



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA DİŞ ÇEKİMİ SONRASINDA UYGULANAN LOKAL
HEMOSTATİK AJAN ANKAFERD' İN DOKU İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK İNCELENMESİ**

S. ESRA ARPACI

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM
DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç Dr İmad M. SALİH

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora

Anabilim Dalı: ~~Ağız~~ Dis Çene Hast. ve Cerrahisi

Tez Sahibi : S. Esra ARPACI

Tez Başlığı : Sıkıyık Dis Çekimi Sonrasında Uygulanan Lokal Hemostatik Ajan Ankaferol'in Doku İyileşmesi Üzerine Etkilerin Varsılıştırmalı Olarak İncelenmesi

Sınav Yeri : M.Ü. Dislekimiyi Fakültesi

Sınav Tarihi : 07. 07. 2010

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

İmza

Yrd. Doç. Dr. İmrol M. SALIH - Ağız, Dis. Çene Hast. ve Cerrahisi

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Cüneyt Korhan ORAL


Prof. Dr. Bahar Gürsoy

Prof. Dr. Selçuk BASA

Prof. Dr. Koray GÖKER

Yukarıdaki jüri karar Enstitü yönetim Kurulu'nun 16/08/2010 tarih ve 5. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü 

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.06.2010

S.Esra ARPACI

II. İTHAF

Bu tez çalışmamı babam
M. Emin ARPACI'ya
ithaf ediyorum.

III. TEŞEKKÜR

İlk dişi çektiğim andan bu tezin basıldığı ana kadar her zaman yanımda olan, ayrıca iyi insan olmayı öğrendiğim Hocam İmad Salih'e, önce bilmeyi sonra yapmayı öğrendiğim Hocam Kamil Göker'e, disiplininin sevgiyle beslendiğini bildiğim Hocam Bahar Gürsoy'a, başarmanın tadını öğreten Hocam Selçuk Basa'ya, öğrenmenin sınırlarını zorlatan ve zorlayan Hocam Cem şener'e, cerrahide sabır ve özeni özendiren Hocam Yaşar zkan'a ve bıçağı düzgün tutmayı öğrendiğim tüm büyük ve öğretmeye çalıştığım küçük asistan arkadaşlarıma, krsmzn vazgeçilmez çalışanlarına..

Mükemmel bir aileye sahip olarak geldiğim bu dünyada hayata bir sıfır nde başlamamı sağlayan dünyanın en özel annesine ve babasına, yumuşak kalbi ve sağlam kişiliğiyle sonsuz desteğim abime, geniş ve güzel ailemin tüm bireyelerine..

Bu tezin aşkla bitmesini sağlayan zgr Sayalı'ya sonsuz teşekkürlerimle...

IV. İÇİNDEKİLER

I.	Beyan.....	i
II.	İthaf.....	ii
III.	Teşekkür	iii
IV.	İçindekiler.....	v
V.	Kısaltmalar Listesi.....	vi
VI.	Şekil, Resim ve Tablolar Listesi.....	vii
	I. Tabloların Listesi.....	vii
	II. Grafiklerin Listesi.....	vii
	III. Resimlerin Listesi.....	vii
1.	Özet	1
2.	Summary	2
3.	Giriş ve Amaç	3
4.	Genel Bilgiler	5
4.1.	Kemik Dokusu.....	5
4.1.1.	Kemik Dokusunun Genel Özellikleri.....	5
4.1.2.	Kemik Dokusunun Görevleri.....	5
4.1.3.	Kemik Dokusunun Kimyasal Yapısı.....	6
4.1.3.1.	İnorganik Yapı.....	6
4.1.3.2.	Organik Matriks.....	6
4.1.3.2.a.	Kollajen.....	6
4.1.4.	Kemik Dokusunun Morfolojik Özellikleri.....	8
4.1.5.	Kemik Tipleri.....	9
4.1.5.1.	Primer Kemik Dokusu (Woven Kemik).....	9
4.1.5.2.	Sekonder Kemik Dokusu (Lameller Kemik).....	9
4.1.6.	Kemik Hücreleri.....	11
4.1.6.1.	Osteoprogenitör hücreler.....	11
4.1.6.2.	Osteoblastlar.....	11

4.1.6.3 Osteositler.....	12
4.1.6.4.Osteoklastlar.....	12
4.1.7. Kemik Oluşumu ve Gelişiminin Evreleri.....	12
4.1.7.1.İntramembranöz Kemik Oluşumu (Doğrudan Kemikleşme).....	13
4.1.7.2.Endokondral Kemik Oluşumu.....	14
4.1.8. Kemik Büyüme ve Gelişiminin Evreleri.....	15
4.1.8.1.Modelling (Şekillenme).....	16
4.1.8.2.Remodelling (Yeniden Şekillenme).....	16
4.1.9. Kemik Dokusunun İyileşmesi.....	16
4.1.9.1.İltihap Safhası.....	17
4.1.9.2.Tamir Safhası.....	18
4.1.9.3 Remodelling Safhası.....	19
4.1.10. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	20
4.1.10.1.Sistemik Faktörler.....	20
4.1.10.2.Lokal Düzenleyici Faktörler.....	21
4.2. Alveolar Kemik.....	21
4.3. Diş Çekim Yarasının İyileşmesi.....	22
4.4. Ankaferd®.....	26
4.4.1 ABS' nin Birleşimi.....	26
4.4.1.1. Isırgan (Urtica Dioica).....	26
4.4.1.2 Koruk (Vitis Vinifera).....	27
4.4.1.3. Havlıcan (Alphina Officinarum).....	28
4.4.1.4. Kekik (Thymus Vulgaris).....	28
4.4.1.5. Meyan (Glycyrrhiza Glabra).....	29
4.4.1.6. ABS' nin etki mekanizması.....	30
4.4.1.7. ABS' nin etkileri.....	31
4.5. Kitozan.....	35

5.	Gereç ve Yöntem	41
5.1.	Denek Seçimi.....	41
5.2.	Çalışma Grupları.....	42
5.3.	Çalışma Planı.....	42
5.4.	Kullanılan Araç ve Gereçler.....	44
5.5.	Histolojik Değerlendirme.....	45
5.5.1.	Histolojik Preparatların Hazırlanması.....	45
5.6.	İstatistiksel Değerlendirme.....	46
6.	Bulgular	46
6.1.	Histolojik Bulgular.....	46
6.1.1.	Kontrol Grubu.....	49
6.1.2.	Ankaferd® Grubu.....	52
6.1.3.	Kitozan Grubu.....	55
6.2.	İstatistiksel Bulgular.....	58
7.	Tartışma ve Sonuç	68
8.	Kaynaklar	80
9.	Özgeçmiş	92

V. KISALTMALAR

- Aa: Actinobacillus actinomycetemcomitans
ABS: Ankaferd® Blood Stopper
An: Ankaferd®
CH: Heparin
CLSEM: Confocal Laser Scanning Electron Microscope
HT: Hemostasis Time (Kanama Zamanı)
INR: International Normal Ratio
mg: Miligram
Or: Ortalama
Ss: Standart sapma
Ki: Kitozan
Ko: Kontrol
SEM: Scanning Electron Microscope
vWF: von Willebrand Factor
WIT: Warm Ischemia Time (Sıcak İskemi Zamanı)

VI. ŞEKİL, RESİM ve TABLOLAR LİSTESİ

İ. Tabloların Listesi:

Tablo 1: Doku iyileşmesine ait değerlerin gruplara ve günlere göre değerlendirilmesi

Tablo 2: İnflamasyon Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 3: Nekroz Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 4: Fibrozis Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 5: Yeni Kemik Oluşumu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 6: Epitel Rejenerasyonu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

İİ. Grafiklerin Listesi

Grafik 1: İnflamasyon Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Grafik 1: Nekroz Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Grafik 3: Fibrozis Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Grafik 4: Yeni Kemik Oluşumu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Grafik 5: Epitel Rejenerasyonu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

İİİ. Resimlerin Listesi

Resim 1: Kontrol Grubu 2. Gün, H&E Boyama

Resim 2 : Kontrol Grubu 2. Gün, Gomori Üçlü Boyama

Resim 3 : Kontrol Grubu 7. Gün, H&E Boyama

- Resim 4 : Kontrol Grubu 7. Gün, Gomori Üçlü Boyama
- Resim 5 : Kontrol Grubu 21. Gün, H&E Boyama
- Resim 6 : Kontrol Grubu 21. Gün, H&E Boyama
- Resim 7 : Ankaferd® Grubu 2. Gün, H&E Boyama
- Resim 8 : Ankaferd® Grubu 2. Gün, Gomori Üçlü Boyama
- Resim 9 : Ankaferd® Grubu 7. Gün, H&E Boyama
- Resim 10: Ankaferd® Grubu 7. Gün, Gomori Üçlü Boyama
- Resim 11: Ankaferd® Grubu 21. Gün, H&E boyama
- Resim 12: Ankaferd® Grubu 21. Gün, Gomori Üçlü Boyama
- Resim 13: Kitozan Grubu 2. Gün, H&E Boyama
- Resim 14: Kitozan Grubu 2. Gün, Gomori Üçlü Boyama
- Resim 15: Kitozan Grubu 7. Gün, H&E Boyama
- Resim 16: Kitozan Grubu 7. Gün, Gomori Üçlü Boyama
- Resim 17: Kitozan Grubu 21. Gün, H&E Boyama
- Resim 18: Kitozan Grubu 7. Gün, Gomori Üçlü Boyama

1. Özet

Çalışmamızın amacı kanama durdurucu özelliği birçok çalışmayla gösterilmiş bir bitki ekstresi olan yerli hemostatik ajan Ankaferd® ' in sıçanlardaki diş çekim yaralarındaki iyileşmeye etkilerinin, yine bir lokal hemostatik ajan olan ve doku iyileşmesine olumlu etkileri ispatlanmış kitozan etken maddeli Celox® adlı bir ajanla karşılaştırmalı olarak histolojik değerlendirmeyle incelenmesidir. Çalışmamızda kullanılan 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçandan sağ ve sol olmak üzere ikişer tane alt 1. azı dişi çekilmiş ve toplam 48 adet çekim bölgesi oluşturulmuştur. Bu bölgeler üç gruba ayrılarak iki gruba, eşit sayılarda ve topikal olarak Ankaferd® ve Celox® adlı kanama durdurucu ajanlar uygulanmış bir grup da kontrol grubu olarak bırakılmıştır. Bu üç gruptan da alınan örnekler 2., 7. ve 21. günlerde histolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, yapılan histolojik incelemelerde Ankaferd® ' in kısa dönem doku iyileşmesinde etkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ankaferd® , hemostatik, Celox®, diş çekim bölgesi, histoloji

2. Summary

A Comparative Study of The Effects of Local Hemostatic Agent Ankaferd® on Tissue Healing of Rat Extraction Sockets

The aim of our study, was to examine, the effects of local hemostatic agent Ankaferd® which is a plant extract that blood stopper features have been shown with a lot of study, on rat tooth extraction wound healing with histological assessment in comparison with Celox® a chitosan based agent with proven positive effects on healing. In our study we used 24 Sprague-Dawley male rats to the right and left lower 1st two grains total of 48 shooting and pulled molar region was developed. These regions were divided into three groups. Two groups of rat extraction sockets in equal numbers were topically applied Ankaferd® and Celox® hemostatic agents and the control group was left without any drug application. These three groups were processed in the 2nd, 7th and 21 days for histological evaluation. As a result, the histological observations showed that Ankaferd® has positive effects on early wound healing.

Key Words: Ankaferd® , hemostatic, Celox®, rat extraction socket, histological

3. Giriş ve Amaç

Oral cerrahi işlemlerde, gereksiz kan kaybını önlemek amacıyla çeşitli yöntem ve ilaçlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. İlgili bölgeye pozitif basınç uygulamak, sütürasyon ve çeşitli lokal hemostatik ilaçların uygulanması oral cerrahi pratiğindeki rutin uygulamalardır.

En sık kullanılan lokal hemostatik ilaçlar jelatin sünger, kollajen esaslı hemostatik ajanlar, selülozik yapıda olanlar, traneksamik asit içerenler ve fibrin yapıştırıcılar gibi ajanlardır. Bu maddelerin hemostatik özellikleri ve doku üzerine etkilerini değerlendiren ve kıyaslayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar kanama durdurucu etkisi olan ajanların aynı zamanda iyileşmeyi hızlandırıcı etkilerinin de olabileceğini savunmaktadır. Özellikle son günlerde hemostatik etkisi birçok çalışmayla ortaya konmuş olan Ankaferd® Blood Stopper adlı ve kitozan etki maddeli iki hemostatik ajanın dokuda iyileştirici etkilere de sahip olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmaktadır. Bizim çalışmamızın da amacı farklı yapıdaki kanama durdurucu özelliği olan iki lokal hemostatik ilacın kısa dönem sert doku iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması ve birbirlerine kıyasla değerlendirilmesidir.

Cerrahi işlemlerde lokal hemostatik ajanlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (115, 120). Oral cerrahi girişimlerde lokal hemostatikler, kanamayı kontrol altına almak, kemik içi kaviteleri doldurarak oluşacak pıhtının organize olmasına matrisi teşkil etmek ve sekonder kanama riskini ortadan kaldırmak amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır (140).

Campbell ve ark. (69) 2004 yılında antikoagülan kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada, dentoalveolar müdahalelerde antikoagülan tedavisi 72-96 saat önceden kesilen hastalarla kesilmeyen hastalar arasında kanama miktarı arasında bir farklılık görmemişlerdir.

Blinder ve ark.(16) 1999 yılında 150 kişilik bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada, oral antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi sonrasında oluşan

kanamanın kontrol altına alınmasında antikoagölan tedavinin kesilmesine gerek olmadığını çekim boşluğunun içine jelatin köpük uygulanması ve sütürasyonun yeterli olduğunu bildirmişlerdir.

Lemkin ve ark. (92) yaptıkları çalışmada 200 mg asetilsalisilikasit' in platelet fonksiyonunu 1 haftaya kadar bozabildiğini belirtmişlerdir. Halfpenny ve ark. (59) 2001 yılında yaptıkları başka bir çalışmada oral antikoagölan kullanan ve INR değeri terapötik değerler içinde yeralan 26 hastada çekim boşluklarına lokal olarak fibrin yapıştırıcı ve okside selüloz uygulanarak hemostazın sağlandığını bildirmişlerdir. Morimoto ve ark. (99) 2007 yılında INR >4.0 olan 270 hasta üzerinde antiagregan terapisine ara verilmeden yaptıkları diş çekimleri arkasından okside selüloz esaslı hemostatik ajan ve sütürasyon yapmış olup, sadece 9 hastada postoperatif kanama tespit etmişlerdir. Piot ve ark.(112) 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında kanama bozukluğu olan 93 hastadan 103 adet diş çekimi yapmışlar ve sistemik önlemlerle beraber çekim boşluklarına kollajen esaslı hemostatik uygulamışlardır. Sadece iki hastada cerrahi müdahale gerektiren sekonder kanama rapor etmişlerdir. Klokkevold ve ark. (81) 2004 yılında heparin verilmiş 10 tavşanın dillerinde yaptıkları insizyonlarda hemostatik ajan olarak poly-N-acetyl glucosamin (kitozan) kullanmış ve kanama zamanında anlamlı azalma ve elektron mikroskobu görüntülerinde alışılmamış eritrosit kümelenmeleri rapor etmişlerdir. Göker ve ark. (50) medikal bir bitki ekstresi olan Ankaferd® Blood Stopper adlı kanama durdurucu ajanın, yaralı vasküler bölgede, 1 saniyeden daha kısa sürede özel bir hemostatik protein ağı oluşumunu sağladığını göstermiştir. Erçetin ve ark. (42) 25 hastada diş çekimlerinden sonra kanama durdurucu bitki ekstresini kullanmış ve kanama durdurucu etkisinin yanında doku iyileşmesini olumlu etkilediğini rapor etmişlerdir.

4. Genel Bilgiler

4.1.Kemik Dokusu

Kemik dokusu özelleşmiş bir bağ dokusudur ve iskeletsel sisteminin ana maddesidir. Hücreler ve içinde gömülü halde lifler taşıyan hücreler arası dokudan (ekstrasellüler matriks) oluşur. Bu ekstrasellüler matriks kalsifiye olduğu için de diğer bağ dokulardan farklıdır.

4.1.1.Kemik Dokusunun Genel Özellikleri

Kemik, vücudun iskelet yapısını oluşturarak dokulara destek olan, yüzeyine tutunan kaslarla birlikte vücudun hareketliliğini sağlayan, beyin, omurilik ve iç organları koruyan, vücuttaki başlıca kan yapıcı doku olan kemik iliğini barındıran ve vücuttaki birçok süreç için gerekli olan kalsiyum, fosfor, sodyum, magnezyumu depolayan sert bir dokudur (71). Kemik dokusu kendisini yapısal olarak yenileyebilen, şeklini, hacmini ve içeriğini dıştan gelen mekanik uyarılar doğrultusunda yönlendirebilen ve yaşam süresince istemli fiziksel aktivitelere direnç ve destek sağlayan bir yapıya sahiptir (84).

4.1.2.Kemik Dokusunun Görevleri

İskeleti oluşturma ve iskelet kaslarına destek sağlama gibi mekanik görevleri vardır ve birçok metabolizma olayına katılır (126). Sert ve baskıya dirençli olması sayesinde; kafa içinde ve göğüs kafesi içinde bulunan organları dış etkenlerden korur, yüzeyine yapışan kas ve tendonlarla birlikte vücut hareketlerini sağlar (9, 47, 67, 84).

İçinde bulunan kanallı yapıda kemik iliği ve hücreleri barındırır, bunlar yardımıyla da hematopoeziste önemli rol oynar. Kalsiyum, fosfor ve bazı minerallerin metabolizmasında görev alarak, vücuttaki birçok süreç için gerekli olan kalsiyumu depolar. Kemik dokusu kendisini yapısal olarak yenileyebilen, şeklini, hacmini ve içeriğini dıştan gelen mekanik uyarılar doğrultusunda değiştirebilen, yaşam süresince istemli fiziksel aktivitelere direnç ve destek sağlayan bir yapıya sahiptir

(84,125).

4.1.3.Kemik Dokusunun Kimyasal Yapısı

4.1.3.1 İnorganik Yapı

Kemiğin en önemli inorganik bileşeni $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ yani hidroksiapatittir. Apatit kristalleri plak biçiminde, 20-80 nm uzunluğunda, 2-5 nm kalınlığında küçük kristallerdir. Vücuttaki kalsiyumun (Ca^{+2}) %99' u, magnezyumun (Mg^{+2}) çoğu, sodyumun (Na^{+2}) dördte biri, potasyumun (K^{+}) az miktarı kemik içinde bulunur. Kemiğin mineral kısmı çok miktarda kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosfata (PO_4^{-3}) ek olarak, sitrat, hidroksil ve florür gibi anyonları da kapsar. Yaşlanma ile birlikte kalsiyum ve karbonat oranı artar, fosfat ve magnezyum oranı azalır (125, 130).

4.1.3.2 Organik Matriks

Kemiğin yapısal, biyokimyasal ve mekanik özelliklerini belirleyen kemik organik matriksi, kollajen ve kollajen lifler arasında bulunan esas maddeden oluşur. Kemik organik matriksinin yaklaşık % 90' ını Tip I kollajen, geriye kalanını ise kollajen dışındaki diğer matriks proteinleri, minör kollajen tipleri, lipitler ve diğer makroproteinler oluşturur. Büyüme faktörleri, sitokinler, matriks proteinlerinden osteonektin, osteopontin, osteokalsin; kemik proteoglikanları, fosfoproteinler ve proteolipitler kemik hacmine küçük, biyolojik fonksiyona ise büyük katkılarda bulunan diğer kemik bileşenleridir (49, 131).

4.1.3.2.a. Kollajen

Ekstrasellüler matriksin temel proteini olan kollajen, dokuların deformasyona direnç göstererek şeklini korumasını sağlayan fibröz bir proteindir. İnsan vücudundaki total proteinin % 30' unu, vücut ağırlığının % 6' sını oluşturan kollajen, yer aldığı dokuya göre yapısal ve fonksiyonel benzerlikler gösteren değişik formlarda bulunmaktadır. Gözün yapısındaki kollajen, saydam olacak şekilde yapılanmıştır. Tendonlardaki kollajen, gerilmeye dirençli halat şeklinde lifler oluştururken, diş ve

kemiklerdeki kollajen lifleri arasına yerleşmiş olan hidroksiapatit ise bu formun sertliğini verir.

Kollajen Biyosentezi

Kollajen lifleri, tropokollajen birimlerinden oluşur. Tropokollajenin ön maddesi olan prokollajenin 1000 aminoasit uzunluğundaki polipeptid zincirleri, bağ dokusu ribozomlarında ayrı ayrı sentezlenerek, granüllü endoplazmik retikuluma salınırlar. Pro- α 1 ve pro- α 2 denilen bu zincirlerde, aminoasit bileşimleri kollajene özgü olmayan, büyük C- ve N- terminal uzantı peptidleri bulunur. Terminal propeptidlerde olgun kollajende bulunmayan zincirler arası disülfid bağları yer almaktadır. Disülfid bağları, üç pro- α zincirinin üçüz helezon şeklinde tutulmasını sağlar.

Prokollajen zincirleri endoplazmik retikulumda prolil 4-hidroksilaz, prolil 3-hidroksilaz ve lizil hidroksilaz tarafından hidroksillenir. Bu hidroksilasyon için askorbik asit, Fe+2, α - ketoglutarat ve moleküler oksijen gereklidir.

Kollajenin glikozilasyonu, α zincirinin N-terminal ucuna yakın bölgedeki bazı hidroksilzil kalıntılarına galaktoz ve glikozilgalaktozun eklenmesiyle gerçekleşir. Glikolizasyon enzimlerinin substratı henüz üçlü sarmal yapısına katılmamış polipeptidlerdir, sarmal oluştuğunda glikolizasyon durur.

Prokollajen polipeptidlerinin üçlü sarmal oluşturabilmesi için her bir pro α zincirinde en az 100 prolil kalıntısının ve N- ve C-terminal propeptidlerinin bulunması ayrıca C-terminal propeptidde zincir içi disülfid bağlarının kurulmuş olması gerekir. Disülfid bağlarının kurulma ve üçlü sarmal yapının oluşma hızı hücreler arasında fark gösterir.

Üçlü sarmal yapının oluşumundan sonra prokollajen düz endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksinden geçerek ekzositozla hücre dışına salınır. Hücre dışına verildikten sonra fibriller prokollajen moleküllerinin N- ve C- terminal propeptidleri spesifik proteolitik enzimler tarafından uzaklaştırılır. Propeptidlerin

uzaklaştırılması ile oluşan tropokollajen molekülleri özgün dizilişini alarak fibrilleri meydana getirir. Bu aşamada olgunlaşmamış olan fibriller, çapraz bağlarla sağlanan gerilme gücüne henüz sahip değildir. Bazı lizil ve hidroksilizil kalıntılarındaki α -amin gruplarının, lizil oksidaz eşliğinde oksidatif deaminasyonu ile çapraz bağ oluşumu başlar. Bu reaksiyonlar ve bunları izleyen kimyasal düzenlemeler stabil, kovalent çapraz bağları meydana getirmektedir. Bu olay tüm hayat boyu devam eder ve biriken çapraz bağlar, kollajeni daha kırılabilir yapar ve kemikler daha kolay kırılabilir (56, 72).

İnsan vücudunda 20 çeşit kollajen molekülü saptanmıştır. Vücutta en fazla bulunan, yüksek bir gerilme direncine sahip olan Tip I kollajen, deri ve kemiğin başlıca kollajeni olup organik kemik matriksinin % 90' ını oluşturur. Tip I kollajen osteoblast, odontoblast ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Üçüz heliks yapısında olan Tip I kollajen bir amino (PINP) ve bir karboksi (PICP) terminal uç içermektedir. Tip I kollajen hücre dışı oluşumu süresince, fibril yapısı oluşturmada önce, aminoterminal (PINP) ve karboksiterminal (PICP) ekstansiyon peptidleri molekülden ayrılır. Bu peptidler kanda dolaştıklarından, kemik oluşumu için yararlı bir göstergeler olarak kullanılırlar. PINP ve PICP' nin serum konsantrasyonu vücuttaki Tip I kollajen miktarını gösterir. PINP, farklı sentetik peptidler kullanılarak immünoassay ile ölçülür. PINP' nin kemik oluşum belirteci olarak dezavantajı; kemik dışı dokularda da gözlemlenebilmesi ve kemik hastalığı olmayan durumlarda (özellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu ve tirotoksikoz) metabolik klirensinin değişimidir. Serum ICTP (Tip I kollajenin çapraz bağlı karboksi terminal telopeptidi) değeri ise Tip I kollajenin yıkımını gösterir (68).

4.1.4. Kemik Dokusunun Morfolojik Özellikleri

Kemikler makroskopik olarak uzun ve yassı kemikler olarak ikiye ayrılırlar. Uzun ve yassı kemikler dışarıdan farklı gibi görünseler de iç yapıları birbirine benzerdir. Tüm kemiklerin dış bölgesi kompakt tabaka ile sarılıdır ve orta kısımlarında medullar bir yapı gösterirler. Yaşayan kemiklerde medullar kavite, sarı

ya da kırmızı kemik iliği ile doludur: ilik boşluğu, özellikle uzun kemiklerin sonlarına doğru trabeküler kemik ağı ile kesintiye uğrar (132). Femur, tibia, humerus gibi uzun kemikler kemiğin makroskopik yapısının incelenmesi için klasik bir modeldir. Tipik bir erişkin uzun kemiği, merkezi bir silindir olan diyafiz ile, uçlarda bulunan geniş yuvarlak kısımlar olan epifizden oluşur. Epifiz ile diyafizi birleştiren konik kısımlara ise metafiz denilmektedir (67).

Kemiklerin dış yüzeyini örten dokuya ise periost adı verilir. Bu doku, kortikal kemik ile onu çevreleyen yumuşak dokular ya da kaslar arasındaki bağlantıyı sağlar. Uzun kemiklerin büyük bir kısmının periost ile örtülü olmasına karşılık, bu tabakanın kalınlığı her bölgede aynı değildir. Ayrıca eklem yüzeylerinde, tendon bağlantılarında ve sesamoid kemikte periost bulunmaz (144).

4.1.5.Kemik Tipleri

Mikroskopik olarak yapılan incelemeler sonucu iki farklı tip kemik bulunduğu ortaya çıkmıştır; primer, olgunlaşmamış ya da woven kemik ve sekonder, olgun ya da lameller kemik (1, 67).

