

Mentha Spicata Uçucu Yağ Ekstresinin İçerik Analiziyle, Sıçanlarda Yara İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi

Evaluation of The Effect of Mentha Spicata Essential oil Extract on Wound Healing in Rats By Analysis of Ingredients

Melek ATİLLE¹(ORCID-0000-0001-6849-0868), Ela Tules KADİROĞLU¹(ORCID-0000-0002-4129-0564),
Abduselam ERTAŞ²(ORCID-0000-0002-2193-8386), Berna ERSÖZ KANAY³(ORCID-0000-0001-5165-0618), Nezahat AKPOLAT⁴(ORCID-0000-0002-8653-6046),

Engin DEVECİ⁵(ORCID-0000-0002-2353-1184), Fırat AŞIR⁶(ORCID-0000-0002-6384-9146)

¹Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD, Diyarbakır, Türkiye

¹Dicle University Faculty of Dentistry Department of Periodontology, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle University Faculty of Pharmacy, Diyarbakır, Türkiye

³Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye

³Dicle University Faculty of Veterinary Medicine, Diyarbakır, Türkiye

⁴Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Diyarbakır, Türkiye

⁴Dicle University Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology, Diyarbakır, Türkiye

⁵Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD, Diyarbakır, Türkiye

⁵Dicle University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Diyarbakır, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız *Mentha spicata* (MS) türünün uçucu yağ ekstresinin kimyasal ve antioksidan kompozisyonunu, bu bitkiye ait ekstrenin antibakteriyel aktivitesini ve sıçan damak bölgesinde yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem ve gereçler: MS ekstresinin antioksidan aktivitesi DPPH serbest radikal giderim, ABTS katyon radikal giderim ve CUPRAC yöntemleri ile tayin edildi. Ayrıca türün antiaging potansiyeli elastaz ve kollajenaz enzim aktiviteleri ile belirlenerek uçucu yağ içeriği GC-MS/FID ile analiz edildi. Yara iyileşmesindeki etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla da 8-10 haftalık, 56 adet Wistar albino türü erkek ratın damağında 4 mm çapında eksizyonel yara bölgesi oluşturuldu. Denekler; kontrol grubu (K), ve *Mentha spicata* (MS) grubu şeklinde 2 eşit gruba bölündü ve 3, 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edildi. Yara bölgelerinden histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı. Histopatolojik olarak; vaskülarizasyon, polimorfonükleer lökosit (PMN) sayısı, kollajen dejenerasyonu, fibrozis, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve vimentin parametreleri değerlendirildi. Antimikrobiyal etkinliğin saptanmasında ise *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) bakterileri kullanıldı. Kloroben gargara ile MS ekstrel solüsyonun, bu iki oral bakteri üzerindeki etkisi de değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen ölçümlerin ikiden fazla grup (bu makalede belirtilmemiş 3.grup da dâhil olmak üzere) karşılaştırmalarında, Kruskal Wallis testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

Bulgular: Antioksidan değerlendirmede; daha çok monoterpenlerden oluşan MS uçucu yağ ekstresi orta derecede aktif bulundu. Yara iyileşmesindeki istatistiksel analiz sonuçlarına göre ise; MS grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 14 ve 21. günlerde anlamlı olarak azalmış vaskülarizasyon, PMN, kollajen dejenerasyonu, fibrozis ve vimentin değerleri görülürken; aynı günlerde VEGF değerleri anlamlı olarak fazla bulundu. MS'nin *S. mitis* ve *Aa* bakterileri bir antibakteriyel etkisi tespit edilmedi.

Sonuç: Mentha spicata'nın ise ağız içi yara iyileşmesinde orta derecede etkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Antibakteriyel, Antioksidan, Kloroben, *Mentha Spicata*, Yara İyileşmesi

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to evaluate the chemical and antioxidant composition of the essential oil extract of the species *Mentha spicata* (MS), the antibacterial activity, and its effectiveness on wound healing of the extract of this plant in the palate area on the rat.

Methods and materials: Antioxidant activity of MS extract was determined by DPPH free radical scavenging, ABTS cation radical scavenging, and CUPRAC methods. In addition, the antiaging potential of the specie was determined by elastase and collagenase enzyme activities, and the essential oil content was analyzed by GC-MS/FID. To evaluate the effectiveness of wound healing, a 4 mm excisional wound was created on the palate of 56 albino Wistar male rats aged 8-10 weeks.

Subjects were divided equally into two groups a control group (K) and the *Mentha spicata* (MS) treatment group, which were sacrificed on days 3, 7, 14 and 21. Tissue samples were taken from the wound sites for histopathological examination. Histopathologically, vascularization, polymorphonuclear leukocytes (PMN) count, collagen degeneration, fibrosis, vascular endothelial growth factor (VEGF), and vimentin were evaluated. *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) bacteria were used to determine antimicrobial activity. The effect of Chloroben mouthwash and MS extract solution on these two bacteria was evaluated. While evaluating the study data, Kruskal Wallis test and Dunn's multiple comparison tests were used for comparison of quantitative data in comparison of non-normally distributed measurements in more than two groups (A third group was included in the study but not mentioned in this article).

Results: In antioxidant evaluation, MS essential oil extract, consisting mostly of monoterpenes, was found to be moderately active. According to the statistical analysis results in wound healing, significantly decreased vascularization, PMN, collagen degeneration, fibrosis, and vimentin values were observed in the MS group, compared to the control group on days 14 and 21; VEGF values were found to be significantly higher on the same days. No antibacterial effect was detected against bacteria of MS.

Conclusion: *Mentha spicata* was found to be moderately effective in wound healing in the mouth.

Key words: Antibacterial, Antioxidant, Chloroben, *Mentha Spicata*, Wound Healing

GİRİŞ

Ağız sağlığı genel refahı ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Ağız boşluğu kötü uyum sağlamış protezler, yetersiz fırçalama, keskin veya kırık kenarlı dişler, asit veya alkali ürün/ ilaçların kullanımı, cerrahi prosedürler ve diğerler sebeplerden dolayı sürekli olarak travmatik yaralanmalara maruz kalır.¹ Çoğu durumda, ağrı ve rahatsızlık durumu, etkilenen dokunun normal şekilde iyileşmesiyle veya rutin palyatif tedaviden sonra düzelmektedir. Fakat çigneme kaynaklı travma, nispeten geniş komensal ağız florası ve yüksek seviyelerde dental plak (cerrahi sonrası mekanik

Gönderilme Tarihi/Received: 18 Ocak, 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 16 Mart, 2023

Yayınlanma Tarihi/Published: 15 Haziran, 2023

Atıf Bilgisi/Cite this article as: Atille M, Kadıroğlu ET, Ertaş A, Ersöz Kanay B, AKPOLAT N, Devenci E, Aşır F, Mentha Spicata Uçucu Yağ Ekstresinin İçerik Analiziyle, Sıçanlarda Yara İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi. Selcuk Dent J 2023; Selçuk Üniversitesi 3. Uluslararası Yenilikçi Diş Hekimliği Kongresi Özel Sayı: 134-143 Doi: 10.15311/selcukdentj.1238411

