

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(1):13-23

doi: 10.26559/mersinsbd.567970

***Capparis spinosa*'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkisi: Sıçanlarda klinik ve histomorfometrik bir çalışma**

Hakan Özdemir¹, Başak Şeker¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniv. Diş Hekimliği Fak., Periodontoloji ABD, Eskişehir, Türkiye.

Öz

Amaç: *Capparis spinosa* (*C. Spinosa*) antioksidan, antienflamatuar, antialerjik, antiviral ve antikanserojenik özelliği gösteren flavanoit molekülü içerir. Bu çalışmanın amacı sıçanlarda palatinal bölgede oluşturulan yara modelinde *C. spinosa*'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir. **Yöntem:** Çalışmada 60 adet erkek Wistar sıçan kullanıldı. Başlangıçta iyileşme referansı olarak (0 gün) altı hayvan sakrifiye edildi. Sıçanlar *C. spinosa*, Klorheksidin (Klx) ve Kontrol (K) grubu olarak üç gruba ayrıldı. Tüm gruptaki denekler rastgele seçilerek altışar sıçandan oluşan dokuz alt grup oluşturuldu. Anestezi altına sıçanların damaklarının tam ortasında punch ile 3 mm çapında sirküler eksizyonel yara yüzeyleri oluşturuldu. Mukoperiosteal kısım keskin diseksiyonla uzaklaştırıldı ve açık kemik yüzeyindeki alan sekonder iyileşmeye bırakıldı. *C. Spinosa*, 1 ml/gün olacak şekilde gavaj yoluyla lokal olarak uygulandı. Sıçanlar yedinci, 14. ve 21. günlerde sakrifiye edildi ve yara bölgesinin fotoğrafları çekildi. Her bir fotoğraf özel bir programa aktarılarak defekt bölgesindeki yara alanı ölçüldü. Histolojik kesitler alınarak enflamatuar hücre varlığı, epitelizasyon ve iyileşme düzeylerine bakıldı. **Bulgular:** Epitelyal marjinler arasındaki ortalama yara alanı, tüm gruplarda zamanla önemli ölçüde azaldı ($p < 0.05$). *C. Spinosa* grubu, Klx ve K grubu ile karşılaştırıldığında yedi, 14 ve 21. günlerde (sırasıyla 6.43 ± 0.65 ; 3.87 ± 0.50 ; 0.94 ± 0.39) belirgin bir yara alanı azalması gözlemlenmiştir. 21. günde, kontrol grubunda hala enflamatuar hücreler gözlenmiştir. **Sonuç:** Çalışmanın bulguları ışığında *C. Spinosa* yara iyileşmesini hızlandırarak yumuşak dokunun iyileşmesinde olumlu etkileri gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *C. Spinosa*, klorheksidin, yara iyileşmesi

Yazının geliş tarihi:20.05.2019 **Yazının kabul tarihi:**30.10.2019

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Hakan Özdemir, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD. Eskişehir, Türkiye

Tel: 05327870641

E posta: hozdemir52@hotmail.com

Not: Bu çalışma 7-9 Eylül 2018 tarihinde Sakarya'da gerçekleştirilen I. Uluslararası Dental ve Oral Enfeksiyonlar Kongresinde Sözlü Sunum olarak sunulmuştur.

Effect of *Capparis spinosa* on wound healing: A clinical and histomorphometric study in rat

Abstract

Aim: *Capparis spinosa* (*C. Spinosa*) contains flavanoids and quercetin monoliths showing antioxidant, antiinflammatory, antiallergic, antiviral and anticarcinogenic properties. The aim of this study was to investigate wound healing effects of *Capparis Spinosa* on rat palatal mucosa. **Methods:** Sixty male Wistar rats were used to study. Six animals were sacrificed at baseline as baseline wound (0 day). The rats were divided into three groups as *C. Spinosa*, Chlorhexidine (Clx) and Control (C). Subjects in all three groups were randomly selected to form nine subgroups consisting of six rats. Under anesthesia, circular excisional wound surfaces of 3 mm in diameter were formed by punching in the middle of the rat's palate. The mucoperiosteal part was removed with sharp dissection and the area on the open bone surface was left to heal the secondary. *C. Spinosa* was locally administered at a rate of 1 ml/day. The rats were sacrificed on days seven, 14 and 21 and pictures of the wound area were taken. Each photograph was transferred to a special progame to measure the defect area. Histologic sections were taken and the presence of inflammatory cells, epithelization and healing levels were evaluated. **Results:** The mean wound area between the epithelial margins decreased significantly with time in all groups ($p < 0.05$). A significant rate of wound area reduction was observed following the use of *C. Spinosa* at seven, 14 and 21 days (respectively 6.43 ± 0.65 ; 3.87 ± 0.50 ; 0.94 ± 0.39) compared to Clx and Control. On day 21, the inflammatory cells were observed still in control group. **Conclusion:** The findings of the study showed that *C. Spinosa* had a positive effect on the healing of soft tissue by accelerating wound healing.