4.1.5.1.Primer Kemik Dokusu (Woven Kemik)

Primer kemik, kan damarlarının yakınındaki osteoprogenitör hücreler tarafından prenatal gelişme, büyüme ve kemik iyileşmesi sırasında üretilir. Ayrıca embriyonik iskeleti de bu tip kemik dokusu oluşturur. Geçici bir kemik yapısı olup yetişkinlerde, kafadaki yassı kemik eklemleri, dış alveoller ve tendonların kemiğe tutunduğu bölgeler gibi birkaç yer dışında yerini üç yaşından sonra lameller kemiğe bırakır. Oldukça hızlı oluşur. Hücrece zengindir ve yeni şekillenmiş düzensiz kollajen fibriller içerir. Bu lifler çevre dokulardan kemiğe penetre olur. Woven kemik oldukça az mineral içerir dolayısıyla da mekanik direnci azdır. Lameller kemiğe oranla daha kısa ömürlüdür. Lamel içermez fakat sekonder kemik dokusundan daha fazla osteosit içerir (71).

4.1.5.2.Sekonder Kemik Dokusu (Lameller Kemik)

Sekonder kemik, genellikle yetişkinlerde bulunan kemik dokusudur. Sekonder kemik dokusu iki farklı tipte görülür. Bunlardan biri hemen hemen homojen olup mikroskop büyütmelelerinde ancak bazı enine ve boyuna kanal kesitleri gösteren sıkı kompakt kemik dokusu, diğeri ise birbiriyle anastomozlaşarak üç boyutlu bir ağ yapan kemik trabeküllerinden oluşmuş olan süngerimsi ya da kansellöz kemik dokusudur (6,91). Kompakt kemik uzun kemiklerin diyafiz ve metafizinin dış yüzeylerini kaplayan solid ve kompakt bir dokudur. Erişkin insan iskeletinin yaklaşık %80' i kortikal kemikten oluşur. Kompakt kemik içinde kanallar mevcuttur. Bu kanalların çoğu, kemiğin uzun eksenine ve birbirine paralel seyrederek. Bunlara Havers kanalları denir. Longitudinal Havers kanalları yer yer oblik anastomozlarla birbirine bağlanmıştır. Bu kanalların çapı 20-110 mikron kadardır. Küçük kanallarda bağ dokusu içinde kapiller damarlar bulunur. Geniş kanallarda ise yine bağ dokusu ile çevrili bir arteriyol ve venol mevcuttur. Diğer transversal kanallar kemiğin dış yüzünde periost altından başlayarak, kemiğin uzun eksenine dik veya oblik yönde seyrederek ve kemiğin iç yüzüne kadar uzanarak kemik iliğine açılırlar. Bunlara Volkmann kanalları denir. Volkmann kanalları, transversal seyirleri esnasında Havers kanallarını birbirine bağlar. Bu kanallarda, periosttan ve meduller kanal içindeki kemik iliğinden gelen damarlar ve bağ dokusu bulunur. Kemik dokusunu paralel olarak birbiri üzerine tabakalanmış 3-7 mikron kalınlığında lameller oluşturur. Bunlara kemik lamelleri denir. Kemik lamelleri kompakt ve kansellöz kemikte farklı şekilde düzenlenir.

Kompakt kemikte lamellar düzen, topoğrafik durumlarına göre Havers lamelleri, interstisiyel yani ara lameller, dış esas lameller ve iç esas lameller olarak görülür.

Havers lamelleri, Havers kanalları etrafında çapları gittikçe büyüyerek birbiri içine geçen konsantrik silindirik biçimli lamellerdir. Bir Havers kanalı etrafında böyle 8-15 adet lamel bulunabilir. Her bir Havers kanalını çevreleyen lameller sistemine

osteon denir. Havers lamel sistemleri (osteonlar) kompaktanın büyük bölümünü yaparlar. Interstisiyel lameller, Havers lamel sistemleri yani osteonlar arasındaki aralıkları dolduran, kısmen rezorpsiyona uğramış eski Havers lamellerinin artıklarıdır.

Dış esas lameller, periost altında kemik yüzeyine ve birbirine paralel olarak düzenlenmiş birkaç tabaka halinde bulunur, iç esas lameller ise doğrudan meduller kanalı çevirir ve onun etrafında birkaç tabaka yaparlar (6,91) .

Kansellöz kemiğe süngerimsi ya da spongiyöz kemik de denmektedir. Vücut kemiklerinin hacimsel olarak %20' sini teşkil eder. Spongiyöz kemik, mikroskopik açıdan kompakt kemikten farklılıklar gösterir. Spongiyöz kemikte osteon bulunmaz. Makroskopik olarak gözlenebilen trabekül adı verilen plaklar ve gözeneklerden oluşur. Bunların içinde kan damarları ve kemik iliği bulunur. Kemik iliğinde bol olarak bulunan kan damarlarından, sitoplazma uzantıları aracılığıyla besin maddelerini alırlar. Trabeküllerin dizilimi düzenli ve organize bir yapı gösterir. Kemik trabekülleri gelen streslere, uygulanan yüklere ve kemiğin yapısına göre uyumluluk gösterirler (67, 125).

4.1.6. Kemik Hücreleri

Kemiğin hücresel komponenti; osteojenik prekürsor hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik iliğinin hematopoetik elemanlarından oluşur (24).

4.1.6.1. Osteoprogenitör hücreler

Rezorbe olmayan tüm kemik yüzeylerinde mevcuttur. Sekonder kemiğin dış yüzünü örten periostun derin tabakasında, internal meduller yüzeyleri örten endosteumda, ayrıca Havers ve Volkmann kanallarının örtüsünde ve büyüyen kemiklerin metafizindeki kıkırdak matriksin trabeküllerinde bulunurlar. İnaktif durumda bulduklarında morfolojik olarak tanımlanmaları güçtür. Ancak kemik onarımı gibi kemik yapımının uyarıldığı durumlarda hem sayıca artmaları hem de kemik yapıcı hücrelere dönüşmeleriyle ayırt edilebilirler (6, 24, 125).

Kemiğin normal büyümesi sırasında aktif olan bu hücreler erişkinlerde inaktif durumdadır. Ancak kemik yaralanması gibi durumlarda aktive edilerek mitozla çoğalırlar ve çoğalan bu hücrelerin bir bölümü kemiği oluşturan osteoblastlara dönüşür. Kemik yapımı (osteogenez) durduğunda da osteoblastlar osteoprogenitör hücrelere dönüşebilirler. (27, 73)

4.1.6.2. Osteoblastlar

Olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir. Kemiğe güç ve dayanıklılığını kazandıran “osteoid” adlı organik matriksi salgırlar. Kalsifikasyonla ilgileri olduğu düşünülmektedir. Kemik sentezi durumunda olup olmamalarına göre morfolojik görünüşleri değişir. Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar (6, 125). Yüksek seviyede alkalin fosfataz aktivitesi göstermeleri nedeniyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir. PAS (Periodic Acid Shift) pozitif granüller bakımından zengindirler. Bu granüller kemik yapımında kemik matriksinin öncüleri olarak kabul edilir. Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısmını salgırlar. Kollajen fibriller, proteoglikan, glikozaminoglikan ve glikoproteinleri içeren bu organik maddeye osteoid adı verilir. Osteoblastlar salgıladıkları bu osteoid içerisinde gömülü kalırlar. Yeni aktif kemik oluşumu durduğunda osteoblastların aktiviteleri önce yavaşlar, sonra durur ve sonunda osteosit haline geçerler. Bazı osteoblastlar da periosteal ya da endosteal yüzeylerde astar hücreleri (lining cells) olarak kalırlar. Osteoblastlar bölünmezler (6, 24, 125).

4.1.6.3 Osteositler

Kalsiyum tuzlarının birikmesiyle sertleşen kemik matriksi içerisinde hapsolmuş osteoblastlara osteosit denir. Diğer bir deyişle osteositler olgunlaşmış kemikteki esas hücrelerdir. Şekil olarak içinde hapsoldükleri lakün adı verilen boşluklara uyan osteositler sitoplazmik uzantılara sahiptirler ve kanalikuli adı verilen küçük kanalcıklar sayesinde diğer osteositlerle ve kan damarlarıyla ilişkiindedirler. Bu durum, kemiğin kalsifiye olmuş matriksi içerisinde gömülü kalmış olan bu hücrelerin kan

yoluyla gelen hormonlarla nasıl uyarılabildiğini ve bunlara hücrelerin nasıl yanıt verdiğini açıklamaktadır (6, 24, 125). Bu hücreler hücre dışı kalsiyum ve fosfor seviyelerinin kontrolüne katkıda buldukları gibi; hücreler arası etkileşim sayesinde lokal uyarılara yanıt olarak gelişen yeniden şekillenme (remodeling) olayında da rol oynarlar (24).

4.1.6.4. Osteoklastlar

Hormonal ve hücrel mekanizmalar tarafından kontrol edilen, kemik rezorbe edici ve çok çekirdekli dev hücrelerdir. Bu hücreler, çıplak kemik yüzeyine yapışarak salgıladıkları hidrolitik enzimler ile kemiğin inorganik yapısını, organik matriksini ve kalsifiye kıkırdağı eriten “kesici koniler” adlı grupları oluşturarak fonksiyon görürler. Bu işlem sonucunda kemik yüzeyinde “Howship lakünaları” adı verilen sığ, eroziv çukurlar oluşur (24)

Osteoklastlar, osteoblastlarla birlikte mekanik streslere bağlı olarak kemiğin yeniden şekillenmesine, plastik etkinliğini en iyi şekilde yapabilmesine olanak verirler. Kemiğin yeniden biçimlenme sürecinde sert dokuların çözünüp çevre dokularca emilmesinden sorumludurlar. Kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında aktif rol oynarak, kalsiyum derişiminin hemostatik düzenlemesine yardımcı olurlar (6, 24, 125).

4.1.7. Kemik Oluşumu ve Gelişiminin Evreleri

Kemik oluşumu (osteogenez), intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki şekilde gerçekleşir (1,67).

4.1.7.1. İntramembranöz Kemik Oluşumu (Doğrudan Kemikleşme)

İntramembranöz kemik oluşumunda mezenkim kökenli yoğun bağ dokusu bir model oluşturarak yeni kemik oluşumuna yardımcı olmaktadır. İskelet sistemindeki kafa kemiklerinin kalvaryumu yapan kısımları ve yüz kemiklerinin bir kısmı bu şekilde kemikleşir. Embriyoda bu kemiklerin oluşacağı yerde ilk kemikleşme

merkezleri, mezenkim dokusundan ve membran taslaklarının ortasından başlayarak çevreye doğru genişler. İntramembranöz ossifikasyon terimi kemiğin mezenkim veya bağ dokusundan membranlar içinde meydana gelmesini anlatmaktadır.

İntramembranöz kemik dokusuna dönüşecek mezenkim bölgesinde osteogenezin ilk belirtisi, dokunun kan damarlarından zengin bir hale dönüşmesidir. Böylece, mezenkim dokusu içinde bol miktarda kapiller görülür. Bunlar birbirleriyle anastomozlaşarak sık kapiller ağlarını yaparlar. Mezenkim dokusu kan kapilleri etrafında yoğunlaşır sık hücreli doku halini alır. Daha sonra doğrudan doğruya kan kapilleri etrafındaki mezenkim hücreleri osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar, kollajen lifleri ve kemik hücreleri arasındaki esas maddeyi salgırlar. Bu şekilde meydana gelen, henüz içinde kalsiyum bileşikleri çökmemiş dokuya osteoid doku denir. Bunu osteoid maddenin kalsifikasyonu izler. Osteoid madde mineralize oldukça lakünalar içinde hapsolan osteoblastlar osteositlere dönüşürler ve sitoplazmik uzantılarıyla birbirleriyle bağlantı kurarlar. Kemikleşme merkezlerinin yüzeyini örten hücreler mitoz bölünmeye uğrayarak daha fazla osteoblast meydana getirirler. Bu yeni osteoblastlar da kemik oluşumu sağlar. Olay bu şekilde devam eder, osteoblastlar osteositlere dönüştükçe, bunların yerini çoğalmaya devam eden çevre mezenkim hücrelerinden farklılaşmış yenileri alır. Bu suretle kan damarları etrafında oluşan kemik trabekülleri giderek büyür. Bunlar başlangıçta yer yer izole trabeküller halindedir; büyüme devam ettikçe birbirleriyle anastomozlaşarak, kapiller ağları etrafından onlar gibi ağısı yapıdaki spongiyöz kemik dokusunu yaparlar. Bu sırada kemik trabekülleri arasında kaviteletin içini dolduran mezenkim dokusu primer kemik iliğini yapar.

Spongiyöz kemik yeterli büyüklüğe ulaştınca, mezenkim membranın periferik kısmı spongiyöz kemiği dıştan sararak periostu oluşturur. Periostun derin katlarındaki genç bağ dokusu hücreleri spongiyöz kemik etrafında dizilir ve osteoblastları yaparlar. Bunlar da osteoid maddeyi salgılayıp, osteositlere dönüşürler ve olay bu şekilde bir süre devam eder. Sonunda spongiyöz kemik etrafında periost tarafından tabaka tabaka birbiri üzerine yığılmış kompakt kemik kabuğu yapılmış olur (6,22).

4.1.7.2. Endokondral Kemik Oluşumu

Klavikula dışında kalan uzun kemiklerin, kalça kemiklerinin, omurganın ve kafa tabanının kemikleşmesi bu yolla gerçekleşir. Uzun kemiklerin gelişiminde, önce bu kemiğin mezenkim doku kaynaklı hyalin kıkırdak yapıda küçük bir taslağı oluşur. Daha sonra bu kıkırdak taslak apozisyonel büyüme yoluyla daha uzun bir şekil alır. Perikondriumla sarılı olan diyafiz ve epifizler oluşur. Kıkırdak modelin ortasında yer alan kondrositler büyüyerek onları çevreleyen kıkırdağı rezorbe ederler ve geride trabeküllü bir kıkırdak matriks kalır. Daha sonra bu kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kondrosit hücreleri dejenere olduktan sonra geniş boşluklar meydana gelir. Periost kıkırdak taslağın üzerinde ince bir tabaka yeni kemik dokusu oluşturur. Aynı anda ilkel mezenkim dokusu ve kan damarları kıkırdak taslağın içindeki boşlukları istila ederler. Bu mezenkim dokusu daha sonra osteoblastlara ve kemik iliği hücrelerine farklılaşır. Osteoblastlar kıkırdak matriksin kalıntılarının yüzeyinde bir hücre tabakası meydana getirerek ağı kemik oluşumuna başlar (96, 125).

Bu olaylar sonucunda ilk kıkırdak taslağın uç kısımları orta kısımdan primer kemikleşme merkezi adı verilen geniş bir alanla ayrılır. Buna karşılık kıkırdağın her iki ucunun çapı büyümeye devam eder. Bu sırada orta kısmın uç bölümlerindeki kıkırdak değişime uğramaya ve kemikleşmeye başlar. Bu aşamada gelişmekte olan kemik uzun bir diyafiz ve bunun her iki ucunda yarım ay biçiminde halen kıkırdak dokudan meydana gelen epifizlerden oluşur. Diyafiz ile her iki epifiz arasında yer alan bölgelere büyüme plağı ya da epifiz plağı adı verilir. Bunların içinde kıkırdak doku çoalmaya devam ederek kemiğin boyunun uzamasını sağlar. Benzer şekilde, plakların diyafiz tarafında kondrositler olgunlaşır ve kaybolur, dejenere olan kısımlara ise yeni kemik dokusu yerleşir. Bu sayede diyafiz kısmı da uzar ve büyüme plakları daha uzağa itilir. Genel iskelet sisteminin olgunlaşmasıyla beraber hormonal etkenler daha fazla kıkırdak oluşumunu engelleyerek büyüme plaklarının kemikleşmesini ve diyafiz ile epifizlerin birleşmesini sağlar (9, 144).

Bu sırada gelişmekte olan epifizlerin içindeki kıkırdak dokusunun merkezinde

diyafize benzer şekilde yeni kemik oluşumu meydana gelir. Bunun gerçekleştiği bölgeye sekonder kemikleşme merkezi adı verilir. Sonradan eklem kıkırdağına dönüşecek olan ince bir hyalin kıkırdak doku epifizlerin yüzeyini örtmeye devam eder. Fonksiyonel streslerin etkisiyle, kalsifiye kıkırdak dokusu ve bunu çevreleyen düzensiz ağıs kemik yeniden şekillenerek kemiğin kompakt yapıda bir dış tabaka ve ortasında boşluk bulunan kansellöz yapıda bir iç tabakadan oluşmasını sağlarlar. Yaşlanma ile birlikte orta kısım rezorbe olarak kemik iliği ile dolu geniş bir boşluk haline gelir (125, 144).

4.1.8.Kemik Büyüme ve Gelişiminin Evreleri

Kemiklerin büyümesi genetik özelliklere bağlı olduğu kadar fiziksel etkenlerle de yakından ilgilidir. Kemiğin enine büyümesi ya da genişlemesi yüzeyindeki periost tabakasından oluşan osteoblastlar sayesinde gerçekleşir. Kemiklerin boylarının uzaması ise kıkırdak taslağın yeni kemik dokusuyla düzenli olarak yer değiştirdiği endokondral kemikleşme sayesinde olur.

4.1.8.1. Modelling (Şekillenme)

Şekillenme, kemiklerin ve eklemlerin şeklini, hacmini, anatomisini ve büyümesini kontrol eder. Şekillenme süreci genel olarak, rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu (apozisyon) mekanizmaları sayesinde kemik yüzeylerine daha fazla kemik dokusu eklenmesi ya da varolan kemik dokusunun azalması şeklinde tanımlanabilir. Büyüme sırasında yeni kemik oluşumu miktarı rezorbe olan kemik miktarından daha fazladır.

4.1.8.2. Remodeling (Yeniden Şekillenme)

Kemiğin yeniden şekillenmesi ile biyomekanik ve metabolik olarak çevre şartlarında varlığını sürdürebilen kemik elde edilir. Spongiyöz kemiğin ya da yaşla kalitesi azalan kemiğin önce rezorbe olması daha sonra ilgili bölgede lameller yapıda yeni kemik oluşması olayına remodeling (yeniden şekillenme) adı verilir. Yaşam

boyunca devam eden yeniden şekillenme ile, kemiğin yenilenmesi, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi, kemikte meydana gelen zararların onarımı sağlanır (68).

4.1.9.Kemik Dokusunun İyileşmesi

Organizmada herhangi bir nedenle hasar gören dokular belirli bir oranda kendilerini yenileyebilmektedir. Kemik dokusu bu onarım işini en iyi yapan dokulardandır. Kemik defektlerinin ve kemik kırıklarının iyileşmeleri yaralanmayı takip eden dönemde oluşan bir dizi karmaşık fizyolojik süreçle gerçekleşir. Bu karmaşık sürecin en önemli özelliklerinden biri, yumuşak doku iyileşmelerinde görülen skar dokusunun meydana gelmemesidir. İyileşme sürecindeki evreler birbirlerinden zamanlama olarak kesin sınırlarla ayrılamaz.

Kemik dokusunda oluşan hasarlar genel olarak iki şekilde iyileşir. Primer iyileşme olarak tanımlanan ilk tipte, kırık parçalar birbirine temas eder. İntramembranöz kemik oluşumu ile kortikal tabakaların doğrudan yeniden şekillenmesi gerçekleşir. Bu şekilde gerçekleşen iyileşme kırık bölgesinde kesin hareketsizlik gerektirdiğinden ikinci tipe göre daha az rastlanır. Klinik uygulamalarda kırık bölgesinin kompresyon plakları, miniplaklar v.b gibi çeşitli mekanizmalarla tespitinin sağlandığı durumlarda primer kırık iyileşmesi elde edilir. Sekonder iyileşme adı verilen tipte ise endokondral kemik oluşumu görülür. Değişik özelliklere sahip hücre topluluklarının çoğalarak, farklılaşarak ve matriks oluşturarak birlikte işlev görmelerini gerektirir. İltihap, onarım ve yeniden şekillenme olarak tanımlanan üç evrede gerçekleşir (68, 77, 84, 125).

4.1.9.1.İltihap Safhası

Kemik kırığı matrikste hasara, hücrelerde ölüme, periost ve endosteum yırtıklarına ve kırık kemik uçlarında yer değişimine neden olur. Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda da, ilk verilen yanıt “enflamasyon” yani “iltihap”tır. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları komşuluğundaki periost ve

çevre yumuşak dokular yırtılır ve damarlar yaralanır. Kırık uçlarını karşılıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu sıvı birikerek periostu kaldırır. Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombositik faktörlerin toplanmasıyla bazı moleküller yara bölgesine salınır. Kanamanın durmasıyla kırık uçları arasında, periost altında ve periost yırtılmışsa bunun etrafında hematoma oluşur. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır. Kırık hematomunun sekonder kırık iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarıya boşalması ile kırık iyileşmesi gecikir veya hiç olmaz. Deneysel olarak hematoma organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür. Olasılıkla, kırık hematomu onarım hücrelerinin gücünü kolaylaştıracak fibrinden bir yapı iskeleti sağlamaktadır. Ayrıca kırık hematomu ortamındaki trombositlerden ve diğer hücrelerden büyüme faktörü ve başka proteinler salınır. Bunlar, kırık onarımında yeri olan hücre göçünde, çoğalmasında ve onarım dokusu matriksinin sentezinde aracılırlar. Kırık meydana geldikten sonra mast hücrelerinin bölgeye histamin salgılamasıyla geçici bir arteriyel daralma sonrası arteriyol, kapiller ve venüllerde genişleme izlenir. Ayrıca kılcal damarların zar geçirgenliği artar.

Vazodilatasyon ve plazma eksüdasyonuna bağlı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut iltihap hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder. Komşu Havers sistemleri arasında fazla anastomoz olmadığından, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dolaşım durur. Sonuçta kırık uçlarında, kemik dokuda nekroz alanları oluşur. Kırık ve çevre dokudan prostoglandinlerin salınımının yanı sıra nekrotik materyalin varlığı akut iltihabın başlatılmasında önemli rol almaktadır. Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gamaglobin ve albuminle fibrine dönüşür. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajların diyapedezi ile fibrin matriks oluşur.

Makrofaj ve fibroblastların yaptığı kollajen de fibrin matriks oluşumunda etkilidir. Fibrin ağından da kemik yapımı için hücre çoğalması başlar. Bu dönemde fibrin matriksi içindeki progenitör hücreler, lokal etkilerle çeşitli dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır. Büyük kırıklarda makrofaj hücreleri ve monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçünü ve kemik yıkımını yani rezorpsiyonu sağladığı gibi ayrıca kaslarda PG-E2 oluşumunu artırır (77, 84,141).

4.1.9.2. Tamir Safhası

Organize olan hematoma çevreleyen kılcal damarların genişlemesi ile hiperemik ve hızlı bölünen hücreler içeren granülasyon dokusu oluşur ve hematomun yerini alır. Bu evrede rol alan hücreler mezenkimal kaynaklı, çok yönlü gelişebilme özelliği olan yani pluripotent hücrelerdir. Büyük bir kısmı granülasyon bölgesinden, periostun yeni kemik oluşturma yeteneğine sahip olan tabakasından ve endosteumdan salınır. Kırık bölgesindeki mezenkimal hücre çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Tamir safhası, kırık oluşumundan sonraki ilk saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer.

Periost ve endostiumun osteojenik hücreleri ile fibrin matriksin içindeki fibroblastların, granülasyon dokusu oluşumunda önemli rolleri vardır. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikanları, osteoblastlar ise osteoid maddeyi salgırlarlar. Kallus adı verilen bu karmaşık yapı fibröz doku, kırıkta ve olgunlaşmamış kemik dokusundan oluşur. Yara bölgesini bir kılıf gibi çevreleyen bu oluşumun, kırık hatlarının hareket etmemesini sağlayarak iyileşmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu yapının içindeki damarlanmanın artması osteoblastik aktiviteyi de destekler. Osteoblastlar, tropokollajen salgılayarak kollajen liflerinin dizilimini düzenlerler. Bunların üzerine kalsiyum iyonlarının çökmeye başlamasıyla sert kallus oluşur. Osteoid maddenin mineralizasyonu dayanıklılık açısından gereklidir.

Kallusun etkisiz kısımlarının rezorpsiyonu ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile remodeling (yeniden şekillenme) safhası başlar. Yaralanma sonrasında kallusun oluşması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında bir zaman gerektirir.

Tamir safhası esnasında bölgedeki damarlanma ve buna bağlı oksijen tutulumu büyük önem taşır. İyileşmenin ilk döneminde periost damarları, geç dönemde ise besleyici damarlar kanlanmayı sağlar. Her iki dönemin de damarsal yapılarının temelini kılcal damarlanma oluşturur. Buna karşılık, yeni kılcal damar oluşumu, yeni kemik oluşturma işlemi kadar hızlı değildir. Bu nedenle damarlanmanın daha iyi olduğu yara kenarlarında osteoblastlar oluşurken yara bölgesinin ortalarına doğru kondroblastlar ve kondrositler oluşurlar (77, 84, 125).

4.1.9.3 Remodeling Safhası

Bu safha kemik iyileşmesinin en uzun süren evresidir. Tamir safhası sırasında oluşan, mekanik olarak kuvvetli ancak mikroskopik olarak düzensiz kallusun, normal kemiğin lameller içeriğiyle değişmesi bu evrede gerçekleşir. Kalsifiye kırık dokusu, osteoklastların rezorpsiyonu sonucu trabeküler kemik dokusuna dönüşür. Daha sonra lameller kemik oluşur ve kas kuvvetleri ile mekanik etkenlere paralel olarak dizilen osteonlar gelişir. Kemik iliğinin bulunduğu bölgedeki kallus dokusu osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve kemik dokusu olağan görünümünü kazanır. Remodeling safhası, normalde tamir safhasının ortalarında başlayıp, 4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir (77, 84).

4.1.10. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemik yapımı, şekillenmesi, yeniden şekillenmesi ve tamiri gibi hücresel işlevlerin uyumlu bir şekilde yürütülebilmesi için çeşitli sistemik ve lokal düzenleyici faktörlere ihtiyaç vardır. Sistemik hormonlar, tüm vücut seviyesindeki değerler doğrultusunda etkili olurken, aynı zamanda da hedef hücrelerden lokal düzenleyici faktörlerin salınımını kontrol ederler. Lokal düzenleyici faktörler ise sınırlı alanlarda

özelliğli işlevlerin kontrolünü üstlenirler.

4.1.10.1 Sistemik Faktörler

Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde, sistemik hormonların önemli etkileri vardır. Paratiroid hormon (PTH), kemik ve böbrekler üzerinde etkili olarak, kanda ve ekstrasellüler sıvıda kalsiyum düzeyinin yüksek tutulmasını sağlar. Kemik üzerinde yeniden şekillenmeyi uyaran bir etkisi vardır. Paratiroid hormon öncelikle osteoblast reseptörlerini etkileyerek, yeni kemik yapımının durdurulmasını ve osteoklast uyarıcı faktörün salgılanmasını sağlayarak, kemik matriksinin rezorbe olması sayesinde kalsiyumun serbest kalmasını sağlar (113).

