V-Üye olduğu bilimsel kuruluşlar

Türk Hemşireler Derneği

Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Derneği

VI-Bilimsel İlgil Alanları

Yılmaz, A., Yazgan, E.Ö., Dur, B., Salman, F., Demir, A. (2017). Türkiye’de Hemşirelik Lisansüstü Tezlerinin Yayın Olma Durumu: Bibliyometrik Analiz (1977-2016). I. Ulusal Hemşirelikte Araştırma Kongresi, Ankara (Sözel sunum, ikincilik ödüllü).

VII-Diğer Bilgiler

1-Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası (ANKÜSEM), 2016.

2-Ameliyathane Hemşireliği Sertifikası (Sağlık Bakanlığı), 2017.