Sorumlu yazar/Corresponding Outthor: Melek ATİLLE
E-mail: mlkatille@hotmail.com
Doi: 10.15311/selcukdenti.1238411

plak kontrolünün zor olması nedeniyle) iyileşme sürecinin normal seyrini bozabilir.²

Yüksek standartta plak kontrolünün sürdürülmesi ve bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi, periodontal ve implant cerrahisinin başarılı sonucu için de belirleyici faktörlerdendir. Periodontal cerrahiden sonra yardımcı kemoterapötik ajanların kullanımı, bakteriyel plak birikimini, ameliyat sonrası ağrıyı, şişliği, doku ödemi azaltır, yara iyileşmesini hızlandırır ve klinik sonuçları iyileştirir. Antibiyotikli pomadlar, bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar, antiseptik gargaralar gibi çeşitli topikal veya sistemik ilaçlar bu amaçla kullanılmaktadır. Bunlar dışında alternatif olarak “şifalı bitkilerin farklı dozaj formlarından izole edilmiş, aktif maddeler kullanılmadan terapötik kullanımı” şeklinde tanımlanan³ doğal bitkisel ilaçlar arasında araştırma yapmak mantıklı bir yaklaşım olarak kabul görmektedir⁴, çünkü antik çağlardan beri başlıca çare olarak kullanılan bitkisel ilaçlar, biyomedikal faydalarının yanı sıra insan sağlığını korumada günümüze büyük katkılar sağlamıştır.⁵ Bu amaçla yapılan prelinik çalışmalar, ağız bakımında doğal ürünlerin endikasyonlarındaki potansiyelin belirlenmesi için bir temel sağlamıştır ve sağlamaya devam etmektedir.⁶

Mentha Spicata

Mentha spicata L., Lamiaceae familyasına ait bitkilerden kök saplı ve tüysüz, çok yıllık ve ticari olarak en yaygın yetiştirilen bitkilerden biridir. Avrupa, Afrika, Avustralya ve Kuzey Amerika dâhil olmak üzere birçok iklime dağılmış şekilde yetişmektedir. *Mentha spicata* (MS) mide-bağırsak ve solunum rahatsızlıkları için kötü nefesin giderilmesinde, spazm önlemede, idrar söktürücü ve yatıştırıcı ajan olarak kullanılmıştır.⁷ MS'nin şişkinlik önleyici özelliği vardır ve gastrointestinal rahatsızlığın tekrar etmesini önler.⁸ Bu bitkinin otu, özleri ve uçucu yağı çeşitli hastalıklarla mücadele etmek veya rahatsızlıkları gidermek amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır.⁹

Yara iyileşmesindeki etkisini değerlendirmek için MS ekstresi kullanılarak yapılan bir çalışmada, ekstrenin uygulanmasının, histolojik belirteçleri zayıflatmasının yanında, kolon hasarının ve iltihaplanmanın azalmasına da yol açtığı görülmüştür. Çalışmacılar, nane özütünün akut ve kronik anti-inflamatuar aktivite sergilediğini düşünmüştür.¹⁰ Arumugam ve ark. pençelerinde akut ve kronik inflamasyon oluşturdukları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, MS'nin yapraklarından elde edilen etanol ekstresinin antioksidan aktivite yoluyla kronik inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir.¹¹ MS bitkisinin ümit verici bu çalışmaların sonuçlarına dayanılarak yara iyileşmesinde hızlandırıcı etki potansiyeline sahip olabileceği öngörülebilir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamız, MS bitkisinin antioksidan kompozisyonunu, in vitro antibakteriyel aktivitesini ve bu bitkiye ait ekstrenin sıçan damak bölgesinde yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Etik Onay

Deneyin hayvan kullanım protokolü, 06-01-2021 tarihli toplantıda Dicle Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi tarafından onaylanan çalışma; Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2020/42 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bitki Materyali, Uçucu Yağın Eldesi ve Analizleri

Diyarbakır-Gaziantep çevresinden 2020 yılında toplanan MS bitkisi, Flora of Turkey'e göre teşhis edilmiştir. Örnek Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi herbaryumunda saklanmak üzere kurutulmuştur. Gölgede kurutulan örneklerin Cleveger ile uçucu yağı elde edilmiştir. Uçucu yağ numunesinin bileşenleri Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nde Agilent model kütle spektrometre cihazı ile kombine edilen Agilent marka 7890A model GC/FID gaz kromatografi ile belirlendi. Örneklerin antioksidan özelliklerini belirlemek için ABTS katyon radikali, DPPH serbest radikali ve CUPRAC (bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi) yöntemleri kullanıldı. Örneğin anti-aging potansiyelini belirlemek için de elastaz ve kollajenaz inhibitör aktivite yöntemleri kullanıldı.

Deney Hayvanları

Yara iyileşmesi etkinliği değerlendirmesi için 8-10 haftalık, ortalama 250-300 g, N= 56 adet Wistar albino türü rat basit rastgele randomizasyon yöntemi ile kontrol grubu (K) ve MS ile irrigasyon yapılacak grup (MS) olmak üzere 2 eşit ana gruba bölündü (N=28). Daha sonra bu gruplar kendi içinde deneklerin sakrifiye edileceği günler temel alınarak her alt grupta 7 adet denek olmak üzere 4'er alt gruba daha ayrıldı (n=7).

Grup 1-(K): 28 adet denek dâhil edildi. Travma oluşturulduktan sonra hiçbir uygulama yapılmadı.

Grup 2-(MS): 28 adet denek dâhil edildi. Travma oluşturulduktan sonra, 1.günden başlanmak üzere 7 gün boyunca 1.2 mg/ml (1200 ppm) MS ekstrel solüsyon ile irrigasyon yapıldı.

Cerrahi Yara Modeli

Araştırmada benimsenen palatal yara modeli, lezyon genişliği (dairesel şekil) ve derinliği (mukoperiostun çıkarılması ve palatal kemiğinin açığa çıkması) dikkate alınarak basit standardizasyon tekniğine dayandırıldı. Pilot çalışmalara dayanılarak^{3,12,13} sert damakta mukoperiostal alanda, sol molar bölgeden 4 mm çapında çelik trefan frez kullanılarak tam kalınlıklı flep kaldırıldı (**Resim 1**). Eksize edilen doku künt diseksiyonla çıkarıldı ve yara sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yara oluşturulan gün 0. gün kabul edilmek koşuluyla; deneklere, uygulama yapılacak grup için belirlenen konsantrasyonda topikal solüsyon (1 cc) travma oluşturulduktan 1 gün sonra uygulanmaya başlandı ve her gün bir kez aynı saatte, 30 sn süreyle irrigasyon uygulandı. Denekler, kafeslerde yedişerli gruplar halinde, altlarında talaş olacak şekilde metal kafeslere yerleştirilip yerel hayvan barınağı şartları altında, suya ve standart besine serbestçe ulaşacak şekilde barındırıldı.