Kalsitonin, PTH' nun antagonistidir. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını arttırır. Olgunlaşmış osteoklastlar üzerinde, osteoklastik aktivitelerini engelleyici bir etkisi vardır (77).

Glukokortikoidler, anabolik ve katabolik etkisi olan PTH ve IGF-1 gibi hormonların etkinliğini arttırmaktadırlar. Glukokortikoidlerin aktif osteoblastlar üzerindeki etkilerinin çoğu engelleme yönündedir. Osteoblastların apoptozisine neden olarak, kemik yapımını engellerler (84).

Östrojen ise kemik kütesinin korunmasında etkilidir. Östrojenlerin TGF-b üretimini uyarak osteoklast ölümünde artışa yol açtığı düşünülmektedir (41).

4.1.10.2. Lokal Düzenleyici Faktörler

Trombositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan, büyüme faktörleri adı verilen proteinler de kemik metabolizmasını etkiler. Kemigin iyileşme sürecinde damarlanmasını, sertliğini, mekanik olarak işlev görmesini sağlayan bu proteinler genel olarak, kemik iyileşmesini hızlandıran proteinler, kemik morfogenetik proteinler (BMP), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) ve fibroblast kaynaklı büyüme faktörleri (FGF)' dir. Bu proteinler monosit ve fibroblast gibi mezenkim

kökenli hücrelerin göç etmesini, çoğalmasını ve kemik hücrelerine farklılaşmasını düzenlerler (46, 77).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), osteoprogenitör hücreleri ve protein sentezini uyarırlar. Fibroblast kaynaklı büyüme faktörleri (FGF), osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), preosteoblastik proliferasyonu stimüle ederler ve kollajen yıkımını azaltırlar. Dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) ise, osteoblast oluşturan öncül hücreleri uyararak hücrel olgunlaşmada görev alırlar. TGF- β salınımı ile Tip I kollajen sentezi arasında ilişki bulunmaktadır.

Büyüme hormonu ise, osteoblastlar tarafından IGF-1 yapımını artırarak etki gösterir. Prostaglandinler, prostanoik asit adı verilen doymuş yağ asidinin türevi olup, osteoblastik hücrelerde adenilat siklazı aktive ederek PTH' a karşı verilen tepkilere benzer yanıtlar elde edilmesine yol açarlar (84).

4.2. Alveolar Kemik

Alveolar kemik, çene kemiklerinin, diş soketlerini içeren ve dişleri destekleyen bölümüdür. Alveolar kemik, kretin bukkal ve lingual duvarlarını, interdental ve interradiküler septaları oluşturan kortikal kemikten ve bu tabakalar arasında yer alan trabeküler kemikten oluşur. Alveolar kemik, çok sayıda damar ve sinir iletiminin sağlandığı kanal sistemiyle ve periodontal ligamentle etkileşim halindedir. Alveolar kemiğin kompozisyonu diğer kemiklerden farklı değildir, fetal gelişim esnasında intramembranöz ossifikasyon yolu ile oluşur (23).

Alveol soket duvarını oluşturan ve periodontal ligamentle temasta olan kompakt kemikte çok sayıda Sharpey lifleri bulunur. Bu kemik, demet kemiği olarak adlandırılır. Alveolar kemiğin spongiyöz kısmı, kemik iliği boşluklarını çevreleyen trabeküllerden oluşur. Kemik iliği boşluklarının duvarları, kemik hücresine dönüşme potansiyeli olan endosteal hücre tabakası ile kaplıdır. Spongiyöz kemik ağırlıklı olarak interdental ve interradiküler bölgelerde bulunur. Maksillada mandibulaya göre

spongiyöz kemik oranı daha yüksektir.

Alveolar kemiğin konturu; diş köklerin şeklini takip eder. Yüksekliği ve kalınlığı, diş dizimi, köklerin açılanması ve oklüzal kuvvetler gibi faktörlerden etkilenir. Bazı bölgelerde; kemik çok ince kalıp kaybolabilir, kökün bir kısmı açıkta kalabilir. Dişlerin erüpsiyonunu takiben, kemik yüksekliğinin lokal ve sistemik faktörler tarafından kontrol edilmesi sonucu, dişler ve destek dokular arasında dinamik bir ilişki söz konusudur (116). Alveolar kemik, üzerine gelen değişik mekanik güçlere adapte olabilmek için kuvvetin geldiği basınç bölgelerinde rezorpsiyon, gerilimin olduğu bölgelerde ise yeni kemik oluşumuyla fizyolojik remodelinge uğrar. Vücutta diğer kemiklerden farklı olarak, alveolar kemiğin yüksekliğini, konturunu ve densitesini etkileyen en önemli faktörler, dişlerin varlığı ve aktif fonksiyon görmeleridir. Diş çekimi; alveolar kemiğin vertikal ve horizontal boyutlarının dramatik bir şekilde etkiler ve %50'ye kadar azalmasına neden olabilir (23) .

4.3.Diş Çekim Yarasının İyileşmesi

Diş çekim yarasının iyileşmesi kırık iyileşmesine benzer aşamalar gösterir. Bu aşamalar kısaca:

- Çekim boşluğunun hematoma ile dolması
- Pıhtının organizasyonu
- Yara yüzeyinin epitelizasyonu
- Çekim boşluğunun bağ dokusunda woven/örgü kemiğin oluşumu
- Woven kemiğin trabeküler kemik ile yer değiştirmesi ve alveolün yeniden şekillenmesidir.

Diş çekiminden hemen sonra kanama meydana gelir, bu aynı zamanda debrisin yara bölgesinden uzaklaşmasını sağlar. Doku hasarıyla orta derecede enflamatuvar

yanıt gelişir. Soketteki kan damarları dilate olur.

1. günde periferden pıhtıya doğru lökosit göçü olur.

3. günden itibaren pıhtı granülasyon dokusu ile yer değiştirene dek çevre bağ dokusundan fibroblast ve kapillerler gelişmeye başlar. Prosesus alveolarislerde, osteoklastik aktivite sonucu rezorpsiyon meydana gelir.

5. günde yara kenarlarından epitel proliferasyonu başlar.

7 . günde fibroblastların organizasyonu yanında çekim esnasında zarar gören küçük alveol parçacıkları ya rezorbe olur ya da sekestr olarak atılır.

14. günde pıhtının yerini granülasyon dokusu almaktadır. İyileşen alveolün çevresinde kalsifiye olmamış kemik dokusu oluşur. Alveolün orijinal şekli 14. günde oluşmaya başlar.

21. günde depozisyon sonucu soket tam kalsifiye olmayan kemikle dolar.

Yaklaşık bir ayda çekim kavitesini dolduran örgü kemik önce rezorbe olur, daha sonra normal şeklini alana dek trabeküler kemik ile dolar (54, 141).

1936' da yaptıkları çalışmada Clafin ve ark. (27); köpekte çekim soketinin iyileşmesini 31 günlük bir periyotta histolojik olarak incelemişlerdir. İyileşmenin 1. günde pıhtı formasyonu ile başladığı, 3. günde ise osteoklast infiltrasyonu ile devam ettiği bildirilmiştir. 5. ve 7. günlerde başlayan kemik formasyonunu, 7. ve 9. günlerde epitelizasyonun tamamlanması takip etmiştir. 31. günde soket tamamen yeni kemik ile dolduğu tespit edilmiştir.

Cardaropoli ve ark.nın çalışmasında(22); Beagle cinsi köpeklerde iyileşme aşamaları 180 günlük süreçte histolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada da diş çekiminden sonra 1. günde soket içinde pıhtı oluşumu gözlenmiştir. Daha sonraki günlerde yeni damar oluşumu önemli rol oynamış ve 14. günde soket duvarları boyunca kemik oluşumu izlenmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre 30. günde soket

dolumu gerekleŒmiŒtir, ancak bu yeni oluŒan doku immatürdür. Kemik matürasyonu 90 gün boyunca devam etmiŒtir. Yeni oluŒmuŒ kemiğin remodelasyonu 180. güne kadar sürmüŒ, mineralizasyonda bir miktar azalma görölmesi ile trabeküller kemiğin yerini yağ dokusuna bırakması dikkat çekmiŒtir.

Araujo ve ark. (8) 2005 yılındaki alıŒmalarında, diŒ çekimi yapılan köpek modellerinde 12 bölgenin iyileŒmesini, 8 haftalık dönemde araŒtırmıŒtır. Alınan histolojik kesitte birinci haftada soketin iinin organize olmaya baŒlamıŒ pıhtı ile dolu olduğu ve apikal kısmında yeni oluŒan kemik adacıklarının yer aldığı görölmüŒtür. İkinci haftada soket duvarlarına yakın büyük miktarda yeni oluŒmuŒ immatür kemik bulunmuŒtur. Bu doku içerisinde çok sayıda osteoblast ve yeni kemik iliği boŒlukları izlenmiŒtir. Dördüncü haftada, krestal kemik bölgesinde demet kemiği tamamen kaybolmuŒ ve lamellar krestal kemik yeni örgü kemikle yer deđiŒirmiŒtir. Bukkal ve lingual duvarların diŒ yüzeylerinde çok sayıda osteoklast varlığı tespit edilmiŒtir. Sekizinci hafta sonunda bukkal duvar, lingual duvara göre daha apikalde ve daha ince olarak bulunmuŒ ve iki duvar arasında mineralize dokudan oluŒan köprü izlenmiŒtir. Bu alıŒmanın en önemli bulguları; diŒ çekiminden sonra 2. haftada woven kemiğin kaybolması ve bukkal duvarda lingual duvara göre daha fazla rezorpsiyon görölmesi'dir.

DiŒ çekim yarasındaki iyileŒme yapılan birçok insan alıŒmasında da izlenmiŒtir. Amler 1960 yılında (5), çekim soketi iyileŒmesini toplam 75 insanda ve 50 günlük bir süre içinde histolojik olarak incelemiŒtir. Birinci günde kan pıhtısı ile beraber soket periferinde yeni oluŒmaya baŒlamıŒ granülasyon dokusu izlenmiŒtir. Yedinci günde kan pıhtısı tamamen yeni granülasyon dokusu ile yenilenmiŒ ve soket tabanında osteoid oluŒmuŒtur. Otuz sekizinci günde mineralizasyon ilerlemiŒ ve soketin 2/3' ü yeni trabeküller ile dolmuŒtur. Aynı dönemde lamina dura kaybolmuŒ, sonraki dönemlerde radyoopasite progresif bir Œekilde artmıŒtır.

Boyne 1966' da (19), tüm maksiller diŒleri çekilecek olan hastaları dahil ettiği bir alıŒmada, 23 günlük periyotta 1. premolar diŒ çekim soketinin iyileŒmesini

histolojik olarak incelemiştir. Blok biyopsiler 13, 15, 17, 19 ve 23. günlerde alınmıştır. 13. günde geniş kemik iliği boşluklarını çevreleyen çok az miktarda yeni kemik izlenmiştir. 15. günde ise soket kortikal kemiği boyunca, 17. günde de soket içinde yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir.

Evian 1982' de (43), 10 hastada, 16 haftalık iyileşmeyi histolojik olarak incelemiştir. Biyopsiler çekimden sonra, 4, 6, 8, 10, 12, ve 16. haftalarda alınmıştır. 4. ve 8. haftalar arasında bağ dokusu komponentlerinin organizasyonu ve yeni kemik adacıkları oluşumu izlenirken, 12. haftanın sonunda osteoid dokunun matürasyonu gözlenmiştir. 12. ve 16. haftalar arasında oluşan kemik stabilize olmuş ve trabeküllerde matürasyon artmıştır.

İnsan soketinde iyileşme genelde köpek modelindeki iyileşmeye benzer şekilde gerçekleşir. O iyileşme süreci de aşağıdaki gibidir;

Zaman	Gerçekleşen olay
1 gün	Kan pıhtısı oluşumu
2-3 gün	Granülasyon doku oluşumu
4 gün	Pıhtının kaybolmaya başlaması
10 gün	Granülasyon dokusunun bağ dokusu ile yenilenmesi
7-10 gün	Yeni kemik formasyonu
14 gün	Soketin 1/3 kemik dolumu (Boyne,1966)
38 gün	Soketin 2/3 kemik dolumu (Amler, 1960)
100 gün	Radyografik olarak soket kemik opasitesi çevre kemiğin opasitesinden farksızdır (Amler, 1960)

4.4. Ankaferd® Blood Stopper (ABS)

Anka

Anka kelimesi Doğu mitolojileri ve efsanelerinde Zümrüd-ü Anka, Batı kültürlerinde ise Phoenix adıyla anılan ve mitolojik bir dağ olan Kaf Dağı'nda yaşadığına inanılan efsanevi bir kuştan esinlenilerek ilaca ismini vermiştir. Adı uzun boynu veya boynundaki beyaz halkadan gelmektedir. Anka kuşu Hıristiyanlıkta yeniden dirilmenin sembollerinden biri olarak görülmüştür (53).

Ferd

Ferd Osmanlıcada tek, bir, yekta, eşi benzeri olmayan anlamına gelmektedir.

4.4.1 ABS' nin Birleşimi

ABS, geleneksel olarak Türk tıbbında kullanılan beş bitkisel içeriğin çeşitli oranlarda kullanılmasıyla hazırlanan hemostatik bir ajandır. Bu bitkisel karışımın aynı zamanda damar endoteli, kan hücreleri, anjiogenez ve hücre proliferasyonu üzerine de etkileri vardır. İçeriğinde, Glycrrhiza Glabra (Meyan), Vitis Vinifera (Koruk), Alhina Officinarum' un (Havlıcan) kurutulmuş yaprak ekstreleri, Urtica Dioica' nın (Isırgan) kurutulmuş kök ekstresi, Thymus Vulgaris' in (Kekik) ise kurutulmuş ot ekstresi bulunmaktadır (50).

4.4.1.1. Isırgan (Urtica Dioica)

60–150 cm uzunluğunda, güçlü bir köke sahip, testere dişi şeklinde yaprakları olan, tamamı yakıcı tüylerle kaplı bir bitkidir. Tıbbi kısmı, taze veya kurutulmuş kök kısımları ile çiçek açmış bitkisidir. Çiçekli bitki kısımları histamin, serotonin, asetilkolin, lökotrienler (LTB4, LTC4, LTD4), potasyum iyonları ve nitratlar kök kısmı ise steroid ve polisakkaritler içermektedir. Isırgan yapraklarından elde edilen ekstrenin araşidonik asit metabolitlerinin biyosentezini inhibe etme yeteneği

açısından in vitro olarak test edildiği bir çalışmada, bu ekstrenin siklooksijenazdan türeyen reaksiyonlarda konsantrasyona bağımlı güçlü bir inhibitör etki gösterdiği, lökotrien B4 sentezini de yine konsantrasyona bağımlı şekilde inhibe ettiği bildirilerek, urtica dioica' nın antifilojistik özelliklerinin birden fazla enzimatik reaksiyon yolu üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir (108). Ayrıca, ısırgan yaprağı ekstresinin osteoartrit, romatoid artrit ve gut ile ilişkili eklem ağrısında diklofenak ile sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir (25).

Yapılan bir çalışmada, ısırganın antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (18). Ayrıca ısırgan kökünün idrar hacminde ve maksimum üriner akımda artışa, rezidüel idrarda azalmaya neden olduğu, sıvı kök ekstresinin ise benign prostat hiperplazisi tedavisinde çok etkili olduğu bulunmuştur (64). Planlanmış tedavi edici dozların doğru uygulanması halinde hiçbir sağlık riski bulunmamakla beraber, hafif gastrointestinal şikayetler, seyrek olarak azalmış idrar oluşumu ve nadiren ödem bildirilmiştir (119). Sıçanda endotel kaynaklı hipotansif yanıt oluşturduğu, bunun endotelden NO (nitrit oksit) salıverilmesi ve potasyum kanallarının açılması sonrası gelişen vasodilatasyona ve negatif inotropik etkiye bağlı olabileceği bildirilmiştir (133).

4.4.1.2 Koruk (Vitis Vinifera)

Birleşik sıkı salkımların içinde çiçekleri olan, taç yaprakları yaklaşık 5 mm uzunluğunda ve çanak yapraklar gibi sarkık, yumurta veya küre şeklinde meyvesi olan, koyu mavi-mor, kırmızı, yeşil veya sarı renkte, sulu, tatlı veya ekşi bir bitkidir. Çekirdekleri armut şeklinde ve sert kabukludur. Kökleri derin çentiklidir. Yaprakların üst yüzleri pürüzsüz, alt yüzeyleri ise tüylüdür. Bitkinin tıbbi olarak kullanılan kısmı yapraklar, meyve ve meyvenin suyudur .

Plazma trigliserid, LDL kolesterol ve apolipoprotein B ve E seviyelerini düşürdüğü, plazma lipitleri üzerine yararlı etkiler yaptığı, antiaterosklerotik etki gösterdiği ve kardiyoprotektif özellikte olduğu bildirilmektedir (142, 145). Üzüm çekirdeği ekstresinde bulunan proantosiyanidin antioksidan etkisinin vitamin C ve

Vitamin E ile karşılaştırıldığında yaklaşık 50 kat daha potent olduğu ve bunun mikrovasküler hastalıkların terapötik kontrolünde kullanım için güçlü bir gerekçe oluşturduğu bildirilmektedir (44, 49). C ve E vitamini seviyelerinin de bakıldığı antioksidan aktivite tayini için yapılan başka bir çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin serum C ve E vitamini seviyeleri üzerine etkisi olmazken, serum total antioksidan aktivitesini oldukça arttırdığı bildirilmiştir (107).

Bir çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksikite gösterdiği, diğer bir çalışmada intestinal adenom oluşumunu engelleyici olduğu bildirilmiştir (47, 107). Proanosiyanidlerin koruyucu özellikleri, serbest radikaller ve oksidatif strese karşı etkinliğinden dolayıdır (143). Bileşiğin güçlü antioksidan etkilerine bağlı olan antitümör destekleyici aktivitesi deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (146).

Üzüm çekirdeği ekstresinin göz zorlanması ve parlak ışığa maruz kalma sonrasındaki oküler stresin objektif ve subjektif semptomlarını anlamlı olarak düzelttiği, kıl folikülü hücrelerinin proliferasyonunu arttırarak kıl gelişimini indüklediği ve saç gelişimini arttırdığı, karaciğer hücrelerinin apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü ve DNA hasarını anlamlı olarak azalttığı, premenstrüel sendroma bağlı olan ödem, abdominal şişkinlik, pelvis ağrıları, kilo değişimleri ve bacaklardaki venöz problemler gibi semptomları azalttığı bildirilmiştir (6,18, 114, 128).

4.4.1.3. Havlıcan (Alphina Officinarum)

Koyu, kızıl-kahverengi yaklaşık 1–2 cm eninde ve 3–6 cm boyunda silindirik rizomlara sahip çok yıllık bir bitkidir. Tıbbi olarak kullanılan kısmı rizomudur. Gövde 1.5 m uzunlukta olabilen beyaz veya kırmızı renkte, orkideye benzer çiçekleri olan dar uzun yapraklar içerir. İçinde daha koyu bir merkezi kolonun bulunduğu soluk renkli rizom, sert ve dayanıklıdır. Keskin ve acı bir tadı vardır. Lipopolisakkaritle aktive edilmiş fare peritoneal makrofajında nitrit oksit üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bitkinin antispazmotik, antifilojistik ve antibakteriyel özellikleri olduğu söylenmektedir (95).

4.4.1.4. Kekik (*Thymus Vulgaris*)

Bodur ağaç görüntüsünde olan bitkinin boyu 50 cm' ye kadar ulaşır. Dik, odunumsu, çok dallı çalı görüntüsündedir. Çiçekleri mavi-mordan parlak kırmızıya kadar değişen renklerde 3–6 tomurcuklu demetler şeklinde bulunan bir bitkidir. Kokusu aromatik, tadı biraz acıdır. Tıbbi kısmı, taze, çiçek açmış bitki, kurutulmuş yapraklar ve dilimlenmiş kuru yapraklardan ekstre edilen yağdır. Yapraklarının bilinen antioksidanlar olan alfa tokoferal ve bütile hidroksitoluenle kıyaslanabilir düzeyde oksidan etki gösterdiği ve oksidatif zararı engelleyerek ateroskleroza önlediği bildirilmiştir (138).

4.4.1.5. Meyan (*Glycyrrhiza Glabra*)

Aksiler çiçekleri dik, sivrimsi ve 10–15 cm uzunluğunda, çiçeklerin her biri 1–1.5 cm boyunda, mavimsi soluk mor renkli, kısa pediküllü, çiçek zarfı kısa, çan şeklinde ve tüylü, taç yaprakları dar, meyvesi baklamsı 1.5–2.5 cm uzunluğunda ve 4–6 mm genişliğinde, dik, dışa dönük, tüysüz, çukurlu ve genellikle 3–5 kahverengi çekirdeği olan bir bitkidir. 15 cm uzunluğunda 3–5 yan köklere bölünmüş kazık kökü vardır. Bitkinin tıbbi olarak kullanılan kısımları soyulmamış kurutulmuş kök ve saçakları, soyulmuş kurutulmuş kökleri ve köklü rizomlarıdır.

Meyan içerisindeki bazı bileşiklerin metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* türleri üzerinde antibakteriyel etkileri olduğu, meyan yapraklarının antifungal ve antibakteriyel etkili bileşikler içerdiği, köklerinden elde edilen ekstrenin antiprotozoal bir ilaç için temel yapı teşkil ettiği bildirilmiştir (24, 145, 117). Meyan, kortizolün kortizona çevrilmesinden sorumlu enzim olan renal 11- β hidroksisteroid dehidrojenazı inhibe etmektedir. Kortizolün mineralokortikoid etkileri serum potasyum düzeylerinde azalmaya, serum sodyum düzeylerinde artışa ve buna bağlı olarak su retansiyonuna, kilo artışına ve hipertansiyona neden olmaktadır (111).

İnsan anöplöid hücrelerinde HSV-1 büyümesini inhibe ettiği, Hepatit A virüsü ile enfekte olmuş insan hepatoma hücrelerinde viral antijen ekspresyonunu baskılayarak ve hücre membran akışkanlığını azaltarak virüsün penetre olmasını önlediği bildirilmiştir (89). T hücrelerini modüle ettiği, NK aktivitesini güçlendirdiği ve HBsAg immunojenitesini arttırdığı da bildirilmiştir (65, 79, 89). HIV üzerindeki antiviral etkinliğini, virüs hücre bağlanmasını interfere ederek replikasyonu inhibe etmek ve dev hücre formasyonunu baskılamak suretiyle göstermektedir (105). Bir çalışmada da meyanın SARS hastalığına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (26).

Meyan kökünün aseton ekstresinde antioksidan özelliklere sahip yedi tane bileşik tespit edilmiştir. Aköz serbest radikal oluşturan bir madde kullanılarak yapılan antioksidan aktivite testinde E vitamini antioksidan bir etkinlik göstermezken, ekimolar miktardaki sözü edilen meyan bileşiklerinin büyük oranda LDL oksidasyonunu engellediği gözlenmiştir (139). Meyanın aspirinle indüklenen gastrik ülserde koruyucu etkileri olduğu belirlenmiştir (33). Meyan gastrik mukozadan mukus sekresyonu oranını arttırdığı ve antiülser etki için potansiyel bir medyatör olan endojen sekretin salınımını sağladığı bildirilmiştir (124).

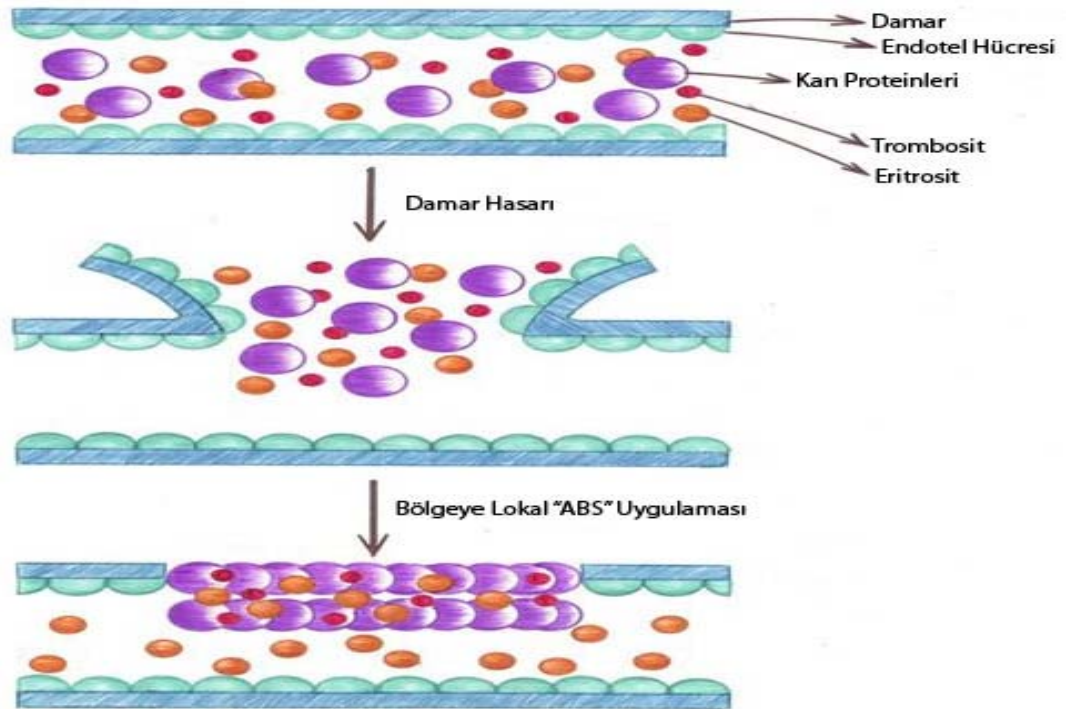
Glycrrhiza Glabra köklerinden elde edilen ekstraktın in vitro hücre dizilerinde anjiogenezi inhibe ettiği, vasküler endotelyal büyüme faktörü üretimini azalttığı, sitokinlerle indüklenen neovaskülarizasyonu azalttığı bilinmektedir (122).