Keywords: *C. Spinosa*, chlorhexidine, oral wound healing

Giriş

Oral kavitede uygulanan çeşitli periodontal ve implant cerrahileri sonrasında yara iyileşmesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Çiğneme esnasında oluşan travma, zengin oral flora varlığı ve yüksek seviyelerdeki dental plak (ameliyat sonrasında mekanik plak kontrolünü sağlamak güçleştiği için) iyileşme sürecinin normal seyrini bozabilir. Ağız yaralarının iyileşmesini hızlandırmak ve ameliyat sonrasında oluşabilecek komplikasyonları azaltabilmek amacı ile günümüze kadar birçok ajan araştırılmıştır. Ameliyat sonrası plak kontrolünü sağlamak daha zor olacağından, yara iyileşmesini artırmak ve operasyon sonrasında oluşabilecek ağrı ve şişliği azaltmak için topikal antimikrobiyal ajanların kullanımı tavsiye edilmektedir.^{1,2} Yüksek düzeydeki ağız hijyeni ve plak kontrolünün, periodontal ve implant cerrahileri de dahil olmak üzere birçok oral cerrahi

prosedürün başarısı için belirleyici faktör olduğu belirlenmiştir.^{3,4} Bu durum özellikle serbest dişeti grefti elde edilen palatal donör alanlar gibi sekonder olarak iyileşen bazı yara tiplerinde önemlidir. Bunlar genellikle ameliyat sonrası rahatsızlıklar, ağrı ve bazen iyileşmenin gecikmesi ile ilişkilidir.⁵ Bu gibi yaralarda antimikrobiyal ajanların topikal kullanımı özellikle tavsiye edilir ve yaygın olarak kullanılır.⁶

Klorheksidin geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip bir katyonik bisbiguaniddir. Çeşitli konsantrasyonlarda plak oluşumunu azaltabilmektedir. Bu özelliği nedeni ile literatürde plak kontrolü için klorheksidin kullanımı altın standart olarak kabul edilmiştir.⁷ Antimikrobiyallere ek olarak, yara iyileşmesini geliştirmek için bazı biyomalzemelerin kullanımı alternatif bir yaklaşım olarak sunulmaktadır. Son zamanlarda, düşük toksisite ve

maliyetlerinden dolayı şifalı bitkilerin medikal amaçla kullanımı gündemdedir. Literatür bulguları geleneksel tıp uygulamalarında yara ve doku tedavisinde sentetik ilaçların sadece %1-3 arasında kullanıldığını göstermektedir.⁸ Sonuç olarak, bitkilerin yara iyileşmesi sürecinin bir parçası olarak uygulanması etkili ve umut verici bir çözüm olarak değerlendirilebilir.

Capparis spinosa (*C. Spinosa*), Akdeniz bölgesine özgü yıllık yaprak dökken dikenli bir bitkidir. Antik çağlardan beri *C. Spinosa*, gıda ve medikal amaçlı olarak kullanılmıştır. *Capparis*'in 350'den fazla türü bulunmaktadır ve bunlar geleneksel tıpta diüretik, balgam söktürücü, hücre rejenerasyonu, antidiyabetik, anti-romatizmal, tonik, yara iyileşmesini düzenleyici, analjezik ve antifungal olarak kullanılmıştır.⁹ Daha önce yapılan kimyasal çalışmalar *C. Spinosa*'nın içeriğinde alkaloidlerin, lipidlerin, polifenollerin ve flavonoidlerin varlığını göstermiştir.^{10,11} *C. Spinosa*'nın özütleri hidrojen donörü olarak görev yapar ve lipid radikallerle reaksiyona girerek antioksidan özellik gösterirler. Ayrıca metanolik özütler demir oksidasyonunu artırarak ferröz demiri ferrik hale dönüştürerek hidroksil radikal oluşumunu inhibe eder. Flavonoidler gibi çeşitli antioksidanların serbest oksijen radikalleri üzerine temizleyici etkilerinin olduğu ve bu nedenle serbest radikallerin neden olduğu patolojilerde ilaç olarak kullanılabilecekleri bildirilmektedir. Bununla birlikte *C. Spinosa*'nın antioksidan özelliğinin içerdiği fenollere bağlı olduğu ve glukozinolatların etkisiz hale getirilmesi ile antioksidan etkinin sürdürüldüğü belirlenmiştir.¹² Yapılan *in-vitro* testlerde *C. Spinosa*'nın metanol özütünün güçlü antioksidan/serbest radikal temizleme etkisine sahip olduğu ve yine aynı şekilde sağlıklı gönüllü insanlarda UVB ışığına bağlı cilt eritemlerinde *in-vivo* olarak da önemli ölçüde koruma sağladığı görülmüştür.¹³ Flavonoidler bakımından zengin bu özütün ana bileşenleri kuersetin türevleri (rutin eşdeğerleri olarak %2.52), kemferol türevleri (kaempferol-3-O-rutinoside olarak %3.28

eşdeğerleri) ve daha az miktarlarda hidroksisiamik asitleridir. Flavonoidlerin dikkat çekici biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerinden bazıları da antialerjik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olmalarıdır.¹⁴⁻¹⁶ Ayrıca, flavonoidlerin bağışıklık sisteminin işleyişini etkilediği düşünülebilir.¹⁷ *C. Spinosa*'nın içermiş olduğu glukokapparin adlı protein enzimatik hidroliz ile (mirosinaz) izotiyosiyana dönüştürülebilir bir izotiyoglukoziddir. İzotiyosiyanatları içeren bitkilerin irritan dermatite ve alerjik kontakt dermatite yol açtıkları bilinmektedir. Bununla ilgili olarak literatürde alerjik kontakt dermatit gelişen sadece bir olgu bildirilmiştir. Bunun haricinde yan etki veya toksisite ile karşılaşılmasıdır.¹⁸ Yapılan literatür incelemesinde *C. Spinosa*'nın yara iyileşmesine olan etkisini inceleyen sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan yara modelinde *C. Spinosa*'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarlarından temin edilen; 12 haftalık ağırlıkları 210±20 gram arasında değişen tamamı erkek 60 adet wistar sıçan kullanıldı. Çalışmada kullanılan denekler veteriner hekim tarafından kontrol edildi ve genel sağlık durumlarının normal olduğuna dair onay alındı. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı. (B.30.2.CUM.0.01.00.00-50/100)

Çalışma Dizayını

Sıçanlar rastgele seçilerek Salin (kontrol) grubu, Klorheksidin digluconate grubu ve *Capparis spinosa* (*C. Spinosa*) grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı (Tablo 1).