Çalışma sonunda deney hayvanları yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Deneklerin sakrifiye edileceği günler bilimsel açıdan kesinlik taşıyor olsa da yara iyileşmesi sürecinde temel olduğu düşünülen 3, 7, 14 ve 21. günler olarak belirlendi.^{2,14}



Resim 1. Cerrahi yara alanı oluşturma

Histolojik Yöntem

Histopatolojik inceleme yapılması amacıyla tüm gruplarda yara bölgelerinden alınan doku örnekleri ve seri kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile; VEGF ve Vimentin'i belirlemek için de indirekt immunoperoksidaz yöntemi ile boyandı. İnceleme için dokular önce %10'luk çinko formaldehit solüsyonuna ve sonrasında rutin parafin doku takibine alındı. 24 saat sonra, 1 ay süreyle %10'luk seyreltilmiş formik asit solüsyonunda dekalsifikasyon amacıyla bekletildi. Yumuşamış dokular 6 saat akar çeşme suyu altında bekletildi. Dokular etil alkol serilerinden geçirildikten sonra şeffaflaştırma işlemi için ksilende bekletildi. Daha sonra dokular infiltrasyon için 58 °C sıcaklıktaki parafin yağına alındı. Nihai olarak dokular parafin bloklara gömüldü ve mikrotom (katalog no: Leica RM2265, Wetzlar, Germany) yardımıyla bloklardan boyamalar için 4-6 µm kalınlığında kesitler alındı.

Mikrobiyolojik Yöntem

Antibakteriyel etkinliğin saptanmasında *S. mitis* tip A (RSKK 15007) ve *Aa* (RSKK 95017) suşları kullanıldı. Bakteriler vejetatif formları için Triptic Soy Broth (TSB, Condalab, İspanya) besiyerine alındı. Daha sonra Mueller Hinton Fastidious Agar (Liofilchem, Roseto, İtalya) besiyerlerine ekimleri yapıldı. 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra taze kültürler elde edildi. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST, 2019)¹⁵ önerileri doğrultusunda suşlar üzerine MS ekstresinin in vitro antibakteriyel etkinliği, Mueller Hinton Fastidious Agar besiyerinde Agar well difüzyon yöntemi kullanılarak çalışıldı. *S. mitis* ve *Aa* taze kültürlerinden 1-2 koloni alınarak steril tuzlu su (% 0.85 NaCl) içinde bakteri solüsyonu hazırlandı. Bakteri süspansiyonunun yoğunluğu, yaklaşık 1-2 x 10⁸ CFU/mL'ye karşılık gelen McFarland 0.5 standardı olacak şekilde, kalibre edilmiş fotometrik cihaz yardımı ile gerçekleştirildi. McFarland bakteri solüsyonlarından agar yüzeyine steril eküvyonla yayılarak ekim yapıldı. Agarda, 6 mm çapında delikler oluşturuldu ve kuyulara test edilecek bitki ekstresinden 50 µl konularak 35 °C +/- 2'de 24 saat etüvde inkübe edildi.¹⁶ Kuyulara konulan solüsyonların besi yerlerine emilebilmesi için 30 dk bekletildikten sonra etüve bırakıldı. Testler üç kez tekrar edildi. İnkübasyon sonunda petri kutuları üzerindeki zon çapları ölçüldü.

BULGULAR

Antioksidan Değerlendirme Bulguları

DPPH aktif bir antioksidan ölçütü kabul edilmek üzere; 1 mg ekstredeki total fenolik bileşik artışı antioksidan özellik artışı ile orantılıdır. Total fenoliklerin bir alt sınıfı olan flavanoidler, fenoliklerle aynı etkiye sahiptir. MS ekstresinin DPPH'da aktif olmamasına rağmen, ABTS ve CUPRAC'a orta derecede aktif olduğu bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Antioksidan değerlendirme bulguları

Örnekler	Total fenolik (µg PEs/mg) ^b	Total flavanoid (µg QEs/mg) ^c	Antioksidan aktivite (µg/ml) ^a		
			DPPH (IC50)	ABTS (IC50)	CUPRAC (A0.5)
<i>Mentha spicata</i>	-	-	>1000	78.98±1.56	62.23±1.03
BHT	-	-	52.98±1.23	15.09±0.77	9.07±0.31
α-TOC	-	-	15.79±0.49	8.99±0.36	15.17±0.19

a: Sonuçlar IC50 değerleri olarak verilmiştir ve değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir

b: Pirokatekole eşdeğer fenolik içerik (y = 0.0624 (µg) + 0.0445 (r2: 0.9945)

c: Kersetine eşdeğer flavanoid içerik. (y = 0.0373 (µg) + 0.0747 (r2: 0.9949)

Türün Enzim Aktivitesi (% inhibisyon) ve İçerik Analiz Bulguları

Anti-aging potansiyeli değerlendirmesinde, türün etanol ekstresi 50 µg/ml konsantrasyonda standart referans bileşiklere göre iyi derecede elastaz enzim aktivitesi gösterirken (%31.09±0.74 inhibisyon), orta düzeyde kollajenaz enzim aktivitesi (%20.34±0.13 inhibisyon) gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Enzim inhibisyon oranları

Örnekler	Elastaz	Kollajenaz
M. spicata	31.09±0.74	20.34±0.13
Oleoiik asit*	45.05±1.18	-
Epikateşin gallat*	-	76.31±1.45

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (50 µg/ml).
b: Standart madde

MS ekstresinin içeriğinde GC-MS analiz sonuçlarına göre 27 bileşen tespit edilmiş olup, uçucu yağın içeriği %99.26 oranında aydınlatılmıştır. Majör bileşenler olarak karvon (%42.33), limonen (%28.07) ve karveol (%11.80) bulunmuştur. Genel olarak içeriğin monoterpen ağırlıklı olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Mentha spicata içerik analizi

No	SS*	Bileşenler*	%Mentha Spicatac	Tanımlama metodu
1	7,5781	α-Pinen	0,8421	Co-GC, MS, RI
2	9,1698	Sabinen	0,6943	Co-GC, MS, RI
3	9,2487	β-Pinen	1,2349	Co-GC, MS, RI
4	10,009	β-Mirsen	0,703	Co-GC, MS, RI
5	10,2471	3-Oktanöl	0,4612	Co-GC, MS, RI
6	11,0328	α-Terpinen	0,1408	Co-GC, MS, RI
7	11,6032	l-Limonen	28,0707	Co-GC, MS, RI
8	12,1155	β-Osimen	0,3854	Co-GC, MS, RI
9	12,9633	γ-Terpinene	0,2912	Co-GC, MS, RI
10	13,3203	Sabinenhidrat	1,6062	Co-GC, MS, RI
11	17,9551	δ-Terpinol	0,266	Co-GC, MS, RI
12	18,3964	Terpinen-4-öl	0,8885	Co-GC, MS, RI
13	19,0719	3-Silohexsen-1-metanöl	0,1555	Co-GC, MS, RI
14	19,3251	Dihidro-karveol	11,8005	Co-GC, MS, RI
15	21,0217	Karveol	2,4857	Co-GC, MS, RI
16	21,1971	Pulegon	0,4221	Co-GC, MS, RI
17	21,5293	D-Karvon	42,3327	Co-GC, MS, RI
18	23,3488	Eksobornik asetat	0,2089	Co-GC, MS, RI
19	25,2889	Dihidrokarvil asetat	2,6417	Co-GC, MS, RI
20	27,5661	β-Burbonen	0,9977	Co-GC, MS, RI
21	27,9438	β-Element	0,4339	Co-GC, MS, RI
22	28,98	Karyofillen	1,4293	Co-GC, MS, RI
23	31,5066	Germakren-D	0,5813	Co-GC, MS, RI
24	32,1352	Germakren B (CAS)	0,1826	Co-GC, MS, RI
Toplam Tanımlanan (%)			99,26	

Histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi

Çalışmanın histopatolojik değerlendirilmesi, boyamanın yoğunluğuna göre Godbole ve ark'nın¹⁷ H-skor yöntemine dayanılarak yapıldı. İnceleme için kullanılan skalada vaskülarizasyon, PMN hücre sayısı, kollajen dejenerasyonu, fibrozis ve VEGF ile vimentin parametreleri bulguların şiddetine göre 1 (yok), 2 (hafif), 3 (orta) ve 4 (şiddetli) olacak şekilde skorlandı ve elde edilen verilerin istatistiksel analiz sonuçlarına göre, değerlendirme yapıldı.

Çalışmada bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24 programından yararlanıldı (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA). Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testiyle değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen ölçümlerin ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Elde edilen p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yarı Kantitatif Histolojik Değerlendirme:

3. gün

Yara iyileşmesinin 3. gününde grup içi karşılaştırmada 3. günde grup 1'in, grup 2'ye göre anlamlı olarak fazla pozitif hücreye sahip olduğu bulundu. Grup 1'de kollajen dejenerasyonu açısından günler arasında anlamlı fark bulunmazken; Grup 2'de de 3. günde dejenerasyon diğer günlere kıyasla anlamlı olarak fazla bulundu (Tablo 4).

7. gün

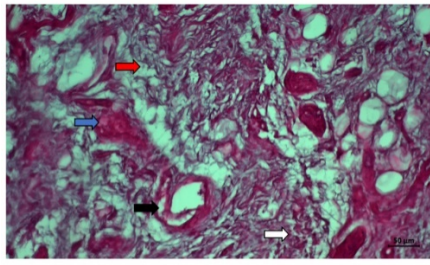
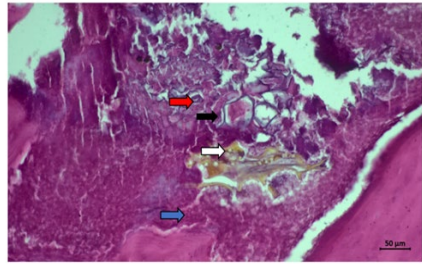
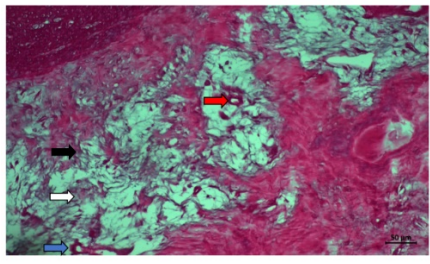
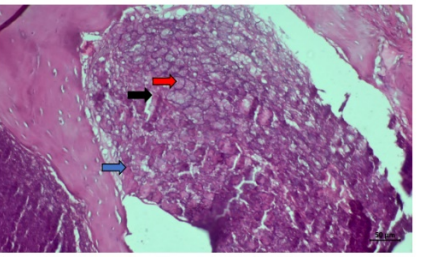
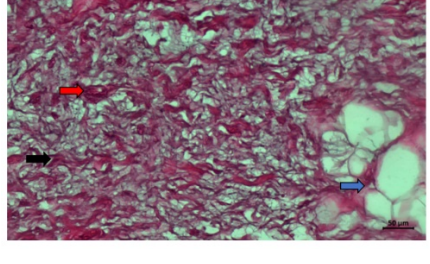
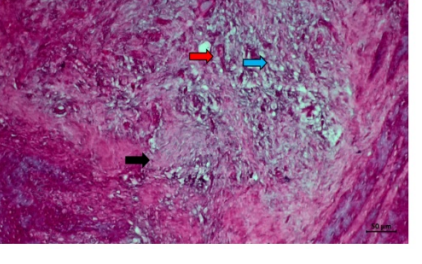
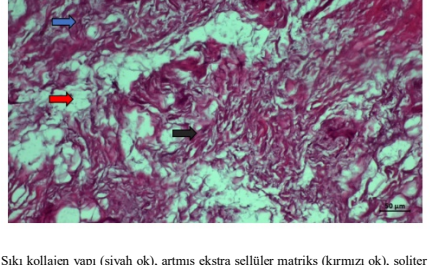
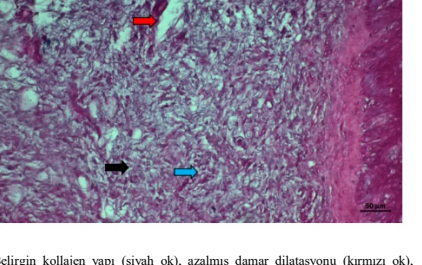
İyileşmenin 7. gününe gelindiğinde ise grup 2; grup 1'den anlamlı olarak az vaskülarizasyon ve PMN hücre sayısı pozitifliği gösterdi. 7. günde grup 2; grup 1'den anlamlı olarak daha az fibrozis sergiledi. Aynı günde grup 2'nin, grup 1'e göre anlamlı olarak az pozitif hücreye sahip olduğu bulundu (Tablo 4).

14. gün

14. günde grup 2, grup 1'den anlamlı olarak az vaskülarizasyon ve PMN hücre sayısı pozitifliği gösterdi. Yine iki grupta da 3. gün saptanan PMN sayısı 14. güne göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Grup 1'de ise 7. günden 14. güne PMN hücre sayısında anlamlı azalma gözlemlendi. Grup 2; grup 1'den anlamlı olarak daha az fibrozis sergiliyorken; aynı grupta 3. güne kıyasla 14. günde anlamlı olarak azalmış fibrozis tespit edildi. 14. günde ise grup 2, grup 1'den anlamlı olarak daha fazla VEGF pozitif boyanan hücre sergiledi. Grup 2'de 3. güne kıyasla, 14. günde anlamlı olarak fazla VEGF pozitifliği görüldü. Grup 1'de 7. günde 14. güne kıyasla anlamlı olarak fazla vimentin pozitif hücre olduğu görüldü (Tablo 4).