4.4.1.6. ABS' nin etki mekanizması

ABS' nin etkisini, fibrinojen başta olmak üzere kan proteinleri ve eritrositlerin, plazma ve serumda "Protein Ağı" meydana getirmesi neticesinde gösterdiği bildirilmektedir. ABS' nin etkisi çok hızlı başlamakta, eritrosit ve kan proteinlerinin birleşmesiyle meydana gelen enkapsüle protein ağı formasyonu bir saniyeden daha kısa sürede meydana gelmektedir. Yapılan biyokimyasal ölçümlerde, pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. ABS kullanımını takiben plazma fibrinojen aktivitesinde azalma ve fibrinojen antijeninde düşme olduğu, buna bağlı trombin zamanının uzadığı bildirilmektedir (50). ABS' nin etki mekanizması Şekil 3'

te şematik olarak gösterilmektedir.

Şekil 1: ABS' nin etki mekanizması



4.4.1.7. ABS' nin etkileri

ABS ile yapılan ilk in vivo çalışmada deney hayvanı olarak kedi ve köpek kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda ABS' nin kedi ve köpeklerin insizyonel yaralarında kanama kontrolü ve kanamanın durdurulmasında etkili olduğu, alerjik reaksiyon, renk değişikliği ve kimyasal reaksiyon gözlenmediği, güvenle kullanılabilir bir madde olduğu bildirilmiştir (13). ABS' nin, hemostatik etki potansiyelini ortaya koymak üzere yapılan sonraki çalışmalarda ilacın, domuzda safen arter, safen ven, karaciğer, yüzeysel cilt kesisi ve derin cilt kesisi kanamalarında etkin hemostaz sağladığı, farklı preparatları ve uygulanma şekillerinin kıyaslanmasında sprey, ampül ve tampon şeklinde kullanımının cilt yaralanmalarında güçlü hemostatik etki göstermesine karşın, damar yaralanmalarında diğerlerine oranla tampon formunun daha etkili olduğu bildirilmiştir (14).

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, topikal ABS kullanımının, Warfarin, aspirin ve enoksaparin kullanılarak antikoagülan tedavi uygulanan ratlarda kanama süresini ve miktarını anlamlı derecede azalttığı böylelikle in vivo ortamda da etkili olduğu ortaya konmuştur (20, 81).

ABS' nin ürolojik cerrahi uygulamalarında kullanılabilirliğini göstermek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kanlanması yoğun bir organ olan böbrek dokusu üzerindeki hemostatik etkinliğinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada, sıçanda parsiyel nefrektomi modeli oluşturularak ABS uygulanmış ve renal doku makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak eritrosit agregasyonu görülmesi ABS' nin hemostatik mekanizmasının böbrekte de gerçekleştiğini ayrıca glomeruler nekroz ve kalsifikasyonun olmaması da renal doku üzerinde pozitif etkilere sahip olduğunu göstermiştir (61). ABS' nin, renal travma sonrası gelişen kanama üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı, başka bir çalışmada, ABS uygulanmasıyla böbrek dokusunda, histopatolojik olarak dev hücre reaksiyonu, akut inflamasyon, fibrozis, adezyon, fibroblast aktivasyonu, kalsifikasyon ve glomeruler nekroz saptanmadığı, eritrosit agregasyonu ve mikrovasküler proliferasyon gibi böbrek histopatolojisinde olumlu değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (62).

ABS' nin, penil kavernozaal cerrahilerde kullanılabirliğini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada ise, histopatolojik olarak kavernoza dokuda eritrosit agregasyonu oluşturduğu, hemostatik ve antienflamatuar etki gösterdiği, böylelikle kavernoza doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri sebebiyle penil kavernozaal cerrahilerde hemostatik ajan olarak kullanılabirliği gösterilmiştir (94).

ABS klinikte ilk olarak, hemofili A tanısıyla takip edilen ve sünnet sonrası sızıntı tarzında kanaması olan 16 yaşındaki erkek hastada denenmiştir. Yüksek dozda faktör VIII tedavisine yanıt vermeyen, ilave olarak siklofosfamid ile prednizolon verilen ve bunlemlere rağmen kanaması devam eden olguda, ABS' nin kanayan yere yüzeyel olarak sürülmesini takiben birkaç dakika içinde kanamanın tamamen durduğu bildirilmiştir (109). Kanama diyatezi olan bir diğer hemofili A hastasında da aynı şekilde sünnet sonrası kanamanın kontrolünde başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (21).

ABS ile normal steril spancın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamanın kontrolü üzerine etkileri arasında fark olup olmadığının araştırılması için yapılan bir çalışmada ABS kullanılan hastalarda kanamanın daha kısa sürede durdurulduğu ve daha az oranda tekrarladığı ve sonuçların istatistiksel olarak anlamı çıktığı bildirilmiştir (39).

Glanzman trombasteni, kalıtsal trombositopeni, afibrinojenemi ve vWF eksikliğine bağlı trombosit adezyon bozukluğu ile birlikte faktör VIII düzeyleri düşük olan olgularda, standart yöntemlerle kontrol altına alınamamış kritik kanamaların topikal kontrolünde ABS kullanımıyla başarılı sonuçlar alındığı ve ABS' nin güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (4, 28, 30, 57, 135). Kalıtsal kanama diyatezlerinin yanı sıra, böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı, dissemine intravasküler koaglasyonlu olguların yüzeyel kanamalarında ve hepatik yetmezlik ve hipersplenizme bağlı edinsel kanama diyatezlerinde de ABS kullanımıyla kritik kanamaların topikal kontrolüne ilişkin olgu çalışmaları bulunmaktadır (110, 135).

Özellikle doğumsal ve edinsel kanama bozuklukları ya da antikoaglan tedavi

nedeniyle diş çekimi operasyonlarında problem yaşanan olgularda, lokal kanamayı kontrol etmeye yönelik diş çekim kavitesine ABS uygulanarak, akut kanamanın durdurulmasında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (4). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış olan bu ajanın, üst gastrointestinal sistem kanamasında endoskopik olarak biyopsi alınan bir olguda biyopsi bölgesine topikal uygulamayla da ani kanama kontrolü sağlandığı bildirilmektedir (85). Bir diğer çalışmada nazal cerrahi sırasında ve sonrasında normal tampon uygulamasına kıyasla ABS emdirilmiş tamponların, kanama miktarı ve sıklığını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı ve yara iyileşmesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (74).

Kemik iliği transplantasyonu yapılmış bir olguda, ABS uygulamasının epistaksis kontrolünde emniyetle kullanılabileceği ve tekrarlayan epistaksis ataklarında nazal tamponla birlikte ABS uygulanmasının kanama tekrarını önlediği bildirilmiştir (51, 85).

Koroner arter bypass greft cerrahisinde bypass sütür çizgisine veya kanama alanına ABS çözeltisi püskürtülmesi suretiyle, tüm olgularda, sütür çizgisi de dahil olmak üzere mediastinal yapılardan kanamanın durduğu, şiddetli kanama nedeniyle cerrahi revizyon gereksinimi olmadığı ve mediasten kanamasının ciddi bir sorun teşkil ettiği açık kalp ameliyatlarında ABS' nin kanama kontrolü için umut vadeden bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır (40).

Yapılan bir çalışmada, Kırım Kongo kanamalı ateşı hastalarında ABS' nin hemostaz üzerine etkinliği ve yan etkileri araştırılmış, epistaksis, dişeti kanamaları, hemoroid kanamaları ve intravenöz enjeksiyon bölgesindeki cilt kanamalarında lokal kullanımıyla kanamayı kontrol altına aldığı ve ilacı tolere edememe gibi sistemik yan etkilerin, irritasyon, ödem, kızarıklık, kaşıntı ve döküntü benzeri lokal yan etkilerin görülmediği bildirilmiştir (17).

ABS' nin aralarında insan patojeni ve gıda bozulma etmeni bakterilerin de bulunduğu, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterdiği, antifungal etkinliğinin olduğu, antimikrobiyal aktivitesinden enfeksiyon

hastalıkları ile hastane enfeksiyonlarının tedavisinde ve gıdaların korunmasında faydalanabileceği bildirilmiştir (2, 15, 118).

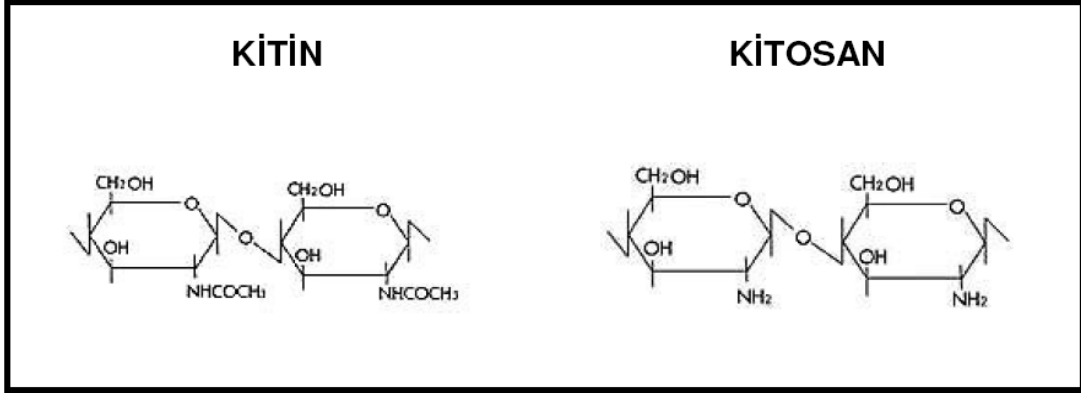
ABS' nin erken dönem kemik doku iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, yeni kemik doku yapımını anlamlı derecede arttırdığı, iltihap ve nekroz oranlarını anlamlı derecede düşürdüğü, sonuç olarak ABS' in erken dönem kemik doku iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (35). ABS' nin hücrel ve vasküler proliferasyon üzerindeki kombine etkisiyle ilgili yapılmış çalışmalarda, doku beslenmesini arttırdığı, cilt fleplerinde nekroz oranını anlamlı biçimde azalttığı bildirilmiştir (75).

Standardize bitkisel karışım olan ABS' nin, bileşenlerinin bazı etkilerine sahip olması beklenmektedir. Antineoplastik etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, in vitro ortamda osteosarkom hücrelerinin ve insan kolon kanseri hücrelerinin invazyonunda doza bağlı inhibisyon ve canlılıklarında ise azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir (52, 53). Mezenkimal kök hücre gelişimi üzerinde ise, ortamda yoğun agregasyon yapması nedeniyle kültürde negatif yönde etki ettiği tespit edilmiştir (77).

4.5. Kitozan

Kitozan lineer bir polisakkarit olup glukozamin ve N-asetilglukozamin' in β -1,4 bağlanmasından oluşmaktadır. Hidrofobik bir polimer olan kitozan kitinin N-asetilasyonu ile elde edilir. Kitin eklem bacaklıların kabuklarının ana elementidir. Sonuçta oluşan kitozan 1-4, 2-amino-2-deoksi- β -D-glukan yapısında hyalüronik asit benzeri bir maddedir (Şekil 2). Moleküler ağırlığı 800-1500 Kd arasında değişmektedir. Biyoparçalanabilir ve toksik değildir. Solüsyon, tabaka, sünger ve jel kıvamında kullanılabilmesi materyale ek avantajlar getirmiştir (102).

Şekil 2: Asetil-glukozamin gruplarının tekrarlayan zincirlerinden oluşan kitinden asetil grupların çıkarılması sonucu (CH₃-CO) kitozan elde edilmişinin şematik görüntüsü



Kitozan maddesinin hemostatik özelliklerinin bulunması kitozanın cerrahi sonrası kullanımını gündeme getirmiştir, lizozomal yoldan rezorbe olduğu için dikiş materyali olarak da kullanılabilir. Ayrıca makrofajlar tarafından salınan plazminojen aktivatör faktörün salınımını azalttığı gösterilmiştir (121). Kitozanın bu özellikleri ile yara iyileşmesinde büyük öneme sahip pıhtı stabilizasyonuna katkıda bulunabileceği savunulmuştur.

Kitozan antibakteriyel ve antifungal özellikler taşımaktadır. Asetik asitte çözülmüş kitozan solüsyonlarının gram (+) ve gram (-) bakterilerin üremesini inhibe ettikleri bilinmektedir. Kitozanın bakteri üremesi inhibisyonunu amino grubuyla bakteri üzerinde bulunan anyonik gruplar arasındaki reaksiyonla yaptığı düşünülmektedir (123). Farklı patojenler üzerinde 298 kültürde yapılmış in vitro çalışmada N-karboksibütül kitozanın mikrobiyal hücrelerde morfolojik değişikliğe sebep olduğu bulunmuştur (101).

Kitozan periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmasına olanak sağlayacak birçok özelliğe de sahiptir. Majör periodontal patojenlerden *P. gingivalis*' in kitozana eklenen farklı konsantrasyonlardaki klorheksidin jel ve film formülasyonlarıyla

oluşturduğu inhibisyon zonları incelendiğinde; bu patojenin kitozan ve klorheksidine duyarlı olduğu belirtilmiştir. P.gingivalisin kitozana olan duyarlılığının kitozanın moleküler ağırlığıyla doğru orantılı olarak arttığı gözlemlenmiş ve jel formunun elde edilebilmesi ile kitozanın patolojik ceplere lokal olarak uygulanması önerilmiştir (66). P. gingivalis gibi periodontitis etyolojisinde önemli bir yere sahip olan Actinobacillus actinomycetemcomitans' ın da (Aa) kitozana karşı duyarlılığı gösterilmiştir ve %0,1' lik kitozanın 2 log CFU/ml Aa' yı 30 dakika içerisinde inaktive ettiği gözlemlenmiştir. Elektron mikroskobu incelemelerinde kitozanın bu etkiyi A. actinomycetemcomitans' ın hücre membranını parçalayarak yaptığı gösterilmiştir (32).

Antifungal özelliğini test etmek amacıyla yapılan bir çalışmada ise kitozan, klorheksidin ile lokal salınım yapan jel formülasyonunda kullanılmış, bu kombinasyonun yüksek antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur (127).

Kitozanın anjiyogenezi arttırdığı ve fibrogenezi azalttığı da gösterilmiştir. Ayrıca N-karboksibütül kitozan jelin yara iyileşmesi sırasında daha gevşek bir bağ dokusunun oluşumuna neden olduğu, bu sayede hücre çoğalmasını ve difüzyonu artırarak yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı savunulmuştur (100).

Yapısal özellikleri glukozaminoglikanlara (GAG) benzeyen kitozan GAG' ları fonksiyonel olarak taklit edebilmektedir. Bunun sonucunda bağ dokusu organizasyonunda indüktif ve stimülatör aktivite gösterebileceği öne sürülmüştür. GAG' ların dokuda hücre farklılaşmasını arttırdığı ve hücrelerin sentezi ve hareketi üzerindeki olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir (134) .

Kitozanın makrofajları aktive ettiği ve makrofajlardan interferon, TNF ve interlökin-1 salınımına neden olduğu bilinmektedir. Söz konusu mediatörlerin fibroblast proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (106) .

Kitozanın makrofajlar tarafından üretilen lizozim ve NAGASE (Nacetyl-β-D-glucosaminidases) enzimi ile depolimerize olması sonucunda ortaya çıkan amino

grup şekerler hem fibroblast proliferasyonunu artırır hem de kollajen birikimini düzenlerler. Daha sonra bu amino grup şekerler ya glikoproteinlerin yapısına katılır ya da karbondioksit olarak vücuttan atılırlar. Kitozanın lizozoma olan duyarlılığı deasetilizasyon miktarı ile ilişkilidir (102).

Yara iyileşmesinin erken safhalarında kitozanın kollajen sentezini arttırdığı ve yara iyileşmesini düzenlediği bilinmektedir. Kitozanın bu etkiyi hangi mekanizma ile yaptığı sorusunun cevabını bulmak ve fibroblastların kitin ve türevlerinden nasıl etkilendikleri sorusuna cevap aramak üzere Mori ve arkadaşlarının (98) 1997 yılında yaptıkları çalışmada; yüksek konsantrasyonda (500µg/ml) kitozan ile fibroblastlar kültüre edilmiş ve kitozanın yüksek konsantrasyonda fibroblast proliferasyonunu ve fibroblastlardan TNF-α, IL-1, IL-6 sentezini azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın kitozanın fibroblastlardan IL-8 salınımını arttırdığı rapor edilmiştir. Sonuçta kitozanın yara iyileşmesi üzerindeki belirleyici rolünün; fibroblast sayısını arttırması ile değil nötrofil kemotaksisi ve anjiyogenezisi arttırması ile bilinen IL-8 konsantrasyonundaki artış ile gerçekleştiğini savunmuşlardır.

Ueno ve arkadaşları (136) 1999 yılında bu etkiyi daha derin olarak incelemek üzere beagle köpeklerin derisi üzerinde 2x2 cm boyunda açık yara oluşturmuşlar ve kitozanın bu yaralar üzerindeki etkisini 15 gün boyunca histolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelemişlerdir. Deneyin 3. gününde kitozan grubunda PMNL' ler ve makrofajların kontrol grubuna göre yoğun infiltrasyonu gözlemlenmiş; bu durum kompleman C5a' nın aktivasyonundaki artışa ve kitozanın fibroblastlardan IL-8 artışına neden olması ile açıklanmıştır. Altıncı günde ise kitozan grubunda kontrole göre daha çok fibroblast izlenmiştir. Bu durumun ise kitozanın makrofajlardan IL-1 salınımını arttırması sonucu olabileceği düşünülmüştür. 9. ve 15. günlerde ise kitozan grubundaki kollajen tabakanın kalınlığı ve tip III kollajen miktarı; kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Aynı çalışma grubu 2001 yılında kitozanın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini hangi mekanizma ile yaptığı sorusuna cevap aramışlar ve kitozanın direkt olarak

fibroblast proliferasyonu ve sentezi üzerindeki etkilerini ve makrofajlardan büyüme faktörleri salınımı üzerindeki etkilerini in vitro olarak incelemişlerdir. Bu amaçla fare fibroblastları ve makrofajlarını 5, 50 ve 500 µg/ml kitozan ile kültüre etmişlerdir. Sonuçta kitozanın fibroblast proliferasyonunu, fibroblastlardan tip I ve tip III kollajen yapımını ve fibronektin salınımını arttırmadığını izlemişlerdir. Buna karşın kitozanın makrofajlardan TGF-β1 ve PDGF salınımını arttırdığı gözlemlenmiş ve kitozanın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini ve kollajen sentezini arttırmasının nedeninin makrofajlardan büyüme faktörleri salınımını arttırmasına bağlamışlardır (137).

Kitozanın kemik üzerindeki etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Lahiji ve arkadaşları (88) kitozanın osteoblast proliferasyonu ve osteoblastlardan tip I kollajen salınımı üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve insan osteoblastlarını yedi gün boyunca kitozan ile kültüre etmişlerdir. Kitozan osteoblast proliferasyonunu değiştirmemiş ve 7. gün sonunda hücrelerin %90' nının canlı olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber kültüre edilen osteoblastlar tip I kollajen sentezi yapabilmiştir. Bu sonuçla kitozanın osteoblast proliferasyonunu ve sentezini destekleyen bir matris olarak kullanılabileceği yorumu çıkarılmıştır.

Osteoblastların kitozana duyarlılıklarını gösteren bir başka çalışmada ise fare osteoblastları ve fibroblastları, kitozan yerleştirilmiş kaplarda ayrı ayrı kültüre edilmiş ve serum yerleştirilmiş kaplarla karşılaştırılmıştır. Sonuçta kitozanın 1. saat sonunda osteoblast ataşmanını serum yerleştirilmiş kaplara göre anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte kitozan yerleştirilen kaplarda osteoblastlar fibroblastlara göre 1. saatin sonunda daha fazla yapışmış ve yayılmışlardır. Bu sonuçlarla osteoblastların başlangıçta kitozana duyarlılığının fibroblastlara göre daha fazla olduğu gösterilmiş ve özellikle kemik rejenerasyonunda kitozanın bu özelliğinden dolayı kullanılabileceği savunulmuştur (55) .

Muzarelli ve arkadaşları (103) kitozanı metilprirollidinon ile birleştirip jel formu elde ettikten sonra tavşan tibialarında oluşturulan 2x15 mm' lik defektlere uygulamışlar, 60 gün sonra alınan histolojik kesitleri Işık mikroskopunda

değerlendirilmişlerdir. Kitozan jelin bulunduğu defektlerde kontrol grubu defektlere göre hem komşu kemik bölgesinden hem de periosttan köken alan daha fazla yeni oluşmuş kemik izlenmiştir. Bu yeni oluşan kemiğin etrafında iltihabi hücrelerle birlikte kitozan artıkları görülmesine rağmen osseöz trabeküler yapı, osteoblast hücre mevcudiyeti ve fibröz mezenkimal doku kontrol defekt bölgelerine göre daha fazla gözlenmiştir. Sonuçta kitozanın osteokondüktif bir materyal olarak kemik rejenerasyonunda da kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Embriyolojik fare kalvarialarıyla yapılan bir diğer çalışmada in vitro olarak kitozanın mezenkimal dokularda osteogenezise etkisi 14 gün boyunca incelenmiş, kitozan kaplarında kontrol grubuna göre iki kat daha fazla kemik formunda koloniler gözlenmiştir. Ayrıca kitozan çevresinde fibroplazi gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak kitozanın; osteoprogenitör hücrelerin farklılaşmasını arttırdığı savunulmuştur (80).

Koyun femoral kondilinde oluşturulan deneysel kemik lezyonlarına imidazol grubu bağlanarak modifiye edilen kitozan uygulanmış ve 40. gün sonunda kontrol grubuna göre homojen, mineralize ve düzenli lameller organizasyon gösteren osseöz doku sağladığı rapor edilmiştir. Sonuçta kitozanın osteoindüktif özelliği olduğu ve mineralizasyona katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (104). Bu özellikleriyle kitozan jel formunda kemik defektlerinin doldurulup yeni kemik oluşumunda başarıyla kullanılmıştır (48).

Kitozan farklı form ve formülasyonlarda taşıyıcı olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Yapılan bir çalışmada (31) asetik asitte çözüldükten sonra bazı solüsyonlarla reaksiyona sokulup hava basıncı altında boncuk (1.1mm çapında) ve granül (0.5mm çapında) olarak iki farklı yapıda hazırlanan kitozanın, asidik ve bazik ortamda ampisilin salınımına etkisi incelenmiş, boncuk formda ilaç salınımının, granül forma göre daha yavaş olduğu, aynı zamanda asidik ortamda kitozanın jel özelliğinin artması nedeniyle ilaç salınımının daha fazla olduğu bulunmuştur. Böylece kitozan formülasyonundaki ufak modifikasyonlarla ilaç salınımının kontrollü olarak yapılabileceği savunulmuştur.

Yapılan diğerk bir çalışmada kitozan trikalsiyum fosfat (TCP) ile karıştırılarak matriks elde edilmiş, bu hamurumsu matriks fare kalvariasında oluşturulan 8 mm' lik defektlere uygulanmıştır. Sonuçta kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla yeni kemik oluşumu izlenmiştir. Bu matriks içine PDGF eklenmesi kontrole göre 4 kat daha fazla yeni kemik oluşumuna neden olmuştur. Yeni oluşan kemik içinde bulunan matriks etrafında fibröz enkapslasyona rastlanmamıştır. Aynı matriks üzerine fetal rat kalvariasından elde edilen osteoblastlar eklenerek 56 gün boyunca kültüre edilmiştir. Yirmi altı gün sonra osteoblastik hücreler matriks üzerinde osteoid dokuyu oluşurmaya başlamış, osteoblast ataşmanı, proliferasyonu ve farklılaşması gözlemlenmiştir (90).

Mizuno ve arkadaşları 2002 yılında (97) b-FGF (basic fibroblast growth factor) yüklenmiş kitozan filmin yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında farelerin sırtlarında açılan 1.6 cm' lik tam kalınlık flepler sonrası yerleştirilen kitozan, kitozan+b-FGF film ile kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Sonuçta hem kitozanın hem de kitozan+ bFGF' nin 20 gün sonra yara iyileşmesini arttırdığı, daha fazla kapiller formasyon, makrofaj ve fibroblast infiltrasyonu gösterdiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte kitozan+bFGF grubunda yara ağızlarının daha fazla yaklaşmış olduğu izlenmiş, histolojik incelemede diğerk gruplara göre daha kalın bir granülasyon dokusu gözlemlenmiştir. 2 μg ve 6 μg olarak yüklenen bFGF' nin aktivitesinin 20 gün boyunca stabil kaldığı belirtilmiştir. Bu sürecin sonunda kitozan film üzerinde kalan büyüme faktörü oranı %52 olarak kaydedilmiştir. Sonuçta kitozan matriksin b-FGF için taşıyıcı olarak kullanılabilceği savunulmuştur.

Temelde kitozanın ve beraberinde farklı formülasyonlarının kemik iyileşmesine olan olumlu etkileri birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Diņcer, 2002 yılında yaptığı çalışmasında kitozan ve kitozan-klindamisin jelin deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerine uygulandığında, kemikte yaratacağı değişlikleri ve kemik iyileşmesine etkilerini histopatolojik olarak incelemiştir. Sonuç olarak kitozan ve kitozan-klindamisin jel ile, kemik defektlerinin kapanması ve iyileşmesi açısından karşılaştırıldığında, kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış,

kitozan-klindamisin jel biraz daha etkili olduğu, kontrol grubuna göre ise her ikisi için de ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (160).

Kanama durdurucu ajan olarak kitozanın yara iyileşmesine etkilerinin gösterildiği 2007 yılına ait bir çalışmada Deng ve arkadaşları hazırladıkları kitozan jelatin esaslı hemostatik yara örtücü materyali, Yeni Zelanda tavşanlarının sırtında oluşturulan yara yüzeylerine uygulamış ve sonuçları çeşitli açılardan histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda Deng ve arkadaşlarının hazırladığı yara örtücünün hemostatik ve antibakteriyel özellikleri çok başarılı bulunmuştur (36).

5. Gereç ve Yöntem

5.1 Denek Seçimi

Çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen 24 adet;

- Sprague-Dawley cinsi
- 300g ila 330g ağırlığında
- Erkek
- Sağlıklı

sıçan kullanılmıştır.

Çalışmamızın deney aşamaları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda, histolojik incelemeleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Bilim Daları'nda gerçekleştirildi.

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi' nin 12.02.2010 tarih ve 22.2010.mar sayılı kararı ile onaylandı.

5.2 Çalışma Grupları

1. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan ve 2. günde sakrifiye edilen grup.

2. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade, İngiltere) uygulanan ve 2. günde sakrifiye edilen grup.

3. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye Ankaferd® adlı lokal hemostatik ajan uygulanan ve 2. günde sakrifiye edilen grup.

4. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan ve 7. günde sakrifiye edilen grup.

5. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade, İngiltere) uygulanan ve 7. günde sakrifiye edilen grup.

6. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye Ankaferd® adlı lokal hemostatik ajan uygulanan ve 7. günde sakrifiye edilen grup.

7. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan ve 21. günde sakrifiye edilen grup.

8. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan ve 21. günde sakrifiye edilen grup.

9. Grup : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye Ankaferd® adlı lokal hemostatik ajan uygulanan ve 21. günde sakrifiye edilen grup.

5.3 Çalışma Planı

Çalışmamızda kullanılan 24 adet denekte, her denekte bilateral olarak yapılan diş çekimleriyle birlikte toplam 48 adet deney bölgesi oluşturuldu. Bu deney bölgeleri, kullanılan ilaçlar, kontrol için bırakılan bölgeler ve farklı inceleme günleri baz alınarak toplam 9 gruba ayrıldı.

Sıçanlara veteriner denetiminde anestezi olarak 90mg/kg dozunda ketamin ve hem analjezik hem de anestezi olarak 10mg/kg ksilazin enjekte edilerek deneklerin genel anestezi sağlandı. Asepsi ve antisepsi şartlarına uyularak cerrahi işleme hazır hale getirilen deneklerin sağ ve sol alt 1. azı dişlerinin çekiminden önce bölgeye kanama ve işlem sonrası ağrı kontrolü için dental amaçlı kullanılan bir lokal anestezi olan Maxicaine HCl ile infiltratif anestezi yapıldı.

Steril cerrahi aletlerle sıçanların dil ve yanağı ekarte edildikten sonra, ucu kıvrık uygun hemostat ile lüksasyon yaparak, deneklerin alt sağ ve alt sol olmak üzere iki adet birinci büyük azı dişi çekildi. Çekimden sonra, planlanan sayılara uygun olarak deneklerin bir kısmının çekim bölgelerine ampül formunda ve sıvı şeklindeki 1 ml Ankaferd® topikal olarak uygulanıp, 2 dakikalık bir süre zarfında steril tamponla kompres yapıp beklendi. Yine planlanan sayılarda bir denek grubunun çekim bölgelerine ise topikal olarak granül formunda ve sıçanların çekim boşluğunu dolduracak miktarda Celox® uygulandı. Geriye kalan miktardaki sıçan çekim bölgeleri ise diş çekim işlemi sonrası steril gaz tamponla tampone edilip herhangi ilave bir işlem yapılmadan iyileşmeye bırakıldı. Cerrahi işlemlerden sonra ayılması beklenip kafeslere alınan sıçanlar normal su (çesme suyu) ve İstanbul Yem Sanayi tarafından hazırlanan % 21 oranında protein içeren yemlerle beslendi.

Cerrahi işlemden sonra 2., 7. ve 21. günlerde yüksek doz anestezi verilen deneklerde letal etki görüldükten sonra tüm deney ve kontrol gruplarının sakrifikasyon işlemleri tamamlandı. Sıçanların alt çeneleri çıkartıldıktan sonra, histolojik değerlendirmeler için materyaller %10' luk formaldehite kondu.

Diş çekimlerinden 2 gün sonra;

Çekim boşluklarına herhangi bir uygulama yapılmadan iyileşmeye bırakılan sıçanlardan toplam 4 bölgelik bir grup olacak ve 1. Grubu oluşturacak şekilde,

Çekim boşluklarına topikal Celox® uygulaması yapılan sıçanlardan toplam 6 bölgelik bir grup olacak ve 2. Grubu oluşturacak şekilde,

Çekim boşluklarına topikal Ankaferd® uygulaması yapılan sıçanlardan toplam 6 bölgesel bir grup olacak ve 3. Grubu oluşturacak şekilde,

örnekler alındı.

Diş çekimlerinden 7 gün sonra;

Çekim boşluklarına herhangi bir uygulama yapılmadan iyileşmeye bırakılan sıçanlardan toplam 4 bölgesel bir grup olacak ve 4. Grubu oluşturacak şekilde,

Çekim boşluklarına topikal Celox® uygulaması yapılan sıçanlardan toplam 6 bölgesel bir grup olacak ve 5. Grubu oluşturacak şekilde,

Çekim boşluklarına topikal Ankaferd® uygulaması yapılan sıçanlardan toplam 6 bölgesel bir grup olacak ve 6. Grubu oluşturacak şekilde,

örnekler alındı.

Diş çekimlerinden 21 gün sonra;

Çekim boşluklarına herhangi bir uygulama yapılmadan iyileşmeye bırakılan sıçanlardan toplam 4 bölgesel bir grup olacak ve 7. Grubu oluşturacak şekilde,

Çekim boşluklarına topikal Celox® uygulaması yapılan sıçanlardan toplam 6 bölgesel bir grup olacak ve 8. Grubu oluşturacak şekilde,

Çekim boşluklarına topikal Ankaferd® uygulaması yapılan sıçanlardan toplam 6 bölgesel bir grup olacak ve 9. Grubu oluşturacak şekilde,

örnekler alındı.

5.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda:

- 24 adet 300±30 gr ağırlığında, 5 aylık erkek Sprague Dawley türü sıçan

- Sıçanlarda anesteziyi sağlamak Xylazin Hcl (Rompun®) ve Ketamin HCl (50mg/ml Ketalar®, Parke Davis)
- Anestezik enjeksiyonları için steril disposable insülin enjektörleri
- Sıçanlardan diş çekimi yapmak için hazırlanmış ameliyat takımı
- Diş çekimleri sırasında enfeksiyonu engellemek için muayene eldiveni ve disposable cerrahi örtü
- Kanama kontrolü için steril tampon
- Örnekleri saklamak için koyu renk cam kap ve yeter miktarda %10' luk formaldehit solüsyonu kullanıldı.

5.5. Histolojik Değerlendirme

5.5.1. Histolojik Preparatların Hazırlanması

Işık mikroskopunda değerlendirme yapılacak olan alt çene doku örnekleri %10' luk formaldehit içerisinde (10 ml %40' lık formaldehit, 90 ml su) tespit edildikten sonra ticari dekalsifiye solüsyonu (Shandon TBD-1, Rapid Dekalsifier) ile 12 saat süre ile dekalsifiye edildikten sonra akan suda yıkandı. Doku örnekleri alkol serilerinden geçirilerek (%70, %90, %96, %100) dehidrate edildiler ve toluende şeffaflaştırıldılar. Bir gece boyunca 60°C' lik etüvdeki parafinde bekletildikten sonra parafin içine gömülerek bloklandılar. Parafin bloklardan Reichard Jung 1165 Rotocut döner mikrotom ile alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere Hematoksilen – Eozin ve Gomori üçlü boya boyaması uygulandı.

Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama metodu

Toluene alınarak parafinden arındırılan kesitler inen alkol serilerinden geçirilerek (%100, %96, %90, %70) rehidrate edildiler. Suyu indirilen kesitler hematoksilen ile 10 dakika boyandılar. Musluk suyunda 10 dakika boyunca mavileştirme işlemi yapıldıktan

sonra 7 dakika eozin ile boyandılar. Kesitler yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildiler ve toluen ile şeffaflaştırıldılar. Kesitler, üzerlerine entellan damlatıldıktan sonra lamelle kapatıldılar.

Gomori üçlü boya boyama metodu

Gomori üçlü boya boyaması uygulanacak kesitler toluene alınarak parafinden arındırıldıktan sonra inen alkol serilerinden geçirilerek (%100, %96, %90, %70) rehidrate edildiler. Suyu indirilen kesitler Bouin' s solüsyonunda oda ısısında bir gece bekletildi. Kesitlerin üzerinde sarı renk kalmayana kadar musluk suyunda yıkandılar. Weigert Hematoksilende 10 dakika boyandılar ve musluk suyunda 10 dakika boyunca yıkandılar. Gomori üçlü solüsyonunda 45 dak bekletildiler ve sonrasında çok hızlı olarak %0,5 asetik asitle muamele edilip musluk suyunda yıkandılar. Kesitler yükselen alkol serileri (%90, %96, %100) ile dehidrate edilip toluende şeffaflaştırıldıktan sonra entellan damlatılarak lamelle kapatıldılar. Gomori üçlü boya ile boyanan kesitler, Olympus BX51 fotomikroskopta incelendi.

Kesitler iltihap, nekroz, fibrozis, epitel rejenerasyonu ve yeni kemik yapımı kriter alınarak incelendi. Bu bulgulara yok (-), minimale yakın (\pm), minimal (+), minimal-orta arası ($+\pm$), orta (++) , orta-şiddetli arası ($++\pm$), şiddetli (++++) skorlaması uygulanarak değerlendirildi.

5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında dört grup durumunda, gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi; farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. 3 ölçüm için grup içi karşılaştırmalarda Friedman testi;

farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. Bulgular

6.1 Histolojik Bulgular

Tüm gruplarda çekim soketlerinde gözlenen diş kökü parçalarının granülasyon dokusu ile çevrelendiğini, yer yer diş kökü parçalarının yoğunluğu nedeni ile epitel rejenerasyonu geciktirip yara yüzeyinin epitelizasyonunu engellediği izlenmiştir.

2. günde sakrifiye edilen grupların histopatolojik bulguları

Tüm denek gruplarına ait kesitlerde yoğun polimorf nüveli lökositlerden oluşan iltihapsal hücre infiltrasyonu görülmektedir. Kontrol grubuna ait çekim soketlerinde yaygın nekroz alanları ve fibroblast içeren seyrek kollajen liflerden oluşan bağ dokusu üzerinde eksüda ve debris izlenmektedir. Kitozan grubunda yer yer yaygın nekroz alanları gözlenmekle beraber Ankaferd® grubunda nekroz alan yoğunluğu azalmış olarak izlenmiştir. Tüm gruplarda yeni kemik oluşumu ve epitelyum rejenerasyonu henüz mevcut değildir.

7.günde sakrifiye edilen grupların histopatolojik bulguları

Kontrol grubunda inflamasyon yoğunluğu orta derecede devam etmekte iken, Ankaferd® ve Kitozan gruplarında da yoğunlukta azalma gözlenmedi. Nekrotik alan yoğunluğu her üç grupta da orta şiddette gözlendi. Fibrozis gelişimi de yine her üç grupta orta derecede gözlenmekle birlikte Ankaferd® grubunda fibrozisin daha az olduğu izlendi. Alveol kemik civarında yeni kemik oluşum odaklarında osteoblastlar ve osteoklastlar görüldü. Epitel rejenerasyonu kontrol ve kitozan gruplarında orta derecede gözlenirken Ankaferd® grubunda daha az olarak izlendi.

21. günde sakrifiye edilen grupların histopatolojik bulguları

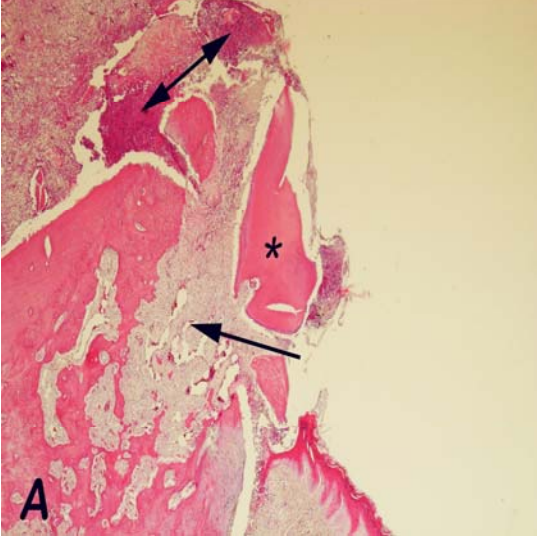
Enflamasyon kitozan grubunda şiddetli olarak devam ederken, Ankaferd® ve

kontrol grublarında orta derecelerde gözlemlendi. Kitozan grubunda 2., 7. ve 21. günlerde inflamasyonun yüksek yoğunlukta seyrettiği görüldü. Bunun yanı sıra kontrol grubunda az yoğunlukta görülen nekrotik alanlar Ankaferd® ve kitozan gruplarında orta derecede gözlemlendi. Kontrol ve Ankaferd® gruplarında granülasyon dokusunun yerini fibrotik alanlara bıraktığı gözlenirken kitozan grubunda granülasyon dokusunun fibrotik alanların yanı sıra devam ettiği gözlemlendi. Bu gözlemler paralelinde kontrol ve Ankaferd® grubunda ileri derecede yeni kemik oluşumu gözlenirken kitozan grubunda orta derecede yeni kemik oluşumu izlendi. Epitel rejenerasyonu Ankaferd® grubunda hafif olarak gözlenirken kontrol ve kitozan gruplarında orta seviyelerde gözlemlendi.

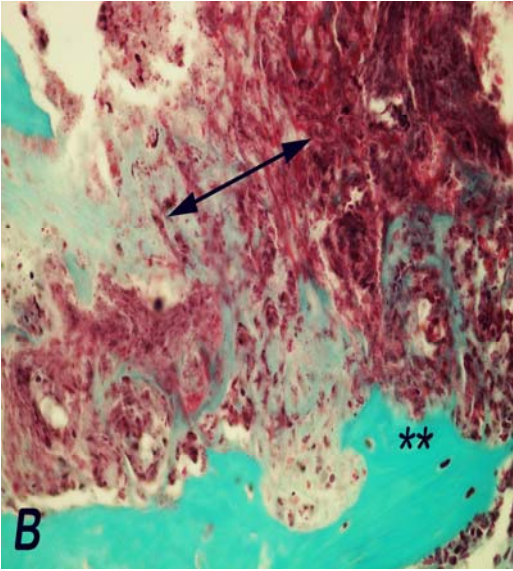
Tablo 1: Doku iyileşmesine ait değerlerin gruplara ve günlere göre değerlendirilmesi

	İnflamasyon	Nekroz	Fibrozis	Yeni kemik oluşumu	Epitel rejenerasyonu
Kontrol					
2.gün	+++	++	+	±	±
7.gün	+++±	+	++	++	++
21.gün	++	++ +	+++	+++	+++±
Ankaferd®					
2.gün	+++	+	+	±	±
7.gün	+++	++	+±	++	+
21.gün	++	++	+++	+++	+
Kitozan					
2.gün	+++	++	±	±	-
7.gün	+++	++	++	++	++
21.gün	+++	+±	++	++	++

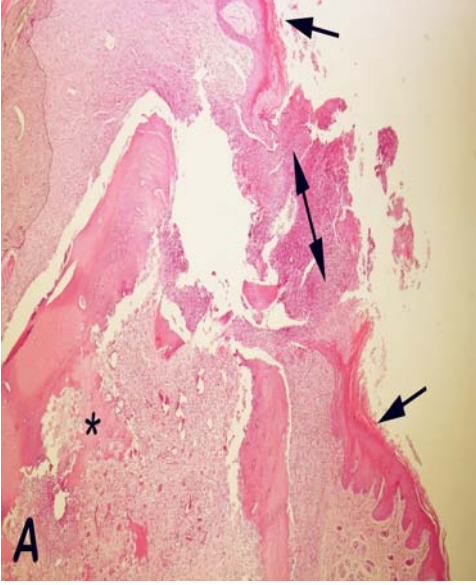
6.1.1 Kontrol Grubu



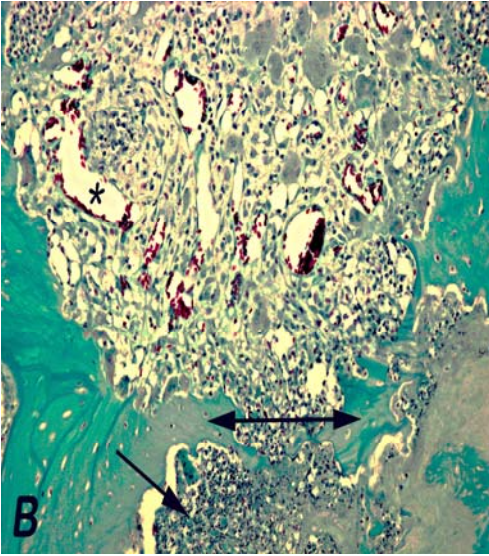
Resim 1: (2. gün) Diş çekim alanında kalan diş parçasının (*) altındaki resolüsyon bölgesi (ok), alanın kenarlarında yoğun inflamasyon bölgesi (çift yönlü ok), H&E boyama, x40



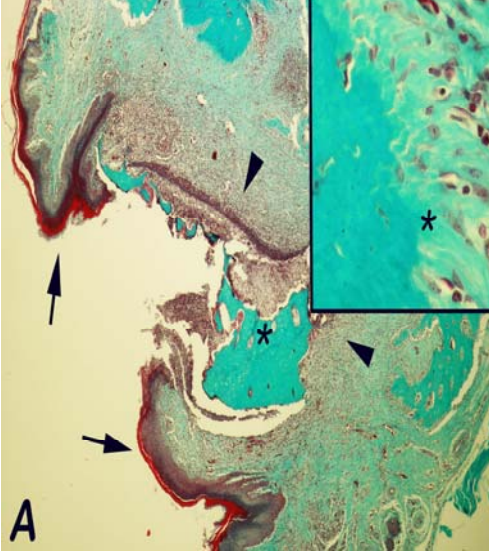
Resim 2: (2. gün) Yoğun nekrotik alan (çift yönlü ok) ve kemik bölgesi (**), Gomori üçlü boyama, x400



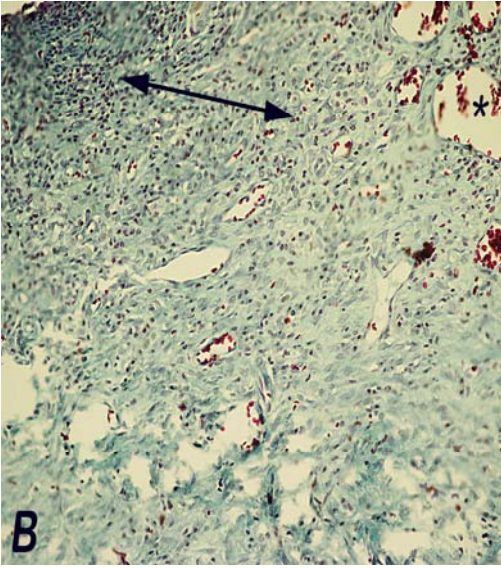
Resim 3: (7. gün) Epitelin her iki yandan çekim bölgesine doğru ilerlemesi (oklar) ve yoğun inflamasyon alanı (çift yönlü ok), yeni gelişmeye başlayan kemik dokusu (*), H&E boyama, x40



Resim 4: (7. gün) İnflamasyon alanı (ok) ve yeni oluşmaya başlayan kemik dokusu (çift yönlü ok), artmış anjiogenez (*), Gomori üçlü boyama, x200

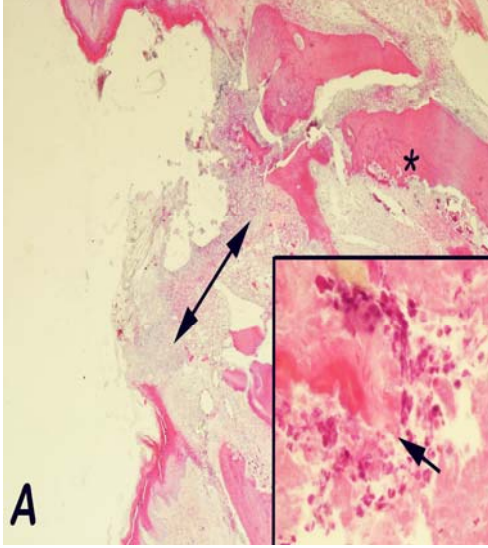


Resim 5: (21. gün) Epitel dokusunun çekim alanına ilerlemesi (oklar), devam eden inflamasyon (okbaşı), ve yeni kemikleşme bölgeleri (*), Gomori üçlü boyama, x40, küçük resim x400

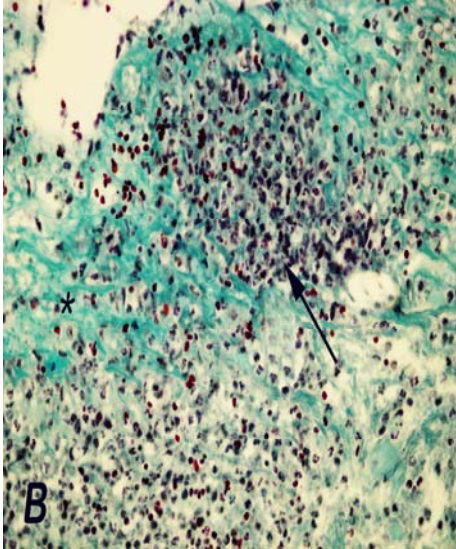


Resim 6: (21. gün) Çekim alanında yeni oluşan granülasyon dokusu (çift yönlü ok), yanı sıra artmış anjiogenez (*), Gomori üçlü boyama, x 400

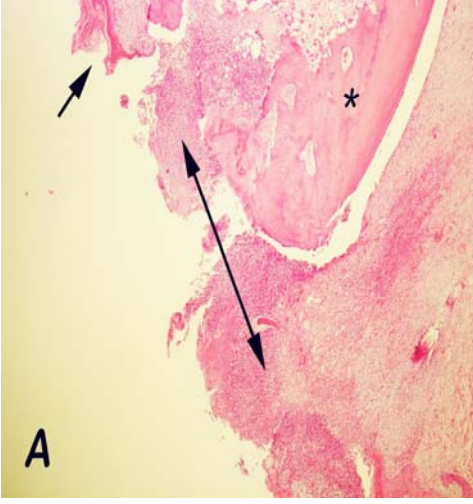
6.1.2 Ankaferd® Grubu



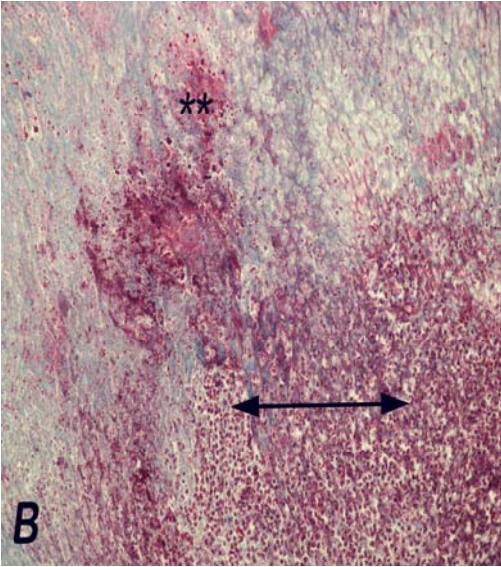
Resim 7: (2. gün) Çekim alanında kalmış diş parçası (*), yoğun inflamasyon (çift yönlü ok) ve nekroz (ok), H&E boyama,x40, küçük resim x200



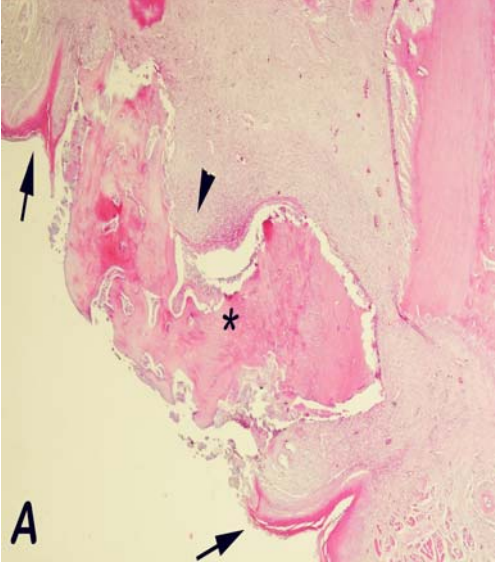
Resim 8: (2. gün) Polimorf lökositlerin hakim olduğu inflamasyon alanı (ok), bu alanlarda fibroblastlar (*), Gomori üçlü boyama, x400



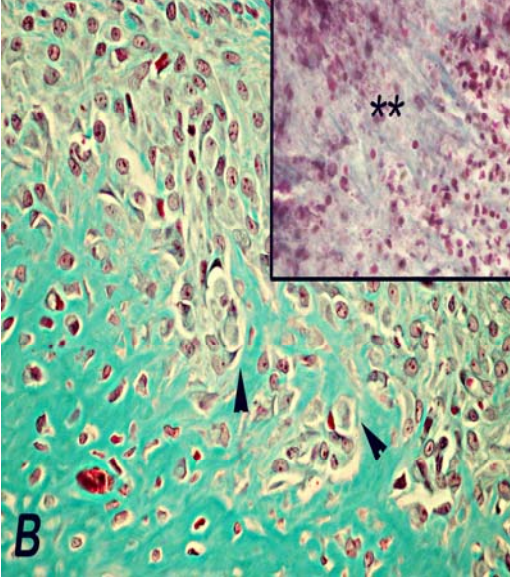
Resim 9: (7. gün) Çekim alanında yoğun olarak devam eden inflamasyon (çift yönlü ok), kemik dokusu (*), kenarlardan ilerleyen epitel dokusu (ok), H&E boyama, x40



Resim 10: (7. gün) Yoğun inflamasyon (çift yönlü ok) ve nekroz (**) alanları, Gomori üçlü boyama, x200

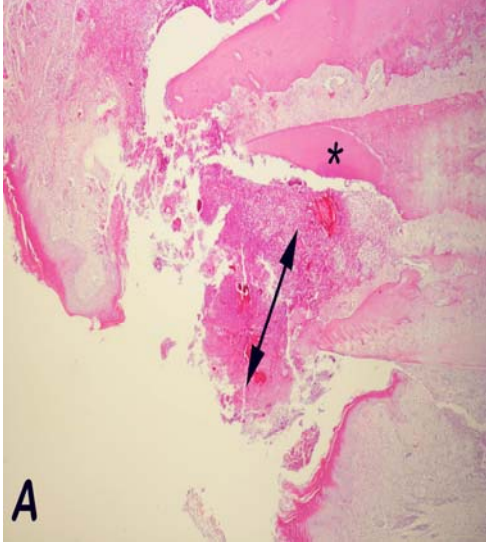


Resim 11: (21. gün) Her iki yara ucundan ilerlemeye başlayan epitelyum (oklar), çekim alanındaki kalmış kemik dokuları (*), minimal inflamasyon (okbaşı), H&E boyama, x40

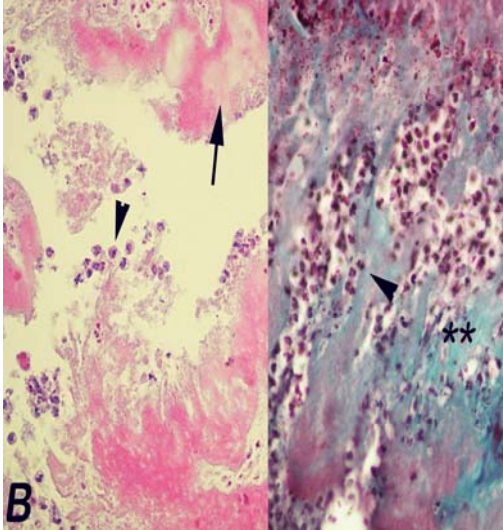


Resim 12: (21. gün) Çekim alanı granülasyon dokusunda yoğun fibroblastların yanı sıra yeni kemik oluşum alanları (oklar), yer yer gözlenen inflamasyon alanları (**), Gomori üçlü boyama, x400, küçük resimx400