Sıçanlara atropin (0.02-0.05 mg kg⁻¹), ketamin hidroklorür (40-87 mg kg⁻¹) ve ksilazin hidroklorür (5-13 mg kg⁻¹)'den

oluşan rejim kullanılarak intramuskuler anestezi uygulandı. Anestezi sonrası, punch kullanılarak palatal mukozanın ortasında 3 mm çapında dairesel yara bölgeleri oluşturuldu. Mukoperioteal örnekler keskin diseksiyon ile çıkarıldı ve yara sekonder iyileşmeye bırakıldı. Yara oluşturulduktan hemen sonra altı hayvan rastgele seçilerek öldürüldü ve 0. gün başlangıç kontrol grubu oluşturuldu. Kalan 54 hayvan rastgele dokuz gruba ayrıldı. Çalışma süresi boyunca yara yüzeylerine her gün gavaj yöntemi ile deney gruplarına; 20 mg/kg *C. Spinosa* çözeltisi, %0.12 Klorheksidin Diglukonat gargara ve kontrol grubuna Salin (%0.9 NaCl) ile irrigasyon yapıldı. Sıçanlar yedinci, 14. ve 21. günlerde Pentatol sodyum 200 mg/kg intraperitoneal

uygulanarak sakrifiye edildi. Hayvanların sakrifikasyonundan sonra, maksilla ayrıldı ve her yara bölgesi, fotoğraf üzerinden ve histolojik olarak değerlendirildi. Yara bölgesinden fotoğraflar ışık mikroskobu altında 40X büyütme ile kalibrasyon sağlandıktan sonra çekildi. Çekilen fotoğraflar bilgisayara aktarıldıktan sonra Clemex programı kullanılarak yara alanlarının ölçümü yapıldı. Örnekler fiksasyon için doğrudan %10'luk formaline aktarıldı ve en az 24 saat bekletildi. Ardından örnekler alkolle dehidrate edilerek parafin bloklara gömüldü. Bloklardan yaklaşık 5-7 µm kesitler alınarak hematoksileneozin boyama yapıldı ve ışık mikroskobu altında incelemeye alındı.

Tablo1: Gruplara ait sıçan sayısı

Guruplar	0 Gün	7 Gün	14 Gün	21 Gün
Başlangıç Kontrol Grubu	6	-	-	-
Salin Grubu (%0.9 NaCl) (Kontrol Grubu)	-	6	6	6
Klorheksidin Digluconate Grubu (%0.12)	-	6	6	6
Capparis Spinosa Grubu (20 mg/kg)	-	6	6	6

C. Spinosa'nın hazırlanışı

Çalışmada *C. Spinosa* tomurcukları Gaziantep ilinden 2012 Haziran ayında toplanmıştır. Sağlıklı tomurcuklar seçilerek kurutulmuş ve mekanik parçalayıcıda küçük parçalar haline getirilmiştir. Parçalanan tomurcuklar 100'er gram tartılarak Soxhlet Cihazının (Gerhardt EV 14) kartuşlarına yerleştirilmiştir. Soxhlet cihazında her kartuş için 500 mL %96'luk saf etil alkol (Merck) ile 60-80 °C'de 12 saat ekstre edilmiştir. Elde edilen eksteler Whatman no: 4 ile filtre edildikten sonra yüksek vakum altında Rotary Evaporatörde (Heildolph Heizbad HB Digit) 40 °C'de yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen eksteler +4 °C'de deney başlayana kadar muhafaza edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi SPSS (veriyon 20; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD)programı kullanılarak yapıldı. Veriler Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk yönünden incelendi. Normal dağılıma uyduğu görülen verilerin analizinde tüm grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tamhane's T2 Post hoc. testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Yara bölgelerine ait fotoğraflar üzerinde yapılan ölçümler karşılaştırıldığında tüm deney ve kontrol gruplarında anlamlı ölçüde iyileşme olduğu gözlemlendi (Fotoğraf 1). Bu ölçümler Tablo 2'de gösterilmektedir. Buna göre *C.*