21. gün

21. günde grup 2, grup 1'den anlamlı olarak az vaskülarizasyon gösterdi. Grup içi karşılaştırmada grup 2'de, 3. gün ile 21. günler arasında vaskülarizasyonda anlamlı olarak azalma tespit edildi. 21. günde grup 2, anlamlı olarak grup 1'den daha az PMN hücre sayısı pozitifliği sergiledi. Grup içi karşılaştırmada tüm gruplarda 3. ve 7. günlerde saptanan PMN sayısı ve fibrozis 21. güne kıyasla anlamlı olarak fazlaydı. 21. günde grup 2; grup 1'den anlamlı olarak daha az kollajen dejenerasyonu ve fibrozis sergiledi.

GRUP GÜN	MENTHA SPICATA	KONTROL
3. GÜN	 <p>Belirgin dilate damar (siyah ok), kollajen dejenerasyonu (kırmızı ok), ödem (mavi ok), inflamatuvar agregasyon (beyaz ok)</p>	 <p>Artmış kan damarları (siyah ok), inflamatuvar agregasyon (kırmızı ok), lökosit hücresi (mavi ok), ödem (beyaz ok)</p>
7. GÜN	 <p>Fibroblast (siyah ok), azalmış dilate damar (kırmızı ok), azalmış konjesyone yapı (mavi ok), kollajen yapı (beyaz ok)</p>	 <p>Endotelial hiperplazi (siyah ok), konjesyon (kırmızı ok), soliter inflamatuvar hücre (mavi ok)</p>
14. GÜN	 <p>Kollajen yapı (siyah ok), azalmış inflamatuvar hücre (kırmızı ok), yağ hücresi (mavi ok)</p>	 <p>İnflamatuvar yapı (siyah ok), damar dilatasyonu (kırmızı ok), konjesyone yapı (mavi ok)</p>
21. GÜN	 <p>Sıkı kollajen yapı (siyah ok), artmış ekstra sellüler matris (kırmızı ok), soliter lökosit (mavi ok)</p>	 <p>Belirgin kollajen yapı (siyah ok), azalmış damar dilatasyonu (kırmızı ok), soliter inflamatuvar hücre (mavi ok)</p>

Resim 2. Grupların H&E boyama bulguları

Yine 21. günde grup 2, grup 1'den anlamlı olarak daha fazla VEGF pozitif boyanan hücre sergiledi. Grup içi karşılaştırmada VEGF açısından; grup 1'de 3. ve 7. günler, 21. güne kıyasla anlamlı olarak fazla VEGF pozitif hücre tespit edildi. Grup 2'de 3. güne kıyasla 21. günde; 7. güne de kıyasla 21. günde anlamlı olarak fazla VEGF pozitifliği görüldü. 21. günde grup 2'nin, grup 1'e göre anlamlı olarak az pozitif hücreye sahip olduğu bulundu. Yapılan grup içi karşılaştırmada vimentin pozitifliği açısından tüm gruplarda 3. ve 7. günler, 21. güne kıyasla anlamlı olarak fazla vimentin pozitif hücre görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerinin istatistiksel analizi,

PARAMETRE	KARŞILAŞTIRMA			Gruplar arası karşılaştırma			Grup içi karşılaştırma		
	Zaman	Gruplar	P	Grup	Zamanlar	P	Grup	Zamanlar	P
VASKÜLARİZASYON	7.gün	Grup2-Grup1	0,005	Grup1	21.gün-14.gün	0,341	Grup2	21.gün-14.gün	0,468
	14.gün	Grup2-Grup1	0,003		21.gün-7.gün	0,019		21.gün-7.gün	0,094
	21.gün	Grup2-Grup1	0,001		21.gün-3.gün	0,001		21.gün-3.gün	0,001
					14.gün-7.gün	0,166		14.gün-7.gün	0,342
				14.gün-3.gün	0,016	14.gün-3.gün	0,002		
				7.gün-3.gün	0,307	7.gün-3.gün	0,027		
PMN	7.gün	Grup2-Grup1	0,001	Grup1	21.gün-14.gün	0,334	Grup2	21.gün-14.gün	0,322
	14.gün	Grup2-Grup1	0,003		21.gün-7.gün	0,003		21.gün-7.gün	0,020
	21.gün	Grup2-Grup1	0,001		21.gün-3.gün	0,001		21.gün-3.gün	0,001
					14.gün-7.gün	0,049		14.gün-7.gün	0,181
				14.gün-3.gün	0,021	14.gün-3.gün	0,003		
				7.gün-3.gün	0,730	7.gün-3.gün	0,099		
KOLLAJEN DEJENERASYONU	7.gün	Grup2-Grup1	0,005	Grup2	21.gün-14.gün	0,704	Grup1	21.gün-14.gün	0,258
	14.gün	Grup2-Grup1	0,001		21.gün-7.gün	0,277		21.gün-7.gün	0,277
	21.gün	Grup2-Grup1	0,001		21.gün-3.gün	0,002		21.gün-3.gün	0,002
					14.gün-7.gün	0,480		14.gün-7.gün	0,175
				14.gün-3.gün	0,007	14.gün-3.gün	0,005		
				7.gün-3.gün	0,044	7.gün-3.gün	0,154		
FİBROZİS	7.gün	Grup2-Grup1	0,007	Grup1	21.gün-14.gün	0,258	Grup2	21.gün-14.gün	0,432
	14.gün	Grup2-Grup1	0,004		21.gün-7.gün	0,016		21.gün-7.gün	0,032
	21.gün	Grup2-Grup1	0,003		21.gün-3.gün	0,007		21.gün-3.gün	0,001
					14.gün-7.gün	0,205		14.gün-7.gün	0,175
				14.gün-3.gün	0,115	14.gün-3.gün	0,115		
				7.gün-3.gün	0,758	7.gün-3.gün	0,005		
VEGF	3.gün	Grup2-Grup1	0,037	Grup1	21.gün-14.gün	0,500	Grup2	3.gün-7.gün	0,600
	14.gün	Grup2-Grup2	0,013		21.gün-7.gün	0,043		3.gün-14.gün	0,036
	21.gün	Grup1-Grup2	0,001		21.gün-3.gün	0,002		3.gün-21.gün	0,009
					14.gün-7.gün	0,178		7.gün-14.gün	0,115
				14.gün-3.gün	0,018	7.gün-21.gün	0,036		
				7.gün-3.gün	0,308	14.gün-21.gün	0,600		
VİMENTİN	3.gün	Grup2-Grup1	0,005	Grup1	21.gün-14.gün	0,756	Grup2	21.gün-14.gün	0,107
	7.gün	Grup2-Grup1	0,025		21.gün-7.gün	0,021		21.gün-7.gün	0,003
	21.gün	Grup2-Grup1	0,001		21.gün-3.gün	0,001		21.gün-3.gün	0,001
					14.gün-7.gün	0,045		14.gün-7.gün	0,161
				14.gün-3.gün	0,003	14.gün-3.gün	0,052		
				7.gün-3.gün	0,317	7.gün-3.gün	0,591		

Mikrobiyolojik Deney Bulguları

Antibakteriyel etki değerlendirmesi yapmak amacıyla klorheksidin içerikli gargara tercih edildi. Geniş spektrumlu güçlü bir antimikrobiyal olan Klorheksidin diglukonat, diş hekimliği alanında altın standart olarak 18 görüldü de diş lekelenmesi, tat almada değişiklik, oral mukozanın tahrişi gibi bazı potansiyel yan etkileri vardır¹⁹. Bu yan etkiler, klorheksidinin gargara olarak uzun süreli kullanımını ve hastalar tarafından kabul edilebilirliğini sınırlar. Bu nedene, ilgili alanda bazı yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi, ağız sağlığı problemlerini güvenli bir şekilde yönetmek için gereklidir.