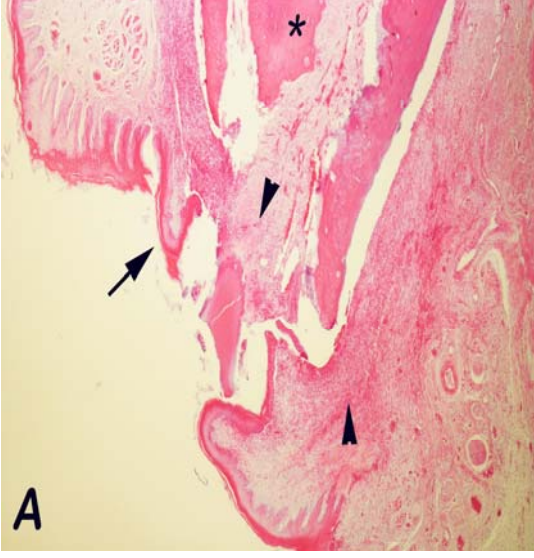
6.1.3. Kitozan Grubu



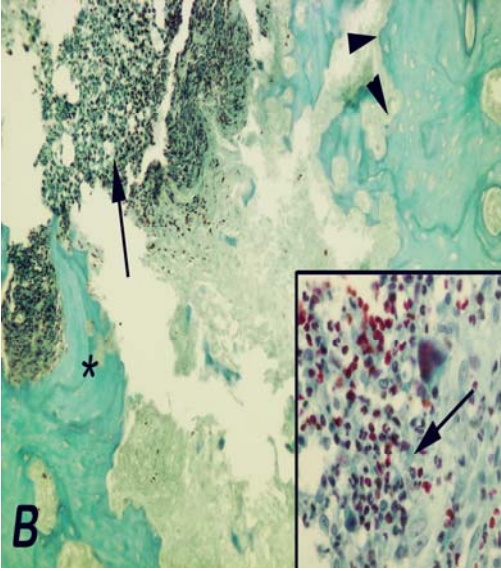
Resim 13: (2. gün) Çekim alanındaki kemik parçaları (*) ve yoğun inflamasyon (çift yönlü ok) H&E boyama, x40



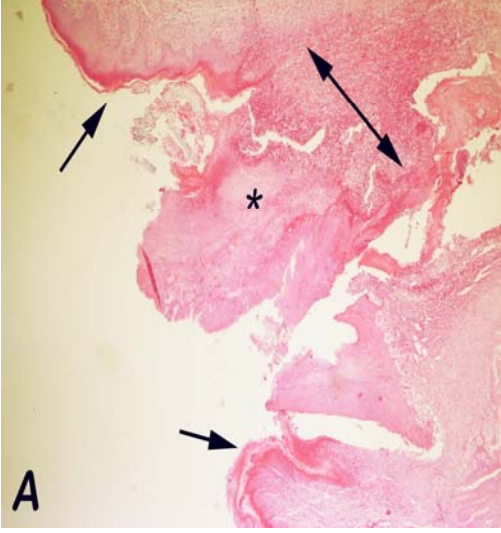
Resim 14: (2. gün) Çekim alanındaki nekroz (ok) ve polimorf nüveli lökositler (okbaşları), kollajen demetleri (**), H&E ve Gomori üçlü boyama, X400



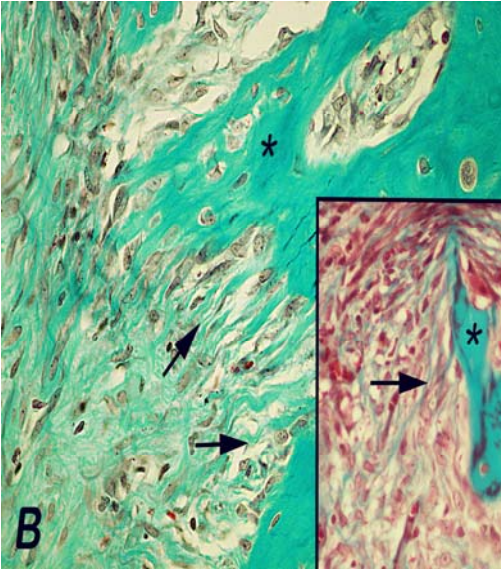
Resim 15: (7. gün) Yara kenarlarında epitelizasyon ilerlemesi (granülasyon),kemik parçaları (*), ve yoğun inflamasyon (okbaşı), H&E boyama, x40



Resim 16: (7. gün) Çekim alanındaki inflamasyon (ok), yeni kemikleşme alanları (okbaşları) kemik parçası (*), lökosit yoğunluğu (küçük resim-ok), Gomori üçlü boyama, X200, küçük resimx400



Resim 17: (21. gün) Yara kenarlarındaki epitelizasyon (oklar), yoğun inflamasyon alanı (çift yönlü ok), kemik parçası (*), H&E boyama, x40



Resim 18: (21. gün) Kemik dokusu yanlarında yeni kemik oluşum bölgelerindeki kollajen lifler (oklar), yeni kemik (küçük resim- *), Gomori üçlü boyama, x400

6.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 2: İnflamasyon Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

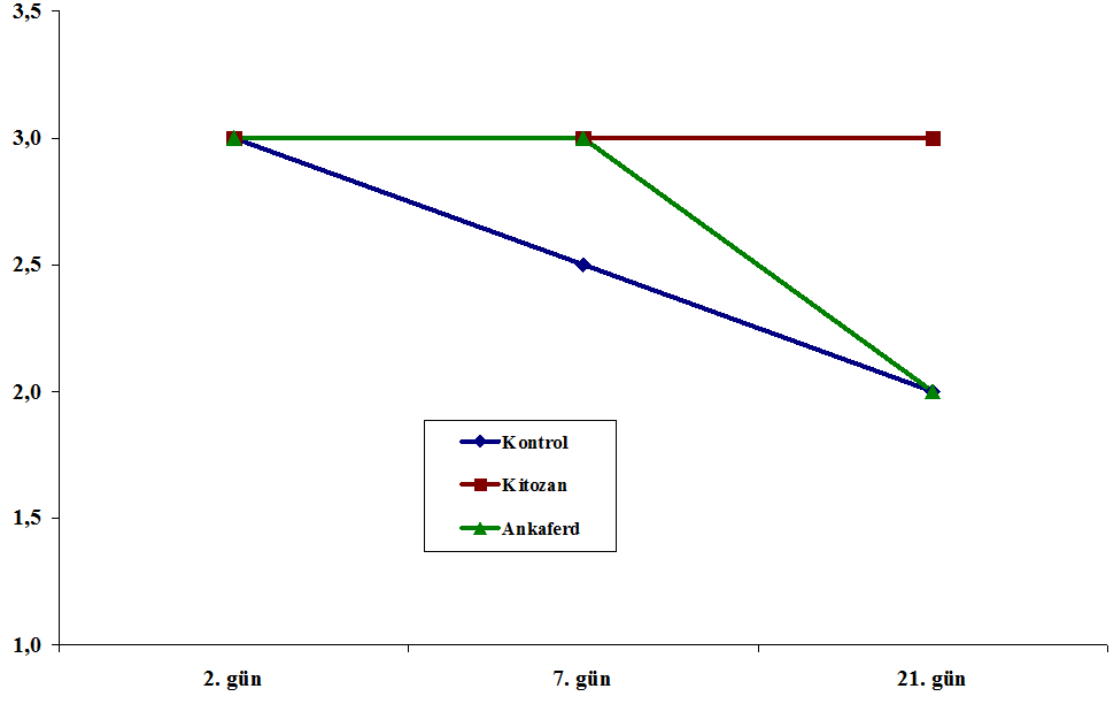
İnflamasyon	Ko	Ki	An	p			
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
2. gün	3,0 0	0,0 0	3,0 0	0,0 0	3,0 0	0,0 0	0,9 99
7. gün	2,5 0	0,5 8	3,0 0	0,0 0	3,0 0	0,0 0	0,2 57
21. gün	2,0 0	0,4 1	3,0 0	0,0 0	2,0 0	0,3 2	0,9 99

**p<0,05*

2. gün, 7. gün ve 21. gün inflamasyon değerleri; kontrol, kitozan ve Ankaferd® gruplarında istatistiksel olarak eşit düzeyde bulundu. ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; 2. güne göre; 7. günde ve 21. gündeki düşüş istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p>0,05$). Kitozan grubunda; 2. güne göre; 7. günde ve 21. gündeki değişim istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p>0,05$). Ankaferd® grubunda; 2. Gün ve 7. güne göre; 21. gündeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$).

Grafik 1: İnflamasyon Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı



Tablo 3: Nekroz Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

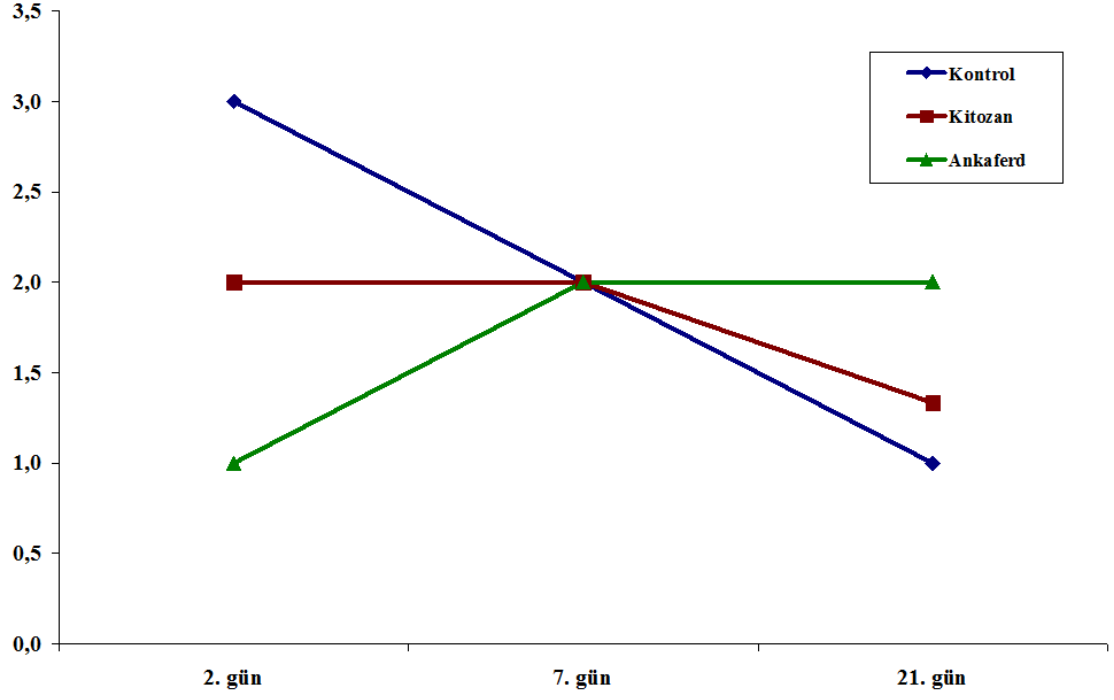
Nekroz	Ko	Ki	An	p			
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
2. gün	3,0 0	0,0 0	2,0 0	0,3 2	1,0 0	0,4 5	0,0 01* *
7. gün	2,0 0	0,4 1	2,0 0	0,3 2	2,0 0	0,4 5	0,9 99
21. gün	1,0 0	0,4 1	1,3 3	0,6 8	2,0 0	0,4 5	0,0 42*

***p<0,05 **p<0,01**

Kontrol grubunda 2. gün nekroz değerleri, kitozan ve Ankaferd® gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,01). Kitozan grubunda 2. gün nekroz değerleri, Ankaferd® grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,01). 7. gün nekroz değerleri; Kontrol, kitozan ve Ankaferd® gruplarında istatistiksel olarak eşit düzeyde bulundu. (p>0,05). Kontrol grubunda 21. gün nekroz değerleri, Ankaferd® grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,01).

Kontrol grubunda; 7. güne göre; 21. gündeki (p>0,05) ve kitozan grubunda; 2. güne göre; 21. gündeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. (p>0,05). Ankaferd® grubunda; 2. güne ve 7. güne göre; 21. gündeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p>0,05).

Grafik 2: Nekroz Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı



Tablo 4: Fibrozis Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

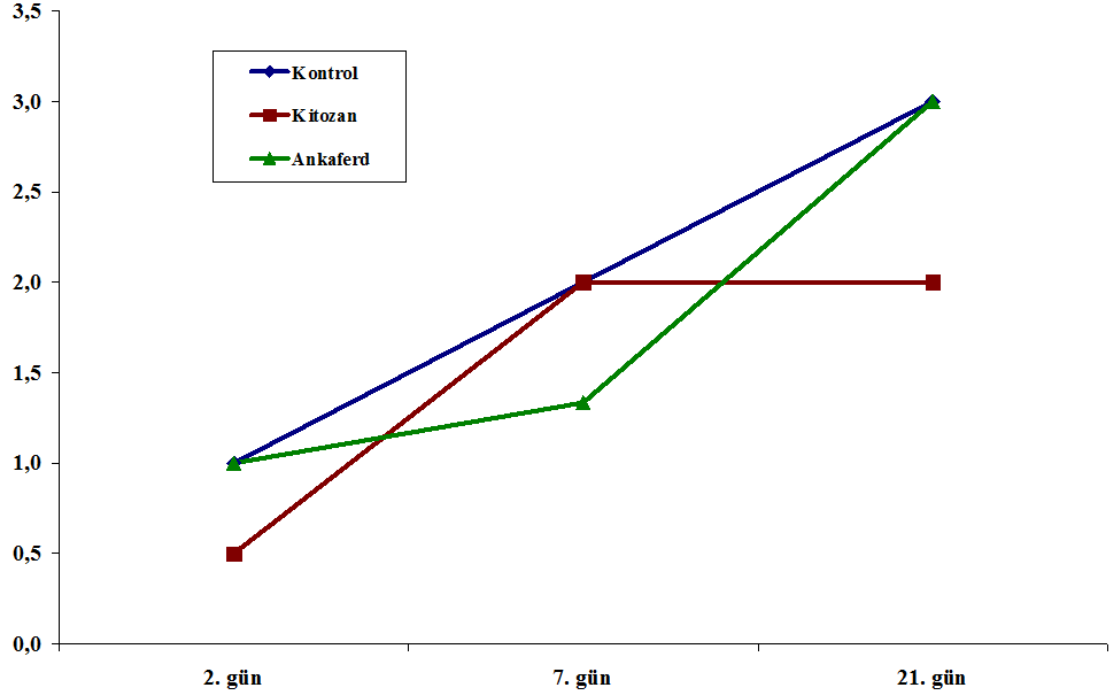
Fibr ozis	Ko	Ki	An	p			
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
2. gün	1,00	0,41	0,5 0	0,4 5	1,0 0	0,45	0,15 5
7. gün	2,00	0,41	2,0 0	0,4 5	1,3 3	0,68	0,15 5
21. gün	3,00	0,00	2,0 0	0,4 5	3,0 0	0,00	0,00 1**

**** $p < 0,01$**

2. gün ve 7. gün fibrozis değerleri; kontrol, kitozan ve Ankaferd® gruplarında istatistiksel olarak eşit düzeyde bulundu. ($p > 0,05$). Kitozan grubunda 21. gün fibrozis değerleri, kontrol ve Ankaferd® gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p < 0,01$).

Kontrol grubunda; 2. güne göre; 7. günde ve 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p > 0,05$). Kitozan grubunda; 2. güne göre; 7. gün ve 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p > 0,05$). Ankaferd® grubunda; 2. gün ve 7. güne göre; 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$).

Grafik 3: Fibrozis Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı



Tablo 5: Yeni Kemik Oluşumu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

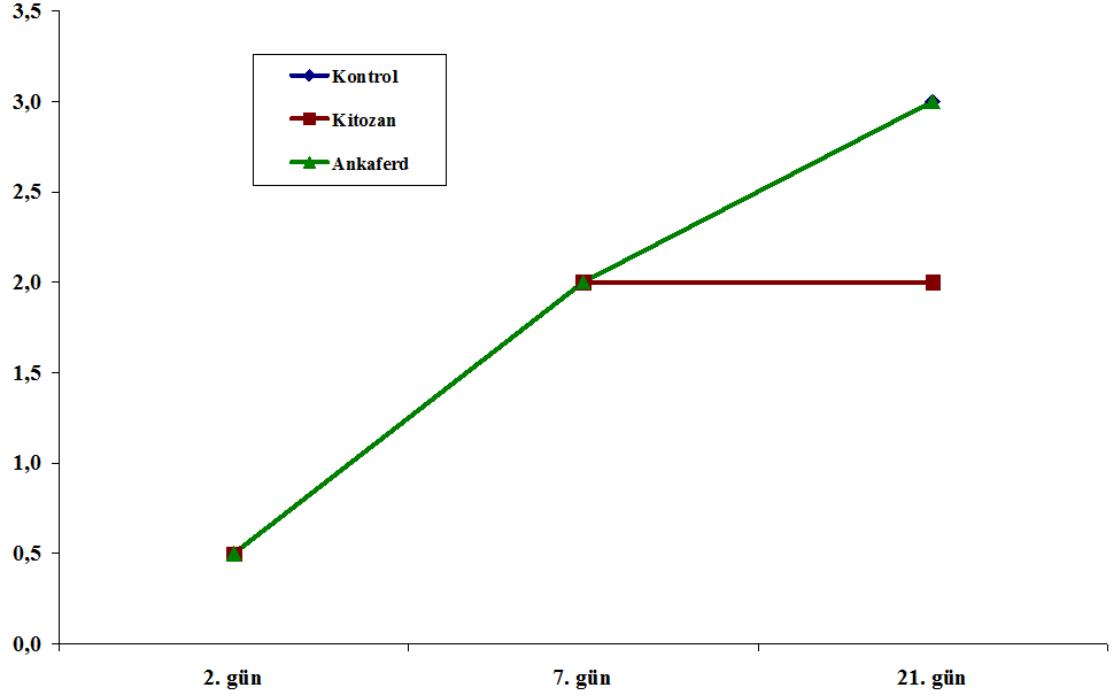
Yeni Kemik Oluşumu	Ko	Ki	An	p			
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
2. gün	0,5	0,41	0,5	0,45	0,5	0,32	0,99
7. gün	2,0	0,41	2,0	0,45	2,0	0,45	0,99
21. gün	3,0	0,00	2,0	0,32	3,0	0,00	0,01**

**** $p < 0,01$**

2. gün ve 7. gün yeni kemik oluşumu değerleri; kontrol, kitozan ve Ankaferd® gruplarında istatistiksel olarak eşit düzeyde saptandı. ($p > 0,05$). Kitozan grubunda 21. gün yeni kemik oluşumu değerleri, kontrol ve Ankaferd® gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p < 0,01$).

Kontrol grubunda; 2. güne göre; 7. günde ve 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamsız tespit edildi. ($p > 0,05$). Kitozan grubunda; 2. güne göre; 7. gün ve 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p > 0,05$). Ankaferd® grubunda; 2. güne göre; 7. gündeki artış istatistiksel olarak anlamsızken; 2. gün ve 7. güne göre; 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$).

Grafik 4: Yeni Kemik Oluşumu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı



Tablo 6: Epitel Rejenerasyonu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

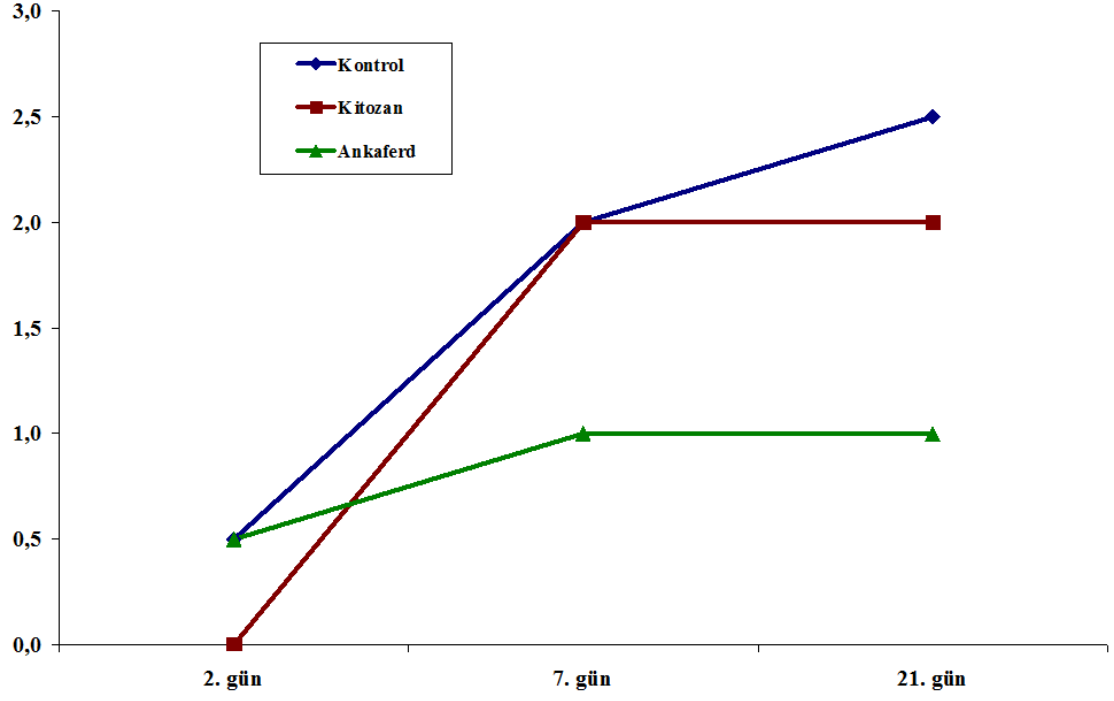
Epitel rej.	Ko	Ki	An	p			
	Or	Ss	Or	Ss	Or	Ss	
2. gün	0,5	0,4	0,0	0,0	0,5	0,4	0,0
7. gün	2,0	0,4	2,0	0,3	1,0	0,5	0,0
21. gün	2,5	0,4	2,0	0,4	1,0	0,5	0,0

**p<0,05 **p<0,01*

Kitozan grubunda 2. gün epitel rejenerasyonu değerleri; kontrol ve Ankaferd® gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$). Ankaferd® grubunda 7. gün epitel rejenerasyonu değerleri, kontrol ve kitozan gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$). Ankaferd® grubunda 21. gün epitel rejenerasyonu değerleri, kontrol ve kitozan gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,01$).

Kontrol grubunda; 2. güne göre; 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p>0,05$). Kitozan grubunda; 2. güne göre; 7. gün ve 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p>0,05$). Ankaferd® grubunda; 2. güne ve 7. güne göre; 21. gündeki artış istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p>0,05$).

Grafik 5: Epitel Rejenerasyonu Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı



7. Tartışma ve Sonuç

Oral cerrahi işlemlerden sonra en sık karşılaşılan ve acil müdahale gerektiren en önemli komplikasyon kanamadır. En sık uygulanan oral cerrahi işlem olan diş çekimleri ciddi hemorajik komplikasyonlara sebep olabilir. Özellikle bazı hasta gruplarında; antiagregan tedavisi altında olan, alyuvarların ya da plateletlerin kümeleşmesini engelleyen başta asetilsalisilik asit olmak üzere çeşitli inonsteroidal antienflamatuar ajanlar kullanan ve hemorajik diyatezli hastalarda, kanama eğilimi artar. Ayrıca travmatik işlemlerden, büyük girişimlerden sonra ve kanama eğilimi olan lezyonlara yapılan müdahaleleri takiben de kanamanın durdurulması zordur.

Cerrahi işlemlerde doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak damar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasıyla kanama meydana gelir. Kanamanın kontrol altına alınması vücudun hemostaz mekanizması sayesinde gerçekleşir. Oluşan kanamanın durdurulmasında vasküler sistem, ilgili damarın kontrakte olmasını ve kan akımının yavaşlamasını sağlayarak, trombositler sistem, trombositlerin zarar gören damar endoteline yapışma ve kümeleşmesi neticesinde sabit olmayan bir tıkaç meydana getirerek, koagülasyon sistemi ise oluşan pıhtının fibrin yapıya dönüşmesini sağlayarak etki ederler. Kanama eğiliminde olan hastalarda ve kanama beklenen cerrahi işlemler sırasında ve/veya sonrasında hemostaz sağlanması güçleşmektedir.

En sık kullanılan lokal hemostatik ilaçlar jelatin sünger, kollajen esaslı hemostatik ajanlar, selülozik yapıda olanlar, traneksamik asit içerenler ve fibrin yapıştırıcılar gibi ajanlardır. Bu maddelerin hemostatik özellikleri ve doku üzerine etkilerini değerlendiren ve kıyaslayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar kanama durdurucu etkisi olan ajanların aynı zamanda iyileşmeyi hızlandırıcı etkilerinin de olabileceğini savunmaktadır. Özellikle son günlerde hemostatik etkisi birçok çalışmayla ortaya konmuş olan Ankaferd® Blood Stopper adlı ve kitozan etki maddeli iki hemostatik ajanın dokuda iyileştirici etkilere de sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızın da amacı kanama durdurucu özelliği olan farklı yapıdaki iki lokal hemostatik ilacın kısa dönem doku iyileşmesi üzerine etkilerinin

araştırılması ve birbirlerine kıyasla değerlendirilmesidir.

Cerrahi işlemlerde lokal hemostatik ajanlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (114,119). Oral cerrahi girişimlerde lokal hemostatikler, kanamayı kontrol altına almak, kemik içi kavileri doldurarak oluşacak pıhtının organize olmasına matris teşkil etmek ve sekonder kanama riskini ortadan kaldırmak amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır (140).

Blinder ve ark. (16), çeşitli nedenlerle oral antikoagülan ilaç kullanan 150 kişilik bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada, oral antikoagülan kullanımına ara verilmeden diş çekimlerini gerçekleştirmişler ve kanama kontrolünü üç farklı protokolle sağlayıp değerlendirmişlerdir. Buna göre ilk gruptaki hastalar jelatin sünger ve sütürasyon, ikinci gruptaki hastalara jelatin sünger, sütürasyon ve traneksamik asitli ağız gargarası ve üçüncü gruptaki hastalaraysa fibrin yapıştırıcı, jelatin sünger ve sütürasyon uygulanmış, 150 hastanın sadece % 8.6' sında postoperatif kanama olmuştur. Bu sonuçlara göre araştırmacılar, antikoagülan tedavi altında bulunan hastalarda diş çekimi sonrasında oluşan kanamanın kontrol altına alınmasında antikoagülan tedavinin kesilmesine gerek olmadığını çekim boşluğunun içine jelatin köpük uygulanması ve sütürasyonun yeterli olduğunu bildirmişlerdir.