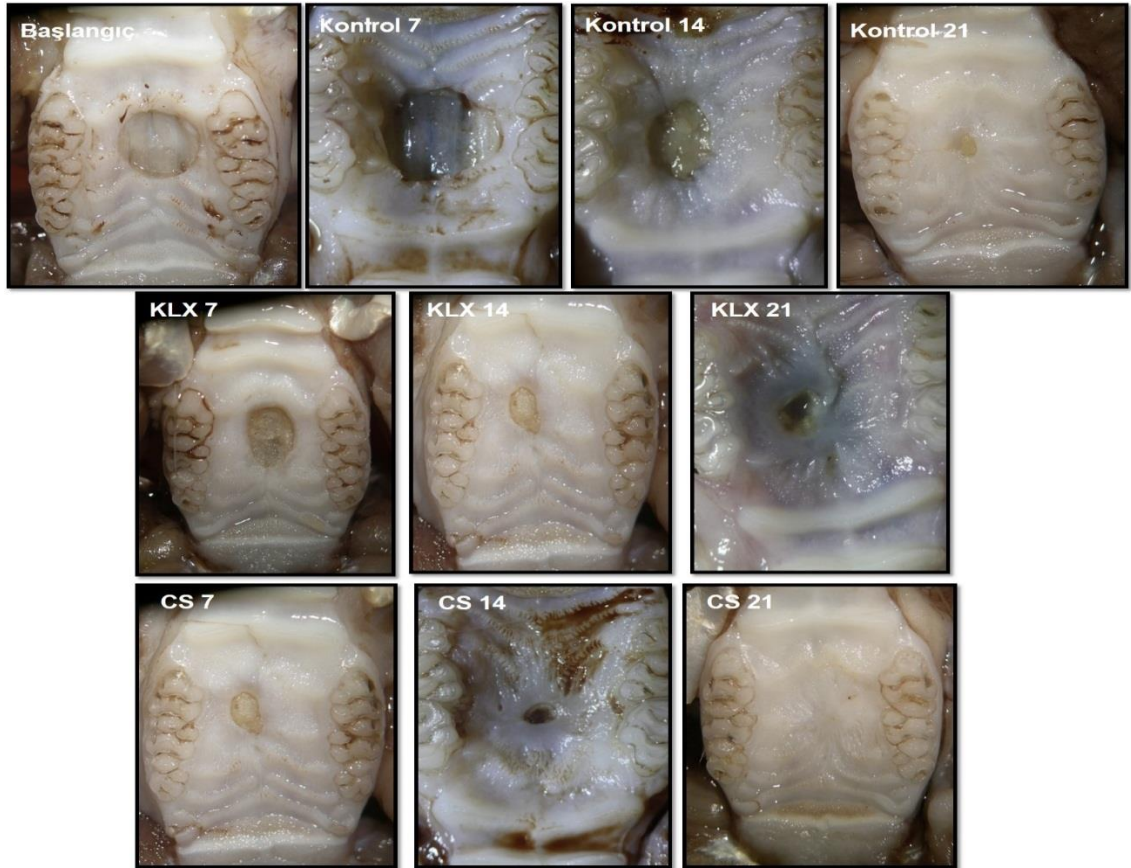
Spinosa grubunda yedinci, 14. ve 21. günde (sırasıyla 6.43 ± 0.65 ; 3.87 ± 0.50 ; 0.94 ± 0.39) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha hızlı iyileşme olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Klorheksidin

grubunda ise diğer günlerde de iyileşme sağlandığı belirlenirken sadece yedinci günde (9.25 ± 0.96) kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo2: Gruplara ait yara alanı ölçümü (mm^2), ortalama ve standart sapma ($n=6$)

Gruplar Gün	Başlangıç ($x \pm s$)	Capparis Grubu (CS)($x \pm s$)	Klorheksidin Grubu (KLX)($x \pm s$)	Kontrol Grubu ($x \pm s$)
0	10.72 ± 0.45			
7		6.43 ± 0.65	9.25 ± 0.96^a	$11.25 \pm 0.42^*$
14		3.87 ± 0.50	5.41 ± 0.62	$6.75 \pm 0.26^{**}$
21		0.94 ± 0.39	2.13 ± 0.81	$2.83 \pm 0.46^{***}$

* $p < 0.05$ *C. Spinosa* 7 ve diğer gruplar ^a $p < 0.05$ Klorheksidin 7 ve Kontrol 7, ** $p < 0.05$ *C. Spinosa* 14 ve diğer gruplar, *** $p < 0.05$ *C. Spinosa* 21 ve diğer gruplar



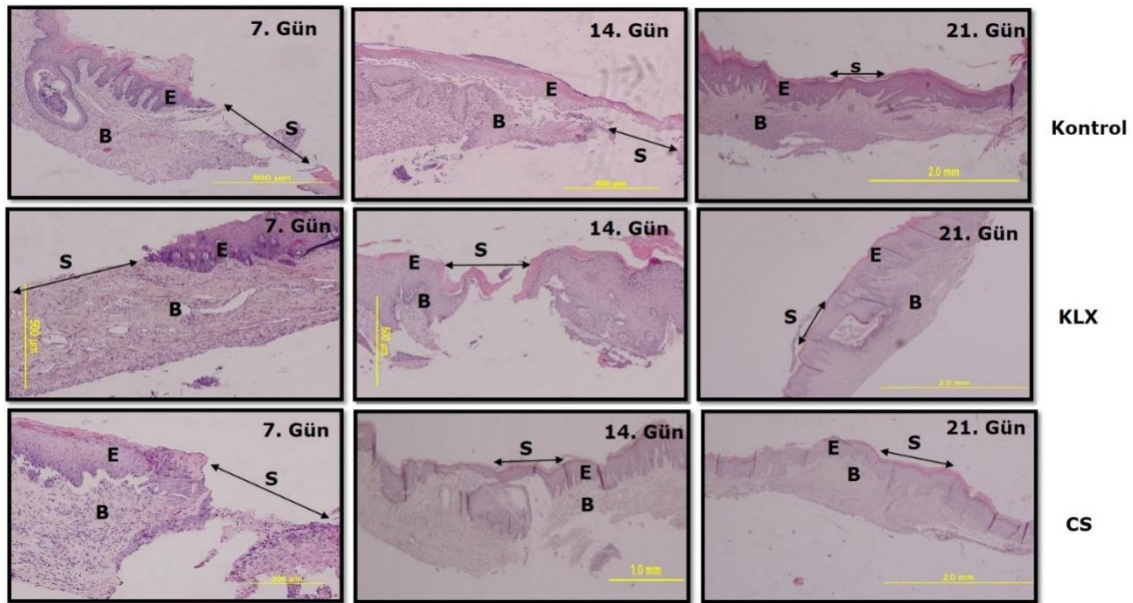
Fotoğraf 1: Tüm gruplara ait yara alanının klinik fotoğrafları. Palatinal bölgenin merkezinde 3 mm çapında yara alanı oluşturuldu. K: Kontrol grubu, KLX: Klorheksidin grubu, CS: *Capparis Spinosa* grubu