Kloroben gargara ile MS ekstreli solüsyonun, iki oral bakteri üzerindeki etkisini gösteren ilgili plakalardaki bölgelerin boyut ölçümlerinin

istatistiksel analiz sonuçları ve karşılaştırmaları Tablo 5'te gösterilmiştir. Yapılan karşılaştırmada, Kloroben; MS grubuna göre anlamlı olarak fazla antibakteriyel etki göstermiştir.

Tablo 5. Kloroben ve MS'nin 2 bakteri üzerindeki etkinlik değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Bakteri	Bitki	P
Aggregatibacter Actinomycetemcomitans	Mentha Spicata-Kloroben	0,014
Streptococcus Mitis	Mentha Spicata-Kloroben	0,007

TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, sürekli, örtüşen ve kesin olarak programlanmış dört aşamadan oluşur ve her aşamadaki olaylar kesin ve düzenli bir şekilde gerçekleşmelidir. İşlemdeki kesintiler, anormallikler veya uzama, yara iyileşmesinin gecikmesine veya iyileşmeyen kronik bir yaraya neden olabilir.²⁰ Normal yara onarımının temel bir özelliği, yerleşik bir iyileşme yanıtının ayırt edici özelliği olan fibroblastlar, kollajen ve kan damarlarını içeren fibrovasküler doku gibi granülasyon dokusunun oluşumudur. Vasküler bileşen, yeni damarların yaralanmadan 3 gün sonra ortaya çıktığı anjiyogeneze bağlıdır. Anjiyogenezin inhibisyonu ise yara iyileşmesini bozar.²¹ İyileşmenin 7. gününe gelindiğinde yeniden damarlanma süreci aktif iken, zamanla granülasyon dokusu oluştuğunda yeniden damarlanma süreci duraklamaktadır.²² Kontrol dışı artmış anjiyogenezin aşırı granülasyon dokusuyla sonuçlandığı ve yara iyileşmesini bozduğu daha önce vurgulanmışken²³, mevcut çalışmada MS grubunda çalışmanın 3.gününde damar yoğunluğu en fazla ve 21. güne kıyasla anlamlı olarak yüksek ise ve damar yoğunluğu kontrol grubu ile ilişkili bir şekilde anlamlı olarak azalmıştır.

1-2. günlerde PMN hücreler maksimum sayıya ulaşırlar ve enfeksiyon yokluğunda yaklaşık 2-3 gün sonra azalır^{24,25}. Çalışmamızda MS grubunda 21. gün PMN değerleri, 3. gün değerlerine kıyasla anlamlı olarak azalma göstermiştir. Yara iyileşmesinin üçüncü fazında ise inflammatuar hücrelerin çoğu, hücre ölümlü mekanizmaları nedeniyle yara alanından kaybolmaktadır.²⁶ Çalışmamızda 21. günde kontrol grubuna kıyasla MS grubunda anlamlı olarak azalmış PMN değerleri tespit edildi. Nötrofillerin gerektiğinden fazla aktive olması enzim salınımı ve nötrofilleri daha fazla toplayan ve döngüyü devam ettiren doku bozulması ile sonuçlanır. Sonuç olarak, fibroblastlar hücre dışı matrisin depolanmasında ilerleme kaydedemezler, çünkü kollajenin yıkımı sentezinden daha hızlı gerçekleşir. Bu nedenle kontrolsüz bir inflammatuar yanıt, yara iyileşmesini desteklemekten çok engellemektedir.²⁷ Mentha ailesine ait 3 adet uçucu yağın (*M.spicata*, *M.piperita*, *M.suaveolens*) anti-inflammatuar aktivitesinin sıçanlarda belirlendiği bir çalışmada, iltihabın indüklenmesinden sonra 2, 3 ve 4. saatlerde yapılan histolojik değerlendirmede MS'den elde edilen uçucu yağ ile tedavi edilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir anti-inflammatuar etki gözlenen çalışmanın sonuçları, mevcut çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.²⁸ Ayrıca MS'nin PMN değerlerinde 14 ve 21. günlerde anlamlı azalma göstermesi, yara iyileşmesinin ilerleyen aşamalarında inflammatuar hücre sayısında azalma eğilimi ile uyumludur.²⁹ Aşırı iltihaplanma, kronik yaralarda bulunan zayıf iyileşmenin nihai nedeni olduğundan, çoğu tedavi iltihabı azaltmayı amaçlar. Cerrahi debridman ve yara bakım yöntemleri, nekrotik doku ve proteaz yükünü azaltmayı, böylece yaranın sanal olarak akut iyileşme fazına geri dönmesini sağlamayı amaçlar. İnflamasyon seviyesi daha sonra düşük tutulursa, yara daha sonra ilerleyebilir ve iyileşmeye başlayabilir.²⁷

Bunun aksine çok sayıda aktive edilmiş nötrofil, aşırı miktarda parçalayıcı matriks metalloproteinazlara (MMP'ler), özellikle MMP-8 ve nötrofilden türetilen elastazlara yol açar. MMP'ler arasında, sırasıyla sağlam ve hasarlı fibriller, kollajeni parçalayan kollajenazlar ve jelatinazlar, yara iyileşmesi sırasında kollajen döngüsü için anahtardır. Kollajen I ve III, MMP-1 (kollajenaz-1) ve MMP-8 (kollajenaz-2) tarafından parçalanırken, kollajen IV MMP-9 (jelatinaz) tarafından parçalanır.³⁰ Fibroblastlar ise kollajen birikimine katkıda bulunmanın yanında, kollajen yıkımı, fibroblast proliferasyonunu anjiyogenez ve yeniden epitelizasyona yol açan büyüme faktörlerinin sentezini destekleyen fragmanları serbest bırakır. Yara iyileşmesinin ideal şekilde gerçekleşebilmesi için bu yapım ve yıkımın dengede olması gerekir. Mevcut çalışmada MS grubunda, 7, 14 ve 21. günlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak az kollajen dejenerasyonu sergilemiş ve kollajen dejenerasyonunu azaltma etkinliğinin kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür.