Roger ve ark. çalışmalarında (34), endoskopik ve laparoskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen noninvaziv cerrahi girişimlerinde uygulanan genel ve lokal hemostatik ajanların güvenilirliğini ve etkinliğini incelemişlerdir. Jelatin ve kollajen esaslı lokal hemostatiklerin yanı sıra kitozan esaslı ya da içeriğinde faktör XIII, fibrinojen ve trombin barındıran çeşitli lokal hemostatik ajanlardan ve özelliklerinden bahsetmişler ve minimal invaziv cerrahi girişimlerinin geliştirilebilmesi için klasik mekanik baskı ya da elektriksel çözümlerin uygulanmadığı durumlarda rahatlıkla kullanılabilen bu ajanların vazgeçilmez olduğunu savunmuşlardır.

Pronk yaptığı bir çalışmada (82), warfarin kullanan hastalarda uygulanan iki farklı lokal hemostatik ajanın çekim sonrası gecikmiş kanama üzerine etkilerini

araştırmıştır. ekim sonrasında mikrofibriler yapıda kollajen ve jelatin sünger uygulanan iki farklı grupta toplanan hastalar INR değerleri, çekilen diş sayısı ve çekim metodundan bağımsız olarak izlenmiş ve lokal hemostatik olarak uygulanan iki farklı ajanın da etkili olduğu ancak birbirleriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı belirtilmiştir.

Bizim alışmamızda da kullanılan lokal hemostatik ajanların klinik etkinlikleri ve lokal hemostatik özellikleri yeterli seviyede bulunmuş olup, intraoperatif ve postoperatif kanama kontrolünde başarılı bulunmuştur. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki çalışmalarla benzerlik ifade etmektedir. Yukarıdaki çalışmaya benzer olarak da biz de iki lokal hemostatik ajan arasında hemostaz kontrolü açısından klinik gözlemede aralarında bir üstünlük tespit etmedik. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki çalışmalarla benzerlik taşımaktadır.

Yerli ve bitkisel bir hemostatik ajan olan Ankaferd® ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve birçok olgu sunumu yayınlanmıştır. Bu alışmalar ve klinik gözlemler sonucunda Ankaferd®'ın kanama durdurmadaki başarısı ortaya konmuştur. Bizim alışmamızda da Ankaferd®'ın kanama kontrolündeki etkinliği yeterli olarak gözlenmiştir.

ipil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (20), warfarin tedavisi altındaki sıçanlarda medikal bitki ekstresi Ankaferd® Blood Stopper'ın hemostatik etkisini in vivo olarak incelemiştir. Bilateral olarak yapılan arka bacak ampütasyonlarından önce oral yoldan warfarin tedavisi uygulanmış sıçanlara, ampütasyon sonrası bir bacağa topikal ABS uygulaması yapılmış ve kanama süresi ile miktarı hemostatik etkinin ölçülmesi açısından değerlendirilmiştir. Sonuçta kanama zamanı ve miktarında % 31.9 ila % 53.8 arasında bir azalma hesaplanmış ve ABS'nin in vivo hemostatik etkilerinin klinik olarak primer hemostaz sorunu olan hastalarda terapötik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir.

Teker ve arkadaşları (129), tonsillektomi geçiren ocuk hastalarda ABS ile

prospektif ve kontrollü bir klinik çalışma yapmıştır. Tonsillektomi sonrası sağ tonsil fossaya ABS ile ıslatılmış tampon, sol tonsil fossaya ise hemostaz amaçlı knot-tie yöntemi uygulanmıştır. Toplanan veriler sonucunda ABS uygulanan tarafta istatistiksel olarak kanama süresi daha kısa, kanama miktarı daha az bulunmuş ve ABS' nin güvenli ve etkili bir hemostaz sağlayıp kanama miktarı ve operasyon süresini kısalttığı savunulmuştur.

Koşar ve arkadaşları çalışmalarıyla (82), ABS' nin eksternal kanama ve dental cerrahi kanamaların kontrolünde kullanımını onaylamıştır. Çalışmada ABS' nin asetilsalisilik asit veya enoksaparin sodyum tedavisi uygulanan sıçanlarda in vivo hemostatik etkisi değerlendirilmiştir. Oral yoldan 4 gün boyunca asetilsalisilik asit (10 mg/kg) veya ve 3 gün boyunca subkutanöz enoksaparin sodyum (8 mg/kg) tedavisi gören sıçanlara 4. günde kuyruk ampütasyonu ve bölgeye topikal ABS (total 4 ml) uygulaması yapılmıştır. Çıkan sonuçlarda ABS' nin topikal uygulamasının her iki ilaç grubunda da % 30.6 ila % 68.4 arasında değişen değerlerde kanama süresi ve miktarını azalttığı görülmüş. Bu sonuçlar ışığında da ABS' nin hemostaz eksikliği olan hastalara müdahalede terapötik potansiyele sahip olduğu ortaya konmuştur.

ABS' nin hemostaz etkinliği birçok olgu sunumuyla desteklenmektedir. Öner ve arkadaşları sundukları bir olguda (109); on iki yaşında erkek hasta bisikletten düşme sonrası karaciğerde laserasyon ön tanısıyla acil operasyona alınmış ve operasyon sonrasında yaygın damar içi pıhtılaşması geliştiği gözlenmiş. Olguya destek tedavisi verilmiş ayrıca yüzeysel kanamaları için bölgesel olarak Ankaferd® Blood Stopper kullanılmış. Ankaferd® Blood Stopper kullanılan yerlerdeki kanamaların hemen durduğu tespit edilmiş. Ekip bu olgudan alınan cevap doğrultusunda yaygın damar içi pıhtılaşmalı hastaların yüzeysel kanamalarında Ankaferd® Blood Stopperin kullanılabileceğini savunmuştur.

Göker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (50), ABS' nin hemostatik parametler üzerinde in vitro etkileri incelenmiştir. ABS plazma veya seruma eklendiğinde çok hızlı bir protein ağı ve eritrosit agregasyonu oluşumu başlatmıştır.

Pıhtılaşma faktörleri II , V, VII, VIII, I, X, XI ve XIII düzeyleri ABS tarafından etkilenmemiştir. ABS eklenmesi sonrasında plazma fibrinojen aktivitesi ve antijen düzeyleri, uzamış trombin zamanına paralel olarak ayrıca total protein, albümin ve globulin seviyeleri azalmıştır. Bulgular, ABS' nin eritrosit agregasyonu için odak noktaları sağlayan bir kapsüllü protein ağı oluşumunu uyardığını göstermiştir. Yazar ABS' nin kanama yönetimi için tedavi potansiyeline sahip olduğunu ve bu ajanın daha fazla klinik çalışmalarda araştırılması gerekliliğini savunmuştur.

Teker' in çalışmasında(130), bir hemostatik ajan olan Ankaferd® Blood Stopper (ABS) hemostaz etkinliğini değerlendirmek için anterior burun kanaması olan hastalarda fenilefrin ile karşılaştırılmıştır. Anterior burun kanaması olan toplam 49 hasta randomize olarak ABS ıslak tampon veya fenilefrin emdirilmiş gazlı bez tampon ile hemostaz sağlamak için ayrılmıştır. ABS anterior burun kanaması kontrolünde fenilefrinden daha etkili bulunmuş ve 7 gün içindeki tekrar kanama oranları ABS için daha düşük oranlarda çıkmıştır. Bu sonuçlar ışığında anterior burun kanamalarında ABS' nin fenilefrine etkili, güvenli, hızlı ve kolay bir alternatif olduğu ileri sürülmüştür.

Yapılan birçok çalışma kitozan etken maddeli hemostatiklerin kanamayı durdurmada etkili olduğunu göstermektedir. Biz de çalışmamızda sıçanların çekim soketlerine yaptığımız kitozan etken maddeli ve granül şeklindeki lokal hemostatik bir ajan olan Celox® uygulamalarında etkili bir hemostaz sağladık.

Klokkeveold ve ark. (81) heparinize edilmiş 10 tavşanın dillerinde yaptıkları insizyonlarda hemostatik ajan olarak poly-N-acetyl glucosamin (kitozan) kullanmış ve kanama zamanında anlamlı azalma ve elektron mikroskobu görüntülerinde alışılmamış eritrosit kümelenmeleri rapor etmişlerdir.

Deng ve ark. yaptıkları çalışmalarında (36), oluşturdukları kitozan jelatin esaslı hemostatik yara örtücü materyali Yeni Zelanda tavşanlarının sırtında oluşturdukları yara yüzeylerine uygulamış ve sonuçları çeşitli açılardan histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda Deng ve ark. oluşturdukları yara

örtücünün hemostatik ve antibakteriyel özelliklerini çok başarılı bulmuşlardır.

Etkinliğini ispat etmiş birçok lokal hemostatik ajan bizim çalışmamızdaki gibi karşılaştırmalı olarak da incelenmiştir. Halfpenny bir çalışmada(59), antikoagülan kullanan hastalarda çekim sonrası kanamanın durdurulmasında rezorbe olan oksiselülozu bir fibrin yapıştırıcı ile karşılaştırmıştır. Preoperatif INR değerleri 2.0 ile 4.2 arasında değişen hastaların yarısının çekim soketi rezorbe olan oksiselüloz diğer yarısının ise fibrin yapıştırıcı ile muamele edilmiştir. İşlem sonrasında sadece bir hastada şiddetli kanama gözlenmiş iki grup arasında kanama açısından dikkat çeken bir farklılık gözlenmemiş. Postoperative ağrı rezorbe olan oksiselüloz grubunda daha sık rapor edilmiş. Bu çalışmasıyla yazar warfarin tedavisi gören ve INR değeri terapötik sınırlarda olan hastalarda fibrin yapıştırıcının rezorbe olan oksiselüloz kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Liening ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (93), üç adet rezorbe olabilen hemostatik ajanın biyouyumluluğu karşılaştırılmıştır. Prospektif olarak Sprague-Dawley cinsi sıçanların orta kulaklarında yapılan çalışmada cerrahi sonrası uygulanan rezorbe olan jelatin sünger (Gelfoam) , rezorbe olan jelatin tabaka (Gelfilm) ve rezorbe olan kollajen tabaka (Instat) fibrozis oluşturma dereceleri açısından değerlendirilmiş ve çalışma sonunda rezorbe olan jelatin süngerin (Gelfoam) diğer hemostatik ajanlara oranla daha sıklıkla fibrozise sebep olduğu gösterilmiş.

Kozen yaptığı bir çalışmada (83), Celox®, HemCon, and QuikClot adlı üç hemostatik ajan karşılaştırılmıştır. Yazar yine kitozan esaslı bir ajan olan HemCon' u ve zeolit tozu içeren QuickClot' u sıklıkla kullanılmalarına rağmen mevcut literatürde ideal bir topikal ajan olmaması nedeniyle yeni bir kitozan örtücü olan Celox®' la karşılaştırmış. Domuzlarda, femoral arter transeksiyonu ile elde edilen ve kontrol altına alınamayan kanama modelinde Celox®' un sağkalım ve kanama kontrolünde üstün sonuçlar elde edilmiş. Çalışmanın sonunda Celox®' un şiddetli kanama kontrolünde geçerli bir alternatif olduğu ileri sürülmüştür.

Huri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (63), ABS' yi diğer hemostatik

ajanlarla (Glubran 2, Floseal ve Celox®) karşılaştırmıştır. 40 adet Wistar cinsi sıçanla yapılan çalışmada, eşit sayıda gruplara ayrılan deneklerin parsiyel nefrektomi sonrası eksizyon bölgelerine Glubran 2, Floseal ve Celox® uygulanıp bir grup da kontrol için bırakılmış ve sıcak iskemik zamanı (WIT) ile kanama zamanı (HT) değerleri kaydedilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde WIT değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında Ankaferd® grubunda anlamlı derecede düşük, HT değerleri ise kontrole göre düşük diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Fibrozis, adezyon ve kalsifikasyon diğer gruplara kıyasla Ankaferd® grubunda izlenmemiş ve ABS' nin WIT ve HT değerleri üzerinden diğer lisanslı hemostatik ajanlar kadar etkili olduğu ayrıca daha iyi histopatolojik bulgular verdiği bildirilmiştir.

Görüldüğü üzere lokal hemostatik ajanlarla yapılan çalışmaların genelinde amaçlanan hemostatik etkinin sağlandığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Biz kanama durdurucu özelliği çalışmalarla ispatlanmış, Ankaferd® ve Celox® adlı iki lokal hemostatik ajanı doku iyileşmesine olan etkileri açısından histolojik olarak değerlendirdik. Doku iyileşmesi üzerine olan etkileri açısından Celox®' un etken maddesi olan kitozanla ve ABS ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur.

Güvercin (58), çene yüz cerrahisinde büyük önemi olan, yaraların sekonder epitelizasyon ile iyileştirilmesinde kitozanın membran formunu kullanarak yara sahasında kısa sürede daha iyi bir iyileşme sağlayabilmeyi ve kitozanın yumuşak doku iyileşmesindeki etkisini ortaya koymayı amaçladığı çalışmasının in vivo bölümünde; kitozan uygulanan gruplarda iyileşmenin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha iyi olduğunu, çalışmasının in vitro bölümünde; kitozan membranın dişeti hücrelerinin tutunması, çoğalması ve yaşamasında iyi bir ortam oluşturucu olduğu ve kitozana ilişkin faktörler ile hazırlama koşullarının sonuçlar üzerinde etkili olduğunu görmüştür. Sonuç olarak kitozanın; yara iyileşmesini hızlandıran bir örtücü ve dişeti hücrelerinin çoğalmasında alternatif bir membran olabileceği, yumuşak doku cerrahisinde ve periodontal doku mühendisliğinde kullanılabileceği kanısına varmıştır.

Arpornmaeklong (10), kitozan-kollajen süngerlerde fare osteoblastlarının büyüme ve farklılaşmasına baktığı çalışmada, kollajenin dondurma ve kurutma yöntemiyle üretilen kitozan-kollajen kompozit süngerlerin mikroyapılarına ve biyouyumluluklarına olan etkisini araştırmayı amaçlamıştır. SEM ve CLSEM görüntülerinin ve hücre canlılığı, alkalin fosfataz aktivitesi, osteokalsin, kalsiyum seviyelerinin değerlendirilmesi sonucunda kitozan ve kollajen matriks birleşiminin iyi bir pöröz mikroyapıya sahip ve biyouyumlu olduğu ortaya konmuştur. Kitozan-kollajen süngerler 21 deney süresi içinde osteoblastların büyüme ve farklılaşmalarını olgun faz aşamasına taşımıştır.

Kweon' un çalışmasında (87), suda çözünen kitozan-heparin kompleksinin hazırlanması ve yara iyileştirici olarak uygulanması incelenmiştir. Bu çalışmada SÇK yara iyileştirici özelliği, CH ise yara iyileşmesine bağlı olarak büyüme faktörlerini çekme ve bağlama yeteneğine sahip olması sebebiyle tercih edilmiş. Sıçanların sırtına yapılan tam kalınlık deri eksizyonuna merhem kıvamındaki karışımın uygulanmasından 15 gün sonra gözle ve histolojik değerlendirmeler yapılmış ve suda çözünen kitozan-heparin kompleksinin uygulandığı grupta neredeyse tamamen bir iyileşme görülmüş ve kontrol grubuna üstünlüğü kaydedilmiştir.

Dinçer' in yaptığı çalışmada (160), kitozan ve kitozan-klindamisin jellerin deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerine uygulandığında, kemikte yaratacağı değişiklikleri ve kemik iyileşmesine etkilerini histopatolojik olarak incelemiştir. Sonuç olarak kitozan ve kitozan-klindamisin jel, kemik defektlerinin kapanması ve iyileşmesi açısından karşılaştırıldığında, kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, kitozan-klindamisin jel biraz daha etkili, kontrol grubuna göre ise her ikisi içinde ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Kitozan ve kitozan-klindamisin jel, kemik içi enfekte kaviterin, osteomyelitis kaviterinin, enfekte dişlerin çekim sonrası kaviterin tedavisi, implant çalışmaları sırasında oluşturulan kaviterin iyileşmesi, otojen kemik defekti uygulamalarında, onlay ve inley greft tekniği ile ogmentasyon öncesi kemik yüzeylerinde, artroplastilerde, büyük kistlerin tedavisinde marsupyalizasyon

aşamasında kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Gönül çalışmasında(54), başka topikal hemostatik ajanlar da kullanarak karşılaştırmalı olarak yaptığı değerlendirmelerde, tükürük pH değerlerinin sadece kitozan esaslı lokal hemostatik tarafından etkilendiğini bulmuştur. Tükürük pH değerinin bazik yöne kayması Ca+2 iyonlarının çözünmesini azaltacağından ilgili bölgede kemik iyileşmesine pozitif katkı sağlayabileceği öngörülmüştür.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, kitozanın 21. gündeki fibrozis değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca 2. günden itibaren nekroz değerlerinde anlamlı derecede düşüş görülmüştür. Yeni kemik oluşumu değerleri 21. günde diğer gruplara göre yüksek bulunmamış fakat iyileşmenin daha kaliteli seyrettiği dolayısıyla da kitozanın doku iyileşmesine olumlu etkilere sahip olduğu yukarıdaki çalışmalarla paralel olarak ortaya konmuştur.

Erçetin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (42), ABS' nin ağız, diş ve çene cerrahisindeki topikal kullanımın etkinlik ve güvenilirliğini araştırmıştır. Çalışmaya katılan hastaların, uygulanan farklı işlemlerden (çoğunlukla diş çekimi) ve ABS uygulanmadan önce ayrıca ABS uygulandıktan 48 saat sonra tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum b2 mikroglobulin, idrar analizleri ve yara iyileşmesi değerlendirilmiş. Hastalara 1-5 ml dozlarında ABS uygulanmış, kanama ortalama 1.8 sn' de (1-3 sn arası) durduğu izlenmiştir. Herhangi bir hastada yara enfeksiyonu görülmemiş, klinik olarak hastaların %31.8' inde mükemmel, %13.6' sında beklenenden daha iyi ve %54.6' sında beklendiği gibi yara iyileşmesi gözlenmiştir. Sekiz hastada 3-5 dakika süren ağızda metalik tat hissi, 1 hastada ise ağızda uyuşukluk oluşmuştur. ABS öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinde serum b2 mikroglobulin düzeyi dışında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır, serum b2 mikroglobulin düzeyinde artma görülmüştür. Bu çalışma neticesinde yazar ABS' nin ağız, diş ve çene cerrahisinde lokal hemostaz ve yara iyileşmesinde etkili olduğunu ortaya sürmüştür.

Demircan ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarında (35), ABS kullanımının

erken dönem kemik dokusu iyileşmesine olan etkileri sıçan modeli üzerinde araştırılmıştır. Deneklerin sağ ve sol tibialarında 3mm çapında defektler oluşturulmuş, oluşturulan defektlerden sağ tibiadakine yumuşak doku kapatılmadan önce ABS uygulanmış sol tibiadaki defekt ise ABS uygulaması olmaksızın kapatılmıştır. Tüm denekler postoperatif 7. günde sakrifiye edilmiş ve elde edilen kemik dokusu örnekleri histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile ABS grubunda hiçbir örnekte yabancı cisim reaksiyonu saptanmamış ve ABS grubuna ait örneklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iltihap ve nekroz oranları izlenmiştir. Yeni kemik yapımı ABS grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda ABS uygulamasının erken dönem kemik dokusu iyileşmesini olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda da histolojik olarak yapılan değerlendirmelerin neticesinde yeni kemik oluşumu Ankaferd® uygulanan çekim soketlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu da Ankaferd®'in doku iyileşmesine olan olumlu etkisini göstermektedir.

Cerrahi işlem sırasında veya sonrasında kullanılan ve lokal olarak uygulanan hemostatik ajanların doku iyileşmesine olan etkileri bizim çalışmamızdaki gibi karşılaştırmalı olarak da değerlendirilmiştir. Kasapoğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarında (76), köpek modelinde oluşturulan diş çekim soketlerine intraosseöz olarak implante edilen üç hemostatik ajanın (Kaltostat: Bristol Myers Squibb Corp., Tissel: Immuno AG ve Kollagenlies: Biodynamics) kemik iyileşmesi üzerine etkilerini 7, 14, 21 ve 90 gün sonunda histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuçlar tüm materyallerin kemik dokusu tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu materyallerin, kontrol grubu ile ve kendi aralarında kıyaslandığında yara iyileşmesi üzerine olumsuz ya da olumlu bir etkisinin izlenmediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla paralellik göstermiş, karşılaştırmalı olarak değerlendirilen iki lokal hemostatik ajan da yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkiler göstermemiştir.

Devlin (46), insanlarda diş çekim soketlerindeki erken kemik iyileşmesi süreçlerini incelediği yayınında sıçanlarda diş çekimi sonrası periodontal ligament artıklarının 3. günde kaybolduğunu ve çekim soketinin bir ila iki haftada kemik ile dolduğunu göstermiştir. İnsan gibi büyük canlılarda ise iyileşmenin, alan büyüdüğü için daha uzun sürede olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle biz de erken dönem doku iyileşmesinin takibinde sıçanlar üzerinde yaptığımız ve diş çekim yarasındaki iyileşmeye bakılması sebebiyle bir ilk niteliği taşıyan çalışmamızda aşağıdaki SONUÇ' lara vardık:

- İnflamasyon değerleri Ankaferd® uygulanan çekim soketlerinde daha düşük olarak bulunmuştur, bu da Ankaferd® ' in klinik uygulamalarda avantaj sağlayacağını düşündürmüştür.

- Çalışmamızda nekroz değerleri Ankaferd® için 2. günden itibaren kontrol ve kitozan gruplarına göre daha yüksek bulunmuş, kitozan uygulanan grupta ise 2. günden 21. güne kadar artan bir düşüş tespit edilmiştir. Bu değerler kitozan grubundaki iyileşmenin granülasyon dokusundan fakir ve daha kaliteli bir iyileşme olduğunu ifade etmiştir.

- Ayrıca kitozan grubunda fibrozis değerleri Ankaferd® ve kontrol grubundaki değerlere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş bu da kitozan grubundaki çekim soketlerinde daha geç fakat daha iyi bir iyileşme olduğu sonucunu doğurmuştur.

- Epitel rejenerasyonu, kitozan grubunda diğerlerine oranla daha yüksek, Ankaferd® grubunda ise daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Epitel rejenerasyonunun Ankaferd® grubunda daha az olması o grubun çekim soketlerinde diğerlerine nazaran daha fazla çekimden kalan diş parçalarına rastlanmasına bağlanmıştır.

- Yeni kemik oluşumu değerlerinin 21. günde kitozan ve kontrol gruplarına göre Ankaferd® grubunda daha yüksek olması, ABS' nin doku iyileşmesini olumlu yönde etkileyen ve hızlandıran bir ajan olduğunu düşündürmüştür.

Biz bu sonuçlar çerçevesinde;

- Çalışmamızda kullandığımız iki farklı lokal hemostatik ajanın da yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaması nedeniyle ve bulunan sonuçlar doğrultusunda dokular tarafından iyi tolere edildiğini,

- Klinik yararları göz önünde bulundurulduğunda, kullanım endikasyonlarının geniş bir aralığa yayıldığını ve güvenle kullanılacaklarını,

- Kitozan esaslı lokal hemostatik ajanın daha kaliteli bir iyileşmeye sebep olduğunu, Ankaferd® ' in ise iyileşmeyi hızlandırdığını,

- Ancak bu materyallerin etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması ve potansiyel yararlarının geliştirilmesi için konunun farklı yönleriyle ele alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Akgül T, Huri E, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu İÇ. Yerel tıbbi bitki ekstresi olan Ankaferd® Blood Stopper' in sıçan penil fraktür modeli üzerine olan histopatolojik etkisi: Deneysel çalışma. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P042 no' lu bildiri, İzmir.*
2. Akkoç N, Akçelik M, Haznedaroğlu İÇ, Göker H, Turgut M ve ark. (2009) In Vitro Anti-Bacterial Activities of Ankaferd® Medicinal Plant Extract. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 29: 410–415.
3. Al B, Yıldırım C, Taysı S, Zengin S, Büyükaslan H. (2008) Ankaferd® Bloodstopper' in tampon formu ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamada uygulanması. 4. *Türkiye Acil Tıp Kongresi S-076 no' lu bildiri, Antalya.*
4. Alanoğlu G, Koçer G, Baykul T. (2008) Ankaferd® BloodStopper® deneyimimiz. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B054 no' lu bildiri, İzmir.*
5. Amler MH, Johnson PL, Salman I. (1960) Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc*; 61, 32-44.
6. Amsellem M, Masson JM, Negui B, et al. (1987) Endotelon in the treatment of venolymphatic problems in premenstrual syndrome – multicenter study on 165 patients. *Tempo Med*; 282: 46–51.
7. Arii M, Miki R, Hosoyama H, et al. (1998) Chemopreventive effect of Grape Seed extract on intestinal carcinogenesis in the ape Mouse. *Proc Am Assoc Cancer Res*; 39: 20.
8. Araujo, M.G., Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*; 32 (2), 212-218.

9. Archer WH. (1985.) *Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Publishing.*
10. Arpornmaeklong P, Suwatwirote N, Pripatnanont P, Oungbho K. (2007) Growth and differentiation of mouse osteoblasts on chitosan–collagen sponges. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*; 36: 328–337.
- 11.XII. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. (1996) *Theory and practice of histological techniques.* 4. ed. Churchill Livingstone, London, 1996.
12. 67. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, et al. (1997) Oxygen free radical scavenging abilities of vitamin C and E, and a Grape Seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* ; 95: 179–189.
13. Bilgili. (2006) Rapor No 2, *Hemostatik test raporları*
14. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Önal IK, Göker H, Çaptug Ö, Shorbagi A, Turgut M, Kekilli M, Kar Kurt Ö, Kirazlı S, Aksu S, Haznedaroğlu İÇ. (2008) Hemostatic efficacy of Ankaferd® BloodStopper® in a swine bleeding model. *Medical Principles and Practice*
15. Berktaş M, Yaman G, Ayhan H, Aksakal A, Güdücüoğlu H, Öztürk Ö, Parlak M. : (2008) Ankaferd® BloodStopper: aynı zamanda ideal bir antibiyotik öncülü mü? *34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0146 no' lu bildiri, İzmir*
16. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S.(1999) Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant Comparison of local hemstatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* ;88:137-40
17. Bodur H. (2008) Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalarında lokal Ankaferd® Blood Stopper Deneyimi. *34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P082 no' lu bildiri, İzmir.*
18. Bombardelli E, Morazzoni P. (1997) *Urtica dioica. L Fitoterapia*; 68: 387–402.