Histolojik incelemelerde ise yara iyileşme aşamaları dikkate alınarak yedinci, 14. ve 21. günlerde alınan örnekler yara açıklığı, skar (yara kabuğu

oluşumu), reepitelizasyon, bağ dokusunda enflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden değerlendirildi. Buna göre; yedinci günde kontrol grubu

ile deney grupları karşılaştırıldığında, her iki grupta da epitelizasyon gerçekleşmemiş yara alanı oldukça açık şekilde izlenmektedir. Kontrol grubu ve klorheksidin grubu ile kıyaslandığında *C. Spinosa* grubunda yara kabuğu oluşmaya başlamış ve enflamatuar hücrelerin daha yoğun şekilde infiltre olduğu görülmektedir (Fotoğraf2). 14. günde; kontrol grubu ve klorheksidin grubunda epitel oluşumu izlenmeye başlamış ancak, *C. Spinosa* grubunda daha düzenli bir epitelizasyon izlenmektedir. Bağ dokusunda *C. Spinosa* grubunda enflamatuar hücrelerin daha alt bağ dokusunda varlığını devam ettiren epitel altı alanda artık bu bölgeye göç eden fibroblastlar tarafından kolajen liflerin oluşmaya başladığı izlenmektedir. 14. günde *C. Spinosa* ve Klorheksidin

grubunda bağ dokusunda kan damarları görüldü (Fotoğraf 2). 21. günde; kontrol grubunda epitelin tamamlandığı, bağ dokusunun şekillenmeye başladığı izlenmektedir. Bağ dokusunun derin bölgesinde diğer gruplara kıyasla enflamatuar hücre infiltrasyonunun bulunması iyileşmenin hala devam ettiğini düşündürmektedir. Klorheksidin grubunda ise derin bağ dokusunda enflamatuar hücrelerin azalmıştır ancak, hala görülmektedir. Düzenli epitel ve bağ dokusu oluşmuştur. *C. Spinosa* grubunda ise düzenli ve tam olarak epitelin oluştuğu, düzenli bir bağ dokusu yapısı izlenmektedir. Derin bağ dokusunda çok daha az enflamatuar hücre görülmektedir ve bu yara iyileşmesinin diğer gruplara göre daha iyi olduğunu düşündürmektedir (Fotoğraf 2).



Fotoğraf 2: Tüm gruplara ait histopatolojik kesitlerin görüntüsü (Hematoksilen ve Eozin, K Kontrol, KLX Klorheksidin grubu, CS *Capparis Spinosa* grubu, (↔) yara alanı, (E) epitel, (B) bağ dokusu)

Tartışma

Bu çalışmada tekrarlanabilirliği ve klinik ve histolojik olarak takip edilebildiği için palatal eksizyonel yara modeli kullanıldı. Yara iyileşmesini etkileyebilecek faktörleri araştıran birçok çalışmada bu model kullanılmıştır. Çalışmamızda standardize dijital

fotoğraflarda bilgisayar üzerinden ölçüm yapılmış ve mm² olarak belirlenmiştir. Yara bölgelerinde alan hesaplanmalarının bu şekilde yapılması diğer yöntemlerin neden olabileceği insan kaynaklı hata faktörlerini minimize etmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgularla *C. Spinosa*'nın yara iyileşmesine olan etkisi değerlendirilmiştir ve elde edilen

bulgular *C. Spinosa*'nın yara iyileşmesi üzerindeki pozitif etkilerini göstermektedir. 21. günde yara bölgeleri klinik olarak değerlendirildiğinde tüm gruplarda yara bölgelerinin hemen hemen tam olarak iyileştiği gözlenirken *C. Spinosa* grubunda iyileşmenin daha iyi olduğu görülmüştür ve bu bulgular histolojik verilerle de desteklenmektedir.

Yara iyileşmesi sırasıyla ilerleyen bir dizi fazı içeren kompleks biyolojik bir süreçtir. Bu fazlar; enflamasyon, re-epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu ve matris formasyonu ve doku remodelingdir.¹⁹ *C. Spinosa* kullanımı enflamatuar infiltrasyonun ve granülasyon dokusunun bileşenlerinin doğasını ve kalitesini değiştirebilir. Bu çalışmada, re-epitelizasyonun oranı yara iyileşmesinin miktarını belirlemek için kriter olarak kullanılmıştır. Re-epithelializasyon sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre döngüsünü düzenleyen elemanların kompleks etkileşimini içeren ve yara iyileşmesi için önemli olan bir süreçtir.²⁰ Yaranın kapanması için defektin çevresinden merkezine doğru epitelyal hücre migrasyonu gereklidir. Keratinositlerin migrasyonu ve proliferasyonu ve yeni şekillenen bağ dokusunda göç eden hücreler ve kolajenler arasındaki yakın ilişki yarada oluşan re-epitelizasyonun derecesini belirlemektedir.²¹ Bununla birlikte antioksidanlar, antienflamatuar ve antimikrobiyal ajanlar yara iyileşme sürecini önemli ölçüde etkilemektedir.²² Bazı araştırmacılar *C. Spinosa*'nın metanol ekstresinin ve bitkinin tomurcuk ve yapraklarının antienflamatuar²³ ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.²⁴ *C. Spinosa*, yüksek düzeyde fenolik bileşikler (sırasıyla yapraklarda ve tomurcularda yaklaşık 3.643 ve 2.621 mg / 100 g FW) içerir.²⁵ Genel olarak, fenolik bileşikler oksidatif hasarı azaltma kapasitesine sahiptir. Bu aktivitenin peroksitlerin ayrıştırılmasında, absorpsiyonunda ve serbest radikallerin nötralizasyonunda anahtar etkiye sahip redoks özellikleri nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.²⁶ Tlili ve ark.²⁷ *C. Spinosa*'nın antioksidan

etkisini fenolik bileşiklerin seviyesinin yüksek olmasına bağlamışlardır. Ayrıca fenolik bileşikler, yara iyileşmesinin farklı aşamalarında proliferasyonu, anjiyogenezi ve kolajen sentezini uyararak sürece etki etmektedir.²⁸ *C. Spinosa*'nın, insan kondrosit kültürlerinde muhtemelen fenolik bileşiklerin antienflamatuar etkisi nedeniyle pro-enflamatuar sitokinlerin uyarılmasına neden olmuştur.²⁷ Birçok çalışmada fenolikler ve flavonoidler içeren ekstresinin antienflamatuar etkiye sahip olabileceği savunulmuştur.²⁹ Daha önce de belirtildiği gibi flavonoidler; flavanonlar, flavonoller, antosiyaninler ve isoflavonoidler gibi derecelendirilebilen en yaygın bitkisel fenoliktir.³⁰ Kemferol, rutin ve kuersetin gibi bitki flavonoidlerinin antioksidan aktivitelerinin, C vitamini ve β -karoten içeren antioksidan besinlerden daha güçlü olduğu bildirilmiştir.³¹ Flavonoidler genellikle non-spesifik immün cevabı makrofaj fagositozunu baskılayarak, nötrofiller tarafından oksidan salgılanması ile ve mast hücrelerini aktive ederek etkiler.³² *C. Spinosa* diğer *Capparis* türlerinden daha yüksek oranda kuersetin içerir. Tüm flavonoidlerin antibakteriyel, antikarsinojenik ve analjezik gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri olduğu gösterilmiştir.³³ Yapılan hücre kültürü çalışmasında *C. spinosa*'nın periodontal ligament hücresi üzerinde herhangi bir toksik etkisinin olmadığı da bulunmuştur.³⁴ Bu çalışmanın fotoğrafik ve histolojik sonuçları *C. Spinosa* grubunda yaraların boyutlarının zamanla belirgin miktarda ve önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Elde edilen bu bulgular *C. spinosa* içeriğindeki flavonoidlerin yara iyileşmesi üzerine olan pozitif etkileri ile ilişkili olabilir.

Klorheksidin uygulanan grupta ise yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görüldü. Klorheksidin yara bölgesindeki bakteri miktarını azaltarak iyileşmeyi pozitif yönde etkiler. Yara bölgesindeki invaziv enfeksiyon normal iyileşme sürecini etkilemektedir. Vücudun savunma mekanizması enflamatuar hücrelerin ve mediatörlerin

aktivasyonu yoluyla ve çeşitli etkileşimlerle granülasyona ve çevresindeki normal dokulara zarar verir.³⁵ Bazı bakteriler tarafından üretilen toksinler ve fibrinolitik enzimler de iyileşme sürecini bozar.³⁶ Ayrıca ödem ve enflamasyon yeni doku oluşumunu etkiler. Tüm bu faktörler toplu olarak terapötik müdahaleyi ve yara iyileşmesini bozabilir. Tam tersine bakteri miktarının azaltılması doku tamiri için gerekli olan enflamatuar reaksiyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırabilir.³⁷ Önemli bir antioksidan ve ayrıca, antiviral, antibakteriyel ve antienflamatuar etkiye sahip olan *C. Spinosa* içerisinde bulunmaktadır.³³ Ganeshpurkar ve ark.³⁸, yaptığı çalışmada topikal hidrojel uygulaması sonucunda yara bölgesinin kontrol grubuna göre daha hızlı azaldığı gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada kitosan hidrojel kullanıldığında yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiği ve *in-vitro* olarak da hücre proliferasyonunu artırdığı belirlenmiştir.³⁹

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin yüksek hücresele seviyeleri ile hücresele antioksidan mekanizmaları arasındaki bozulmuş denge ile karakterizedir³⁰ ve serbest radikaller enflamasyon ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıkları gibi indükleyebilir.³³ Önceki çalışmalarda yara iyileşme aktivitesinin antioksidan aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Başka bir *in-vitro* çalışmada *Capparis* türlerinin serbest radikalleri önemli ölçüde temizlediği gözlenmiştir.³⁰ Bitki kökenli doğal antioksidanlar genellikle vitaminler, fenolik bileşikler veya flavonoidler olarak sınıflandırılır.⁴¹ *C. Spinosa*'nın meyveleri antioksidan özellikleri vitamin C, tokoferoller, fenolik bileşikler ve karotenoidler tarafından indüklenir.⁴²

Kronik yaralar diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir ve bu tür hastalıklarda dirençli ve dirençsiz bakteriler kolonileşmeye daha yatkındır.⁴³ Antimikrobiyal ajanlar mikrobiyal kontaminasyona karşı bariyer

oluşturarak iyileşmeyi hızlandırır. Anjiyogenezin yara iyileşmesi, kronik enflamasyon ve embriyonik gelişim gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli etkisi vardır.⁴³ Aslında, anjiyogenez lezyon alanına oksijen ve gerekli besinlerin sağlanması ve granülasyon doku oluşumunun hızlandırılmasını içeren ikili işleve sahiptir.⁴⁴ Bu çalışmada histolojik inceleme sonuçları *C. Spinosa* grubunda damar oluşumunun daha erken dönemde oluştuğunu göstermektedir, bu da yara iyileşmesini pozitif yönde etkileyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Transforming growth factor- β (TGF- β) yara iyileşmesinde kuvvetli etkiye sahip büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. Re-epitelizasyonu, anjiogenez, enflamatuar cevabı, ekstraselüler matriks depozisyonunu ve yeniden oluşumunu etkilediği bilinmektedir. TGF- β miktarı arttığında yara iyileşmesinin hızlandığı ve skar dokusu oluşumunun azaldığı gösterilmiştir.⁴⁵ Fareler üzerinde yapılan ve yara bölgelerine *C. Spinosa* uygulanan bir çalışmada immünohistokimyasal değerlendirme sonucunda *C. Spinosa* grubunda TGF- β salınımının kontrol grubuna göre belirgin biçimde arttığı gözlenmiştir.⁴⁶ Ancak literatürde *C. Spinosa*'nın TGF- β üzerine olan etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç

Bu çalışmada elde edilen histolojik ve klinik değerlendirmeler doğrultusunda, *C. Spinosa*'nın epitel ve bağ dokusunu içeren yara bölgesinin iyileşmesinde pozitif etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan literatür değerlendirmesinde *C. Spinosa*'nın ağız içi yara iyileşmesine olan etkisinin değerlendirildiği herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın bu konuda yapılan ilk çalışma olduğu söylenebilir. Ancak daha kesin sonuçlar için daha fazla sayıda örnek içeren ve farklı değerlendirme

metotlarının kullanıldığı çalışmalara da gereksinim duyulmaktadır.

Teşekkür

Çalışmanın histolojik değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD Dr. Deniz Şahin İnan'a teşekkür ederiz

Yazarların katkısı: Araştırmacıların tümü çalışmanın planlanması, yürütülmesi, çalışma metninin yazılması aşamalarına aktif olarak katılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Malil destek: Çalışmanın yürütülmesinde herhangi finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Bakae'en GS, Strahan JD. Effects of a 1% chlorhexidine gel during the healing phase after inverse bevel mucogingival flap surgery. *J Clin Periodontol* 1980;7:20-25.
2. Zambon JJ, Ciancio SG, Mather ML, Charles CH. The effect of an antimicrobial mouth rinse on early healing of gingival flap surgery wounds. *J Periodontol* 1989;60:31-34.
3. Nyman S, Rosling B, Lindhe J. Effect of Professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1975;2:80-86.
4. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of 0.12% chlorhexidine digluconate rinses on the incidence of infectious complications and implant success. *Oral Maxillofac Surg* 1997;55(12 Suppl 5):25-30.
5. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *J Periodontol* 1978;49:403-405.
6. 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;34:164-171.
7. Jones CG. Chlorhexidine: Is it still the gold standard? *Periodontol* 2000 1997;15:55-62.
8. Mantle D, Gok MA, Lennard TW. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin orders. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2001;20:89-103.
9. Jiang HE et al. The discovery of *Capparis spinosa* L. (Capparidaceae) in the Yanghai Tombs (2800 yearsb.p.), NW China, and its medicinal implications. *J Ethnopharmacol* 2007;113:409-420.
10. Rodrigo M, Lazaro MJ, Alvarruiz A, Giner V. Composition of capers (*Capparisspinosa*): Influence of cultivar, size and harvest date. *J Food Sci* 1992;57:1152-1154.
11. Sharaf M, El-Ansari MA, Sale NAM. Quercetin triglycoside from *Capparis spinosa*. *Fitoterapia* 2000;71:46-49.
12. Germano M, Pasquale R, Angelo V, Catania S, Silvari V, Costa C. Evaluation of extracts and isolated fraction from *Capparis spinosa* L. Buds as an antioxidant source. *J Agr F Chem.* 2002;50:1168-1171.
13. Bonina F, Puglia C, Ventura D, Aquino R, Tortora S, Sacchi A, Saija A, Tomaino A, Pellegrino ML, Caprariis P. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds. *J Cosmet Sci* 2002;53:321-335.
14. Middleton EJ, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 1992;43:1167-1179.
15. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phyto chemistry* 2000;55:481-504.

16. Berg PA, Daniel PT. Effects of flavonoid compounds on the immune response. *Prog Clin Biol Res.*1998;280:157-171.
17. Middleton EJ. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:175-182.
18. Angelini G, Vena G, Filotico R, Foti C, Grandolfo M. Allergic contact dermatitis from *Capparis spinosa* L. applied as wet compresses. *Contact dermatitis.* 1991;24:382-383.
19. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair.* 2nd edition. New York, Stony Brook,: Plenum Press Publishers, 1996, 3-35.
20. Santoro MM, Gaudino G. Cellular and molecular faces of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Experimental Cell Research* 2005;304:274-286.
21. Robson MC, Stenberg BD, Heggors JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clinics in plastic surgery*1990;17:485-492.
22. Maver T, Maver U, Stana Kleinschek K, Smrke DM, Kreft S. A review of herbal medicines in wound healing. *Int J Dermatol* 2015;54:740-751.
23. El Azhary K, Tahiri Jouti N, El Khachibi M, Moutia M, Tabyaoui I, El Hou A, Achtak H, Nadifi S, Habti N, Badou. A Anti-inflammatory potential of *Capparis spinosa* L. in vivo in mice through inhibition of cell infiltration and cytokine gene expression. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):81-85.
24. Jiménez-López J, Ruiz-Medina A, Ortega-Barrales P. Phytochemical profile and antioxidant activity of caper berries (*Capparis spinosa* L.): Evaluation of the influence of the fermentation process., *Llorent-Martínez EJ.Food Chem.* 2018;250:54-59.
25. Tlili N, Khaldi A, Triki S, Munné-Bosch S. Phenolic compounds and vitamin antioxidants of caper (*Capparis spinosa*). *Plant foods for human nutrition.* 2010;65(3):260-265.
26. Sakat SS, Archana RJ, Manoj NG. In-vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of methanol extract of *Oxalis corniculata* Linn. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010;2:146-155.
27. Tlili N, Elfalleh W, Saadaoui E, Khaldi A, Triki S, Nasri N. The caper (*Capparis* L.): Ethnopharmacology, phytochemical and pharmacological properties. *Fitoterapia* 2011;82:93-101.
28. Joshi A, Joshi VK, Pandey D, Hemalatha S. Systematic investigation of ethanolic extract from *Leea macrophylla*: Implications in wound healing. *J Ethnopharmacol* 2016;191:95-106.
29. Bektas N, Arslan R, Goger F, Kirimer N, Ozturk Y. Investigation for antiinflammatory and anti-thrombotic activities of methanol extract of *Capparis ovata* buds and fruits. *J Ethnopharmacol* 2012;142:48-52.
30. Naziroglu M, Gün HB, Savas S, Celik Ö, Sözbir E, Özkaya MO, Köse SA. *Capparis ovata* modulates ovariectomized induced-oxidative toxicity in brain, kidney and liver of aged mice. *Cell Membr Free Radic Res* 2011;3:186-193.
31. Naziroglu, Akay MB, Çelik Ö, Yıldırım MI, Balcı E, Yürekli VA. *Capparis ovata* modulates brain oxidative toxicity and epileptic seizures in pentylentetrazol induced epileptic rats. *Neurochem Res* 2013;38:780-788.
32. Chua LS. A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 2013;150:805-817.
33. Gull T, Anvar F, Sultana B, Alcayde MA, Nouman W. *Capparis* species: A

- potential source of bioactives and high-value components: A review. *Ind Crops Prod* 2015;67:81-96.
34. Özcan F, Özcan Ü, Oktay EA, Toptaş O, Özdemir H, Kürsat E. Dynamic assessment of *Capparis spinosa* buds on survival of periodontal ligament cells using a realtime cell analysis method. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(3):395-399.
35. Penhallow K. A review of studies that examine the impact of infection on the normal wound healing process. *J Wound Care* 2005;14:123-126.
36. Tenenhaus M, Bhavsar D, Rennekampff HO. Diagnosis and surgical management in wound bacterial burden. In: Granick MS, Gamelli RL, eds. *Surgical Wound Healing and Management*. New York, Informa Healthcare USA, Inc, 2007:29-37.
37. Hakkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol 2000* 2000;24:127-152.
38. Ganeshpurkar A, Saluja AK. The pharmacological potential of rutin. *Saudi Pharm J* 2017;25:149-164.
39. Sharma S, Ali A, Ali J, Sahni JK, Baboota S. Rutin: Therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:1063-1079.
40. Fikru A, Makonnen E, Eguale T, Debella A, Abie Mekonnen G. Evaluation of in vivo wound healing activity of methanol extract of *Achyranthes aspera* L. *J Ethnopharmacol* 2012;143:469-474.
41. El-Ghorab A, Shibamoto T, Özcan MM. Chemical composition and antioxidant activities of buds and leaves of capers (*Capparis ovata* Desf. var. *canescens*) cultivated in Turkey. *J Essent Oil Res* 2007;19:72-77.
42. Huseini HF, Hasani-Rnjbar S, Nayebi N, Heshmat R, Sigaroodi FK, Ahvazi M, Alaei BA, Kianbakht S. *Capparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013;21:447-452.
43. Park JY, Lee YK, Lee DS, Yoo JE, Shin MS, Yamabe N, et al. Abietic acid isolated from pine resin (Resina Pini) enhances angiogenesis in HUVEC and accelerates cutaneous wound healing in mice. *J Ethnopharmacol* 2017;203:279-287.
44. Zeng Z, Zhu B-H. Arnebin-1 promotes the angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and accelerates the wound healing process in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2014;154:653-662.
45. Sinno H, Prakash S. Complement and the wound healing cascade: An updated review. *Plast Surg Int* 2013;2013:146764.
46. Okur ME, Aylab S, Polat DC, Gunal MY, Yoltas A, Biceroglu O. Novel insight into wound healing properties of methanol extract of *Capparis ovata* Desf. var. *Palaestina* Zohary fruits. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2018:1-13. <https://doi.org/10.1111/jphp.12977>