İnflamasyon fazı sırasında, kollajen yıkımından kaynaklanan çözünür parçalar, mikroorganizma ve cansız dokuyu uzaklaştırmak için yara bölgesine gelecek makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerini uyarır. Bu uyarı, proliferatif faza geçiş yardımcı olur. Bu aşamada, kollajen fragmanları, yeni kan damarlarının gelişimini desteklemek için güçlü anjiyojenik sinyaller olarak hizmet eder. Keratinosit göçü ayrıca kollajen tarafından desteklenir ve yaranın yeniden epitelizasyonuna katkıda bulunur. Kollajen döngüsünde olabilecek kusurlar, fibrozis gibi patolojik durumlara neden olur.³⁰ Daha kısa iyileşme süresinin daha az fibrozis ve yara izi ile ilişkili olduğunu gösteren klinik kanıtlar mevcutken³¹, çalışmamızda MS grubunda kontrol grubuyla uyumlu olarak 3. günden 21. güne fibrozis değerleri anlamlı şekilde azalma gösterdi. Çalışmamızda 3. günde gruplar arasında fibrozis değerleri açısından anlamlı fark yok iken; MS grubu 7, 14 ve 21. günlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak az fibrozis sergilemiştir. Bu da yara iyileşmesinde MS'nin daha az skar ile iyileşmeyi sağlayabileceğini kanıtlamaktadır.

VEGF; anjiyogenez, epitelizasyon ve kollajen birikimi dâhil olmak üzere, yara iyileşme kaskadının birçok bileşeni üzerindeki etkileri bakımından benzersiz bir büyüme faktörüdür.²¹ VEGF epidermal kapama için, vasküler geçirgenlik ile de çakışan 2-3. günlerde zirveye ulaşır ve epidermal kapama sağlanana dek yüksek kalır. Benzer şekilde, VEGF mRNA'sı, tam kalınlıktaki yaralarda 3-7. günler arasında, granülasyon dokusu oluşumu döneminde maksimum seviyelerde bulunur.³² Bu sonuçlar çalışmamızın MS grubunda, kontrol grubuyla paralel olacak şekilde 3. ve 7. gün VEGF seviyeleri ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda 3. günde kontrol grubu anlamlı şekilde MS grubundan daha fazla VEGF pozitif hücre sayısına sahiptir; 7, 14 ve 21. günlerde MS grubunda VEGF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artmıştır. Bunun sebebi VEGF transkripsiyonu ve sekresyonunun, kısmi ve tam kalınlıktaki cilt yaralarında yükselmesi olabilir^{33,34}. Yara bölgesindeki düşük konsantrasyondaki serbest oksijen radikallerinin, keratinositlerde ve makrofajlarda vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu uyardığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{35,36} MS ekstraktlarının antioksidan etkinlik değerleri gösterilmiş ve ekstre antioksidan kabul edilmiştir. VEGF'teki anlamlı artışın bir sebebi de ekstretenin göstermiş olduğu yüksek antioksidan etki ile yara alanındaki serbest oksijen radikallerinin azaltılması olabilir.³⁷

Bir ara filaman proteini olan vimentinin doğum sonrası ekspresyonu, özelleşmiş hücrelerce sınırlandırılır.^{38,39} Ancak vimentinin gelişim, yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumlarda önemli rol oynadığı ve artış gösterdiği görülmüştür. Vimentini yıkılmış olan farelerin, yara iyileşmesinde sistemik kusurlar gösterdiği kanıtlanmıştır.⁴⁰ Cheng ve ark yaptıkları çalışma sonuçlarıyla, vimentin kaybının normal yara iyileşmesini engellediğini ve dokunun yavaş ve eksik bir şekilde iyileşmesine neden olduğunu göstermişlerdir.⁴¹ Mevcut çalışmada, vimentinin yara iyileşmesini desteklemedeki kritik rolünün altında yatan önceki bulgulardan yola çıkarak, bu süreçte vimentinin katkısının araştırılması amaçlanarak, elde edilen bulgulara göre 3, 7 ve 21. günlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak az vimentin pozitifliği görüldü.

Shahbazi ve ark.'ları Mentha spicata uçucu yağının, gıda kaynaklı patojen bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, uçucu yağın tüm test mikroorganizmalarına karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediğini ve genel olarak gram pozitif bakterilerin MS uçucu yağına gram negatif bakterilere göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir.⁴³ Bardaweel ve ark, MS'nin uçucu yağı ile ilişkili kompozisyon, antioksidan, antimikrobiyal ve antiproliferatif aktivitesini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında;

uçucu yağın, gram pozitif ve gram negatif karşı sırasıyla orta ila zayıf antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.⁴³ Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada, MS ekstreinin *S.mitis* ve *Aa* üzerindeki etkinliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak az bulunmuştur. Çalışmamızda test edilen MS bitki ekstreinde her iki bakteri türüne karşı antibakteriyel etki görülememesinin olası bir açıklaması, ajanların konsantrasyonu ile ilişkilendirilebilir.

SONUÇ

MS ekstreinin orta seviyede antioksidan etkisi ve palatal yara iyileşmesindeki histopatolojik analiz sonuçlarına göre ağız içi yara iyileşmesinde orta derecede etkili olduğu görüldü. Bunun yanında MS ekstreinin *S.mitis* ve *Aa* üzerinde anlamlı bir antibakteriyel etki göstermediği görüldü. Bu bitki türünün farklı konsantrasyonda ve sistemik kullanım gibi farklı uygulama yöntemleri ile de çalışılmasının, yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Değerlendirme / Peer-Review

İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme

Etik Beyan / Ethical statement

Bu çalışma herhangi bir kongre veya sempozyumda sunulmamıştır.

Bu araştırma tez araştırma tez araştırmasıdır. Tezden üretilmiş bir makaledir.

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

This study has not been presented in any congress or symposium.

This research is a thesis research thesis research. It is an article produced from a thesis.

It is declared that during the preparation process of this study, scientific and ethical principles were followed and all the studies benefited are stated in the bibliography.

Benzerlik Taraması / Similarity scan

Yapıldı - ithenticate

Etik Bildirim / Ethical statement

ethic.selcukdentaljournal@hotmail.com

Çıkar Çatışması / Conflict of interest

Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Telif Hakkı & Lisans / Copyright & License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmalarını CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.

Finansman / Grant Support

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır. | The authors declared that this study has received no financial support.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirdişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur. | The authors have no conflict of interest to declare.

Yazar Katkıları / Author Contributions

Çalışmanın Tasarlanması | Design of Study: ETK %40, MA %30, AE %10, ED % 5, NA %5 BEK % 5, FA %5

Veri Toplanması | Data Acquisition: MA% 60, ETK % 20, AE %5 NA %5 ED % 5, FA %5

Veri Analizi | Data Analysis: MA% 30, ETK % 30, NA %10 AE %10 ED % 10, FA 10

Makalenin Yazımı | Writing up: MA% 50, ETK % 30, AE %5 NA %5 ED % 5, FA 5

Makale Gönderimi ve Revizyonu | Submission and Revision: MA %50, ETK % 50

KAYNAKLAR / RESOURCES

- Dieni da Silveira Teixeira 1, Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo, Karen Cherubini, Sílvia Dias de Oliveira FGS. The topical effect of chlorhexidine and povidone-iodine in the repair of oral wounds. A review. *Balt Dent Maxillofac J.* 2019;21(2):35-41.
- Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A, Israeli-Tobias C, Reich L. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: A clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol.* 2007 Feb;34(2):164-71.
- Kovalik AC, Bisetto P, Pochapski MT, Campagnoli EB, Pilatti GL, Santos FA. Effects of an orabase formulation with ethanolic extract of *malva sylvestris* L. in oral wound healing in rats. *J Med Food.* 2014 May 1;17(5):618-24.
- Moghadam ET, Yazdani M, Tahmasebi E, Tebyanian H, Ranjbar R, Yazdani A, et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. Vol. 889, *European Journal of Pharmacology.* Elsevier B.V.; 2020.
- Verma Sheetal, Singh S.P. Current and Future Status of Herbal Medicines. *Vet World.* 2008 Nov;1(11):347-50.
- Strauss SE. Evidence-Based Herbal Medicine. *Evid Based Med.* 2003 Jan 1;8(1):8-8.
- Conway GA, Slocumb JC. Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. *J Ethnopharmacol.* 1979;1(3):241-61.
- Mahboubi M. *Mentha spicata* as natural analgesia for treatment of pain in osteoarthritis patients. Vol. 26, *Complementary Therapies in Clinical Practice.* Churchill Livingstone; 2017. p. 1-4.
- Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Abu-Zaitoun SY, Khasati AI, Kalbouneh SR. Biological Properties and Bioactive Components of *Mentha spicata* L. Essential Oil: Focus on Potential Benefits in the Treatment of Obesity, Alzheimer's Disease, Dermatophytosis, and Drug-Resistant Infections. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2019;2019.
- Direito R, Rocha J, Lima A, Gonçalves MM, Duarte MP, Mateus V, et al. Reduction of Inflammation and Colon Injury by a Spearmint Phenolic Extract in Experimental Bowel Disease in Mice. *Medicines.* 2019;6(2):65.
- Arumugam P, Priya NG, Subathra M, Ramesh A. Anti-inflammatory activity of four solvent fractions of ethanol extract of *Mentha spicata* L. investigated on acute and chronic inflammation induced rats. 2008;26:92-5.
- Mariano RC, Oliveira MR, Silva LC, Ferreira S, Garcia Júnior IR, De Carvalho Silva A. Effect of topical application of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: A clinical and histomorphometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 May 1;119(5):505-13.
- Kim YJ, Carvalho FC, Souza JAC, Gonçalves PCG, Nogueira AVB, Spolidório LC, et al. Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production. *Wound Repair Regen.* 2013 May;21(3):456-63.
- Trindade LC, Biondo-Simões Mde L, Sampaio CP, Farias RE, Pierin RJ, Netto MC. Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: an experimental study. *Rev Col Bras Cir.* 2010 Oct;37(5):358-63. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0100-69912010000500009. PMID: 21181002.
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi D, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi- Journal Of Turkish Society Of Microbiology Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar Editör. 1993;
- Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal.* 2016;6(2):71-9.
- Godbole GB, Modi DN, Puri CP. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli. 2005;
- Islam B, Khan SN, Khan AU. Dental caries: from infection to prevention. *Med Sci Monit.* 2007 Nov;13(11):RA196-203.
- Gürgan CA, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-Term Side Effects of 0.2% Alcohol-Free Chlorhexidine Mouthrinse Used as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment: A Double-Blind Clinical Study. *J Periodontol.* 2006 Mar;77(3):370-84.
- Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010 Mar;89(3):219-29.
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. *J Surg Res.* 2009;153(2):347-58.
- Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. Vol. 19, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America.* 2011. p. 441-53.
- Banaudha KK, Patnaik GK, Maheshwari RK. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. 1999;
- Ross R, Benditt EP. Wound healing and collagen formation. I. Sequential changes in components of guinea pig skin wounds observed in the electron microscope. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961;11:677-700.
- Ross R. The fibroblast and wound repair. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1968;43(1):51-96.
- Gülpak M. Deneysel Diyabet Modeli Oluşturulmuş Ratlarda Lavanta Yağının Yara İyileşmesine Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi 2020
- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):19-25.
- Mogosan C, Vostinaru O, Oprean R, Heghes C, Filip L, Balica G, et al. A comparative analysis of the chemical composition, anti-inflammatory, and antinociceptive effects of the essential oils from three species of *Mentha* cultivated in Romania. *Molecules.* 2017 Feb 1;22(2).
- Atiyah AG. The role of *Helianthus tuberosus* powder in healing of full-thickness wounds in mice. 2021;14:1290-8.
- Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering.* 2021;8(5).
- Fazil M, Nikhat S. Topical medicines for wound healing: A systematic review of Unani literature with recent advances. *J Ethnopharmacol.* 2020;257(April):112878.
- Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. Vol. 270, *Journal of Biological Chemistry.* 1995. p. 12607-13.
- Shukla A, Dubey MP, Srivastava R, Srivastava BS. Differential expression of proteins during healing of cutaneous wounds in experimental normal and chronic models. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;244(2):434-9.
- Brown LF, Yeo KT, Berse B, Yeo TK, Senger DR, Dvorak HF, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med.* 1992;176(5):1375-9.
- Zhang Z, Wang S, Diao Y, Zhang J, Lv D. Fatty acid extracts from *Lucilia sericata* larvae promote murine cutaneous wound healing by angiogenic activity. 2010;1-9.
- Cibrian D, Fuente H De, Sánchez-madrid F. Metabolic Pathways That Control Skin Homeostasis and Inflammation. *Trends Mol Med.* 2020;1-12.
- Antfolk D, Sjöqvist M, Cheng F, Isoniemi K, Duran CL, Rivero-Muller A, et al. Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(23):E4574-81.
- Kartenbeck J, Schwechheimer K, Moll R, Franke WW. Attachment of vimentin filaments to desmosomal plaques in human meningioma cells and arachnoid tissue. *J Cell Biol.* 1984;98(3):1072-81.
- Franke WW, Moll R. Cytoskeletal components of lymphoid organs. *Differentiation.* 1987;36(2):145-63.
- Battaglia RA, Delic S, Herrmann H, Snider NT. Vimentin on the move: New developments in cell migration [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2018;7(0):1-10.

41. Cheng F, Shen Y, Mohanasundaram P, Lindström M, Ivaska J, Ny T, et al. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF-β-Slug signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(30):E4320-7.
42. Shahbazi Y. Chemical Composition and In Vitro Antibacterial Activity of *Mentha spicata* Essential Oil against Common Food-Borne Pathogenic Bacteria . *J Pathog*. 2015;2015:1-5.
43. Bardaweel SK, Bakchiche B, ALSalamat HA, Rezzoug M, Gherib A, Flamini G. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and Antiproliferative activities of essential oil of *Mentha spicata* L. (Lamiaceae) from Algerian Saharan atlas. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Jul 3;18(1).