19. Boyne PJ. (1966) Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 21 (6), 805-813.
20. 100. Çipil HS, Koşar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroğlu İÇ, Göker H, Özdemir O, Köroğlu M, Kirazlı S, Fırat HC. (2009) In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ancaferd Blood Stopper in rats pretreated with Warfarin. *Clin Appl Thromb Hem*; 15: 270–276.
21. Canatan D, Savaş Ç, Kubulu AE, Çubukçu E, Anıl H, Duman H, Gürtuna A .(2008) İnhibitörlü hemofili A hastasında RF VIIA ve Ankaferd® kullanımı. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B056 no' lu bildiri, İzmir.*
22. Cardaropoli G, Araujo M, LindheJ. (2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*; 30 (9), 809-818.
23. Carranza FA, N.M. (1996). *Clinical Periodontology (8th ed.)*. Philadelphia: W.B.Saunders Company.
24. Christensen SB, Ming C, Andersen L et al. (1994) An antileishmanial chalcone from Chinese licorice roots. *Planta Med*; 60: 121–123.
25. Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R. (1997) Evidence for the antirheumatic effectiveness of herba *Urtica dioica* et in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine*; 4: 105–108.
26. Cinatl J, Morgenstem B, Bauer G et al. (2003) Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS associated coronavirus. *Lancet* ; 36: 2045–2046.
27. Clafin, R.S. (1936) Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *Journal of American Dental Association* 23, 945– 959.
28. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. (2008) Glanzman trombastenili bir

vakada diş çekimi ve sünnete bağlı kanamanın Ankaferd® ile durdurulması. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0140 no' lu bildiri, İzmir.*

29. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. (2008) Tar sendromlu bir vakada diş çekimine bağlı kanamanın Ankaferd® ile durdurulması. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0139 no' lu bildiri, İzmir.*

30. Çalışkan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. (2008) Afibrinojenemili bir vakada cilt kesisine bağlı kanamanın Ankaferd® ile durdurulması. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0137 no' lu bildiri, İzmir.*

31. Chandy T, Sharma CP. (1993). Chitosan matrix for oral sustained delivery of ampicillin. *Biomaterials*. 14(12):939-44.

32. Choi BK, Kim KY, Yoo YJ, Oh SJ, Choi JH, Kim CY. (2001). In vitro antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*. *Int J Antimicrob Agents*. 18(6):553-7.

33. Dehpour AR, Zolfaghari ME, Samadian T, Vahedi Y. (1994) The protective effect of liquorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. *J Pharm Pharmacol* Feb ; 46: 148–149.

34. De la Torre RA, Bachman SL, Wheeler AA, Bartow KN, Scott JS. (2007). Hemostasis and hemostatic agents in minimally invasive surgery, *Columbia Mo Surgery*;142:39- 45.

35. Demircan S, İşler C, Çakarer S, Yüzbalıoğlu E, Soluk M ve ark.(2008) Ankaferd® Blood Stopper' in erken dönem kemik dokusu iyileşmesi üzerine etkileri: Sıçanlar üzerinde deneysel bir çalışma. *Oral Cerrahi Derneği VIII. Uluslar arası kongre, 14. sözel sunum, Antalya.*

36. Deng C. M., He L.Z., Zhao M., Yang D., Liu Y. (2007). Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing *Carbohydrate Polymers* 69: 583- 589.
37. Devlin PS. (2002) Early bone healing events in the human extraction socket. *Int. J.Oral Maxillofac. Surg.*; 31: 641–645
38. Dinçer J. (2002). Deneysel kemik defektlerinin iyileşmesinde kitozan, kitozan-klindamisin jellerin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. *M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul* (Danışman: K. Göker)
39. Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ.(2004) Modelling bone tissue fracture healing: a review.*Engineering Fracture Mechanics* 71: 1809-1840.
40. Doğan OF, Özyurda U, Uymaz OK, Erçetin S, Haznedaroğlu İÇ (2008) New anticoagulant agent for CABG surgery. *4th Clinical Vascular Biology Congress, Antalya*.
41. Duthie RB. (1989) Bone and Joint Tissues: Scientific Foundations of Surgery. *4.ed. London: Heinemann Medical Books*.
42. Erçetin S, Haznedaroğlu İÇ, Kurt M, Önal İK, Aktaş A, et al. (2010) Safety and Efficacy of Ankaferd® Bloodstopper in Dental Surgery and Bleeding. *International Journal of Hematology and Oncology*: Number: 1 Volume: 20
43. Evian CI, Rosenberg ES, Coslet JG, Corn H. (1982) The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in humans. *J Periodontol*; 53 (2), 81-85.
44. Facino MR, Carini M, adlini G, et al. (1994) Free radicals scavenging action and ant enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*: a mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung*; 44: 592–601.
45. Fakhry A, Schneider GB, Zaharias R, Şenel S. (2004). Chitosan supports the initial attachment and spreading of osteoblasts preferentially over fibroblasts.

Biomaterials. 25(11):2075-9.

46. Fonseca RJ, Walker RV. (1991) *Oral and Maxillofacial Trauma. V.1, WB Saunders, Philadelphia.*

47. Gau CH, Hsieh YD, Shen EC, Lee S, Chiang CY, Fu E. (2005) Healing following tooth extraction in cyclosporine-fed rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. Oct;34(7):782-8

48. Gerentes P, Vachoud L, Doury J, Domard A. (2002). Study of a chitin based gel as injectable material in periodontal surgery. *Biomaterials*. Mar;23(5):1295-302.

49. Gehron-Robey P, Boskey AL. (1996) The biochemistry of bone in Osteoporosis, *Marcus E, Feldman D, Kelsey J., Eds., Academic Press, San Diego*, chap. 4.

50. Göker H, Haznedaroğlu İÇ, Erçetin S, Kirazlı S, Akman U, Öztürk Y, Fırat HC. (2008) Haemostatic Actions Of The Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd® Blood Stopper. *The Journal of International Medical Research*; 36: 163–170.

51. Göker H, Aksu S, Haznedaroğlu İÇ, Ateş İK, Alkan A, Büyükaşık Y, Avcı G, Özcebe OI. (2008) Aplastik anemide allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası aplazik dönemde trombosit tranfüzyonuna refrakter epistaksis tedavisinde lokal Ankaferd® uygulaması. *34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P232 no' lu bildiri, İzmir*

52. Göker H, Kılıç E, Uçar Çetinkaya D, Büyükaşık Y, Aksu S, Turgut M, Haznedaroğlu İÇ. (2008) Ankaferd® ' in in vitro ortamda insan kolon kanseri hücreleri üzerine olan antikanser aktivitesi. *10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı P044 no' lu bildiri, Antalya.*

53. Göker H, Uçar Çetinkaya D, Kılıç E, Haznedaroğlu İÇ, Kirazlı S, Fırat HC. (2008) Ankaferd® BloodStopper' in (ABS) in vitro ortamda osteosarkom hücre dizilerinde olan antikanser aktivitesi. *34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P066 no' lu bildiri, İzmir.*

54. Gönül O. (2009) Oral cerrahi işlemlerde uygulanan lokal hemostatik ajanların tükürük ve doku parametreleri uterine etkilerinin incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: K. Göker)
55. Gustav OK. (1961.) 2nd ed. *Textbook of Oral Surgery. Saint Louis: The C.V. Mosby Company.*
56. Gürdal F, Ademoglu E. (2006) Biyokimya. *Bağ Dokusu. İstanbul, Güven Yayınevi*
57. Güven O, Keskin A. (2001) *Preprotetik Cerrahi: Çağdaş.*
58. Güvercin M. (2004) Kitozan' ın Yumuşak Doku İyileşmesindeki Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi ve Hücre Kültürü ile Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: K. Göker)
59. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. (2001) Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextarction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 92:257-9
60. Hatano T, Shintani Y, Aga Y et al. (2000) Phenolic constituents of licorice. VII. Structures of glicophenone and glicoisoflavone, and effects of licorice phenolics on methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Chem Pharm Bull*; 48: 1286–1292.
61. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. (2008) Haemostatic role of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd® Bloodstopper® in rat partial nephrectomy model: controlled experimental trial. *EAU 4th Southeastern European Meeting, Tiran.*
62. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. (2008) Ankaferd® Blood Stopper' in renal travmada kanamaya olan etkinliğinin değerlendirilmesi: *Hayvan Deneyi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi*

63. Huri E, Akgül T, Yücel O, Astarıcı M, Üstün H ,Germiyanoğlu C. (2009) The second step in vitro trial of Ankaferd® bloodstopper: comparison with the other hemostatic agents, Glubran 2, Floseal and Celox®. *Eau 5th south eastern european meeting (seem) / european urology supplements* 8 607–655
64. Hryb DS, Khan MS, Romas NA, et al. (1995) The Effect of Extracts of the Roots of the Stinging Nettle (*Urtica dioica*) on the Interaction of SHBG with 1st Receptor on Human Prostatic Membranes. *Planta Med* ; 61: 31–32.
65. Iroh K, Tsuchikawa K, Awataguchi T, Shiiba K, Kumagai K. (1983) A case of chronic lymphocytic leukemia with properties characteristic of natural killer cells. *Blood*. May; 61: 940–948.
66. İkinci G, Şenel S, Akıncıbay H, Kaş S, Erciş S, Wilson CG, Hıncal AA. (2002). Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Pharm*. 20;235(1-2):1217.
67. Jee WSS, Cowin SC editor. (2001) Integrated bone tissue physiology: Anatomy and physiology. *Bone Mechanics Handbook. 2nd ed. Florida: CRC press*:1-68
68. Joerring S, Krogsgaard M, Wilbek H, Jensen LT. (1994) Collagen turnover after tibial fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. ; 113(6): 334 -6.
69. John H. Campbell, Fernando Alvarado, R. Anthony Murray. (2000) Anticoagulation and minor oral surgery: Should the anticoagulation regimen be altered?: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 58, Issue 2, February , Pages 131-135
70. Joshi SS, Ye X, Liu W, et al. (1998) The cytotoxic effects of a novel Grape Seed proanthocyanidin extract on cultured human cancer cells. *Proc Ann Assoc Cancer Res*; 39: 227.

71. Junguera LC, Carneiro J, Kelly RO. (1998) *Temel Histoloji 8. Baskı İstanbul: Barış Kitabevi Ltd. Şti:* 132- 151
72. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. (1996) Collagen fibril formation. *Biochem J*; 316: 1- 11.
73. Kalfas IH. (2001) Principles of Bone Healing. *Neurosurg Focus* ;10(4):1-4.
74. Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Günbey G, Karasen RM. (2008) Alt konka rezeksiyonlarından sonra “Ankaferd® BloodStopper”li tampon uygulaması. 30. Ulusal KBB ve Bas Boyun Cerrahisi Kongresi / 4. *Türk-Amerikan KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Ortak Toplantısı*, İstanbul.
75. Karasoy Yeşilada A, Tatlıdede S, Bayraktaroğlu SB, Sakız D, Bai L. (2008) Ankaferd® Blood Stopper hemostatik ajanın flep yaşanabilirliğine etkisinin ratlarda değerlendirilmesi: Deneysel Çalışma. 34. *Ulusal hematoloji kongresi, İzmir.*
76. Kasapoğlu O, Tümer C, Coskun B. (2003). Üç farklı hemostatik ajanın kemik iyileşmesi üzerine etkileri. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 27(4):8-15.
77. Kılıç E, Çetinkaya DU, Haznedaroğlu İÇ, Turgut M, Aksu S, Kirazlı S, Göker H. (2008) Ankaferd® BloodStopper’ in (ABS) in vitro ortamda mezenkimal kök hücre gelişimi üzerine etkisi. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P065 no’ lu bildiri, İzmir.*
77. Kılıçoğlu SS. (2002) Mikroskopik Düzeyde Kırık İyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* ;55: 143-150
79. Kimura Y, Okuda T & Okuda H. (1993) Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*glycyrrhiza inflata bat*) on degranulation in human polymorph nuclear neutrophils. *Phytother Res*; 7: 335–340.
80. Klokkevold PR, Vandemark L, Kenney EB, Bernard GW. (1996). Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) in vitro. *J Periodontol.*

67(11):1170-5.

81. Klokkevold PR, Fukayama H, Sung EC, Bertolami CN. (1999) The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*: Volume 57, Issue 1, January, Pages 49-52

82. Koşar A, Çipil HS, Kaya A, Uz B, Haznedaroğlu İÇ ve ark. (2009) The efficacy of Ankaferd® Blood Stopper in antitrombotic drug induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat bleeding model. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 20: 185–90.

83. Kozen BG, Kircher SJ, Henao J, Godinez FS, Johnson AS (2008) An alternative hemostatic dressing: comparison of CELOX®, HemCon, and QuikClot.. *Acad Emerg Med*. Jan;15(1):74-81.

84. Kream BE, Petersen DN, Raisz LG. (1990) Cortisol enhances the anabolic effects of insulin-like growth factor I on collagen synthesis and procollagen messenger ribonucleic acid levels in cultured 21 day fetal rat calvariae, *Endocrinology*; 126, 1576- 1583.

85. Kurt M, Dişibeyaz S, Akdoğan M, Şaşmaz N, Aksu S, Haznedaroğlu İÇ. (2008) Endoscopic application of Ankaferd® Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. *Am J Gastroenterol*; 103: 2156–2158.

86. Kurt M, Öztas E, Kuran S, Önal IK, Kekilli M, Haznedaroğlu IC. (2009) Tandem oral, rectal and nasal administration of Ankaferd® Blood Stopper to control profuse bleedings leading to hemodynamic instability. *Am J Emergency Med* 27: 631-632.

87. Kweona DK, Songb SB, Parkc YY (2003). Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator. *Biomaterials*; 24 1595–1601

88. Lahiji A, Sohrabi A, Hungerford DS, Frondoza CG. (2000) Chitosan supports the expression of extracellular matrix proteins in human osteoblasts and chondrocytes. *J Biomed Mater Res.* 15;51(4):586-95.
89. Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T, Lee KG. (2005) Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus Vulgaris* L) and their antioxidant properties. *Food Chem*; 91: 131–134.
90. Lee YM, Park YJ, Lee SJ, Ku Y, Han SB, Choi SM, Klokkevold PR, Chung CP. (2000). Tissue engineered bone formation using chitosan/tricalcium phosphate sponges. *J Periodontol.* 71(3):410-7
91. Leeson TS, Leeson RC. (1981) *Histology. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders company*; 145-163
92. Lemkin SR M.D, Billesdon JE M.D, Davee JS D.D.S, Leake DL D.M.D, M.D., Kattlove HE M.D. (1974) Aspirin-induced oral bleeding: Correction with platelet transfusion : A reminder. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*:Volume 37, Issue 4, April, Pages 498-501
93. Liening DA, Lundy L, Silberberg B, Finstuen D. (1997) A comparison of the biocompatibility of three absorbable hemostatic agents in the rat middle ear *Otolaryngol Head Neck Surg* ;116:454-7
94. Maffei Facino R, Carini M, Adlini G, et al. (1994) Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung*; 44: 592–601.
95. Matsuda H, Ando S, Morikawa T, et al. (2006) Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorg Med Chem*; 14: 138-142.

96. Meade JB, Cowin SC, Klawiter JJ, Van Buskirk WC, Skinner HB. (1984) Bone remodeling do to continuously applied loads. *Calcif Tissue Int*; 36: 25-30
97. Mizuno K, Yamamura K, Yano K, Osada T, Saeki S, Takimoto N, Sakurai T, Nimura Y. (2003). Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice. *J Biomed Mater Res*. 1;64(1):177-81
98. Mori T, Okumura M, Matsuura M, Ueno K, Tokura S, Okamoto Y, Minami S, Fujinaga T. (1997). Effects of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts in vitro. *Biomaterials*. 18(13):947-51.
99. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. (2008) Hemostatic Management of Tooth Extractions in Patients on Oral Antithrombotic Therapy *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; Volume 66, Issue 1, January, Pages 51-57
100. Muzarelli RAA, Biagini G, Damadei A. (1990). Industrial polysaccharides: *Biomedical and Biotechnological Advances*. 77-88.
101. Muzarelli RAA, Tarsi A, Filippini O, Giovanetti E, Biagini G and Varaldo P E (1990) Antimicrobial properties of N-carboxybutyl chitosan. *Antimicrob Agents Chemother*. 34(10): 2019–2023
102. Muzarelli RAA. (1993). Biochemical significance of exogenous chitins and chitosans in animals and patients. *Carbohydrated Polymers*. 20: 7-16.
103. Muzarelli RAA, Zucchini C, Ilari P, Pugnali A, Mattioli Belmonte M, Biagini G, Castaldini C. (1993). Osteoconductive properties of methylpyrrolidinone chitosan in an animal model. *Biomaterials*. 14(12):925-9.
104. Muzarelli RAA, Mattioli-Belmonte M, Tietz C, Biagini R, Ferioli G, Brunelli MA, Fini M, Giardino R, Ilari P, Biagini G. (1994). Stimulatory effect on bone formation exerted by a modified chitosan. *Biomaterials*. 15(13):1075-81.

105. Nakashima H, Matsui T, Yoshida O et al. (1987) A New anti-human immunodeficiency virus substance, glycyrrhizin sulfate: endowment of glycyrrhizin with reverse transcriptase inhibitory activity by chemical modification. *J Cancer Res Aug* ; 78: 767–771.
106. Nishimura K, Nishimura S, Nishi N, Saiki I, Tokura S, Azuma I. (1984). Immunological activity of chitin and its derivatives. *Vaccine*. 2(1):93-9.
107. Nutall SL, Kendall MJ, Bombardelli E, et al.(1998) An evaluation of the antioxidant activity of a standardized Grape Seed extract, Leucoselect®. *J Clin Pharm Ther*; 23: 385–389.
108. Obertreis B, Güler K. (1996) Anti-inflammatory effect of *Urtica Dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittel Forsch*; 46: 52–56.
109. Öner AF, Doğan M, Kaya A, Sal E, Bektaş MS, Aktar F, Yeşilmen O, Ayhan H. : (2008) Sünnet edilme yerinde durdurulamayan kanaması olan inhibitörlü hemofili A olgusunda Ankaferd® Blood Stopper ile dramatik cevap. 34. *Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı B051 no' lu bildiri, İzmir*.
110. Öner AF, Kaya A, Temel H, Melek M, Karaman K, Epçaçan S, Beger B, Ayhan H. (2008) Dissemine intravasküler koagülasyonlu bir hastada yüzeysel Ankaferd® BloodStopper kullanımı: Bir olgu sunumu. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B052 no' lu bildiri, İzmir.
111. Palarmo M, Shackleton CH, Mantero F, Stewart PM. (1996) Urinary free cortisone and the assessment of 11 beta –hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Endocrinol* ; 45: 605–611.
112. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J. (2002) Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 93:247-50

113. Petrovich YA, Podorozhnaya RP, Kichenko SM, Kozlova MV. (2004) Effects of selenium-containing compounds and their metabolism in intact rats and in animals with bone fractures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*: Jan; 137(1): 74 - 7.
114. Ray SD, Kumar MA, Bagchi D. (1999) A novel proanthocyanidin IH636 Grape Seed extract increases in vivo Bcl-XL expression and prevents acetaminophen induced programmed and unprogrammed cell death in Mouse liver. *Arch Biochem Biophys* ; 369: 42–58.
115. Sabel M, Stummer W. Eur Spine J. (2004) The use of local agents: Surgicel and Surgifoam. *Suppl 1*: Oct:S 97-101
116. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. (1997) Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000*; 13, 76-90.
117. Saleh MM, El-Olemy MM, Metawie HM et al. (1990) Response of licorice (*glycyrrhiza glabra*) leaves to certain stres factors. *Planta Med* ; 56: 610. 42
118. Sarıbaş Z, Şener B, Haznedaroğlu İÇ, Haşcelik G, Kirazlı S, Göker H. (2008) Hemostatik bir ajan olan Ankaferd® ' in antibakteriyel etkinliğinin araştırılması. *10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P220 no' lu bildiri, Antalya.*
119. Schneider HJ, Honold E, Masuhr T. (1995) Treatment of benign prostatic hyperplasia: Results of a surveillance study in the practices of urological specialists using a combined plant-based preparation *Fortschr Med*; 113: 37–40.
120. Schnonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. Eur Spine J. (2004) The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. *Suppl 1*; Oct:S 89-96.
121. Seo H. (1992). *In chitin derivates in life sciences*. Sapporo, Japonya.

122. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. (2006) Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by Glycyrrhiza Glabra. *Int Immunopharmacol*; 6: 494–498.
123. Shigemasa Y, Minami S.(1995). Application of Chitin and chitosan for biomaterials. *Biotech and reviews*. 13;383-420
124. Shiratori K, Watanabe S, Takeuchi T. (1986) Effect of licorice extract (Fm 100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans. *Pancreas*; 1: 483–487.
125. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. (2001) Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*; 22: 2581-2593
126. Soydan N. (1985) *Genel Histoloji. İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi*: 100-119
127. Şenel S, İkinci G, Kaş S, Yousefi-Rad A, Sargon MF, Hincal AA. (2000). Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int J Pharm*. 193(2):197-203.
128. Takahashi T, Kamiya T, Yokoo Y. (1998) Proanthocyanidins from Grape Seeds promote proliferation of Mouse hair follicle cells in vitro and convert hair cycle in vivo. *ActaDerm Venereol*; 78: 428–432. 41
129. Teker AM, Korkut AY, Gedikli O, Kahya V. (2009) Prospective, controlled clinical trial of Ankaferd® Blood Stopper in children undergoing tonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 73 1742–1745
130. Teker AM, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. (2010) Prospective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd® Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; Feb 13

131. 11. Telci A. (2006) Bağ Dokusu. *Biyokimya. (Editörler) Gürdal F, Ademoğlu E. ; Güven Yayınevi, İstanbul.*
132. 17. Ten Cate ART. (1998) *Oral Histology: Development, Structure and Function. 5th ed. Toronto: Mosby-Year book*
133. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, Martinotti E. (2002) Cardiovasculer effects of *Urtica Dioica*. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol*; 8: 105–109.
134. Toole BP, Goldberg RL, Chi-Rosso G. (1984). Hyaluronate-cell interaction in the role of extracellular matrix indevelopment. Trelstad RL , ed New york : A.R. Lyss. 43-46
135. Turgut M, Aslan S, Çelebi N, Pamuk F, Haznedaroğlu İÇ, Demircan S, Aktaş A, Kalan I, Göker H, Atalar E, Kirazlı S, Fırat HC. (2008) Kritik kanamaların kontrolünde Ankaferd® BloodStopper (ABS) uygulamaları. 10. *Ulusal İÇ Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, P242 no' lu bildiri, Antalya.*
136. Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. (1999). Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials*. 20(15):1407-14.
137. Ueno H, Nakamura F, Murakami M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinag T. (2001). Evaluation effects of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterials*. 22(15):2125-30.
138. Van Rossum TGJ, Vulto AG, De Man RA et al. (1998) Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Paharmacol Ther*; 12: 199–205.

139. Vaya J, Belinky PA, Aviram M. (1997) Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Rad Biol Med*; 23: 302–313.
140. Walter C. Guralnick, Leo Berg. (1948) Gelfoam in oral surgery A report of two hundred fifty cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* :Volume 1, Issue 7, July, Pages 632-639
141. Webb JCJ, Tricker J. (2000) A review of fracture healing. *Current Orthopaedics*; 14: Issue 6: 457-463
142. Yamakoshi J, Kataoka S, Koga T et al. (1999) Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*; 142: 139–149.
143. Ye X, Krohn RL, Liu W, et al. (1999) The cytotoxic effects of a novel IH636 Grape Seed proanthocyanidin extract on cultured human cancer cells. *Mol Cell Biochem*; 196: 12.
144. Young B, Heath JW. (2000) *Wheather' s Functional Histology. 4th ed. Edinburg: Churchill Livingstone: 142-15*
145. Zern TL, Wood RJ, Grene C, et al. (2005) Grape polyphenols exert a cardio protective effect in pre and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr*; 135: 1911–1917.
146. Zhao J, Wang J, Chen Y, et al. (1999) Anti tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the Mouse skin two-stage initiation promoting protocol and identification of procyanidin B5–3-galilate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis*; 20: 1737–1745

EK 5

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sıdıka Esra	Soyadı	Arpacı
Doğum Yeri	Sakarya	Doğum Tarihi	28.08.1981
Uyruğu	T. C.	Tel	532 609 07 00
E-mail	sesraarpaci@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi	2004
Lisans	Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi	2004
Lise	Sakarya Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi	2004-2010
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	65							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based

Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a

Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English;

CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	59.5	58.6	57.6
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

BIOGRAPHY

Personal Information

Name	Sıdıka Esra	Surname	Arpacı
Place of Birth	Sakarya	Date of Birth	28.08.1981
Nationality	T.C.	Telephone	532 609 07 00
E-mail	sesraarpaci@hotmail.com		

Education

	Name Of Institute Graduated	Year of Graduation
Doctorate	MARMARA UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INST.	2010
University	MARMARA UNIVERSITY DENTISTRY FACULTY	2004
High School	SAKARYA ANATOLIAN HIGH SCHOOL	1999

Professional Works

	Title	Institute	Period (Between..)
1.	Research Assistant	M. U. Oral and Maxillofacial Surgery	2004-2010
2.			
3.			

Foreign Language	Reading	Speaking	Writing
English	Very good	Very good	Very good

Results of Foreign Language Tests

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	65							

	Numerical Score	Equivalent Score	Verbal Score
LES Degree	59,5	58,6	57,6

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora

Anabilim Dalı : ~~Ağız~~ Dis Çene Hast. ve Cerrahisi

Tez Sahibi : S. Esra ARPACI

Tez Başlığı : Sıkıyık Dis Çerimi Sonrasında Uygulanan Lo

Hemostatik Ajan Ankaferd'in Doku iyileşmesi Üzerine Etkili
Koruyucu Olarak İncelenmesi

Sınav Yeri : M.Ü. Dislekoloji Fakültesi

Sınav Tarihi : 07. 07. 2010

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

İmza

Yrd. Doç. Dr. İmrol M. SALIH - Ağız, Dis. Çene Hast. ve Cerrahisi

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Cüneyt Korhan ORAL

Prof. Dr. Bahar Gürsoy

Prof. Dr. Selçuk BASA

Prof. Dr. Koray GÖKER

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 16/08/2010 tarih ve 5. sayılı kararı ile

onaylanmıştır.



Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü 