

BİTKİSEL KANAMA DURDURUCU AJANLARIN KEMİK REJENERASYONU ÜZERİNE OLAN ETKİNLİKLERİ

The Effects of Herbal Blood Stoppers on Bone Regeneration

Sıdıka Sinem Akdeniz*

Pelin Aydın**

ÖZET

Kemik defektleri; tümör cerrahisi, kist enükleasyonları, enfeksiyonlar, konjenital ve gelişimsel malformasyonlar, travma, kist enükleasyonları gibi çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. Kemik iyileşme süreci yumuşak dokuya göre daha uzun sürdüğünden; araştırmacılar da iyileşme sürecini hızlandırmak, uygulanan tekniklerin etkinliğini arttırmak, bu defektlerde estetik ve fonksiyonel olarak tam bir onarım sağlamak için yeni materyal arayışlarına girmişler ve bu amaçla kimyasal ajanları da incelemişlerdir. Bu derlemede Meccina Hemostopper ve Ankaferd Blood Stopper'ın kemik iyileşmesine olan etkilerinden ve bu kanama durdurucu ajanların yapılan hayvan deney çalışmalarındaki etkinliğinden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Meccina, Ankaferd, Kemik iyileşmesi

ABSTRACT

Bone defects could occur in various circumstances such as tumor surgery, cyst enucleations, infections, congenital and developmental malformations or trauma. Since bone healing lasts longer than soft tissue healing; research by using new materials and chemical agents has been made to accelerate the healing process, increase the effectiveness of the applied techniques and to provide a complete repair of these defects in terms of aesthetics and function. In this review, the effects of Meccina Hemostopper and Ankaferd Blood Stopper on bone healing and their effectiveness in experimental studies will be discussed.

Keywords: Meccina, Ankaferd, Bone healing

GİRİŞ

Orofasiyal bölgedeki kemiklerde oluşan defektlerin rekonstrükte edilerek yeniden dokulara estetik; hastaya fonksiyon ve fonasyon kazandırılması,

maksillofasiyal cerrahideki en zor işlemlerden birisidir. Çene kemiklerindeki defektler; konjenital veya gelişimsel malformasyon, tümör cerrahisi, kist enükleasyonu, gömülü diş çekimi,

* Doç.Dr., Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, Diş Hekimliği Fakültesi, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

** Ar. Gör., Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, Diş Hekimliği Fakültesi, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

travma veya enfeksiyon kaynaklı oluşabilir. (1,2) Bu defektli bölgeler, endosteal implant uygulamalarında da ciddi engeller oluşturmaktadır. (3)

Kemik dokusunun durumuna göre kemikte yapılan cerrahi işlemlerin başarısı da değişir. Kemik dokusu; çevredeki çeşitli uyarılara göre kendisini şekillendirme yeteneğine sahiptir. (4) Var olan defektlerden sonra kemik iyileşmesini hızlandırmak için denenmiş uygulamalar; elektriksel ve elektromanyetik tedavi, hiperbarik oksijen terapisi, düşük yoğunluklu ultrason uygulaması ve düşük seviyeli lazer terapisi (LLLT) gibi mekanik ve lokal veya sistemik ilaç uygulamaları (kemik morfogenetik proteinleri [BMPs], büyüme faktörleri, hormonlar ve bitki özleri vb.) gibi kimyasal metodlardır. (5,6)

Kemik iyileşme süreci yumuşak dokuya göre daha uzun sürer. Araştırmacılar da iyileşme sürecini hızlandırmak için kimyasal ajanları da incelemişlerdir. Bu çalışmalarda trombosit zengin fibrin, trombosit zengin plazma, tümör büyüme faktörü (TGF- β), BMP-2, osteojenik protein-1 ve büyüme faktörleri gibi biyojenik materyaller kullanılmıştır. (7,8)

Son yıllarda literatürde Ankaferd Blood Stopper (İstanbul, Türkiye) ve Mecsina Hemostopper (Antwerpen, Belçika) gibi bitkisel kanama durdurucu ajanların kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri üzerine çeşitli araştırmalar artan bir sayı ile raporlanmıştır. (5,9-19) Bu araştırmaların sonuçları çelişkiler gösterse de genel kanı bitkisel kaynaklı kanama durdurucu ajanların kemik iyileşmesi üzerinde pozitif etkileri olduğu yönündedir.

Ankaferd Blood Stopper (ABS) anti-inflamatuar, antioksidan ve antineoplastik özellikleri olan beş şifalı bitki özütünden oluşan hemostatik bir ajandır. (9,10)

Mecsina Hemostopper (MHS); Ankaferd BloodStopper (ABS) ile benzer içeriğe sahip, karışımındaki bitki ekstraktlarının her birinin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve vasküler endotel, kan hücreleri, anjiyojenez ve hücre çoğalmasını etkilediği ve oral dokular üzerinde yapılan klinik araştırmalara göre potansiyel olarak hızlı iyileşme etkileri sunan hemostatik bir ajandır. (11,12,20)

KEMİK İYİLEŞMESİ

Hücre yapım ve yıkımı yaşam boyunca dengeli bir düzen içerisinde devam eden metabolik faaliyetlerdir. Kemik dokusu bütünlüğü bozulduğunda, bölgede fizyolojik reaksiyonlar oluşur ve kemik dokusu kendisini skar oluşturmadan yenileyebilir. (21) Kemik iyileşmesi, üç ana morfolojik dönemden oluşmaktadır. Bunlar enflamatuar dönem, onarım dönemi ve yeniden şekillenme dönemleridir. (22)

ENFLAMATUAR DÖNEM (0-96.SAAT)

Kemik dokusuna gelen bir travma sonucu matrikste hasar meydana gelir, enflamasyon başlar, oluşan hematomla birlikte iyileşmeye mekanik olarak stabilizasyon ve kimyasal olarak matriks oluşumunu sağlayacak osteoprogenitör ve osteoblast hücreleri salınır. (21,23,24) Ayrıca hematoma içerisindeki trombositlerden, hasarlı kemik dokularından ve çevre yumuşak dokulardan; ödemi meydana getirecek; interlökin-1, interlökin-6, beta dönüştürücü büyüme faktörü ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) salgılanır. (25) Ardından bölgeye gelen makrofaj ve lenfositler sayesinde enflamatuar olaylar azalmaya başlayınca bölgeye fibroblast ve kondrositler göç etmeye başlar ve kallus yapısı oluşur. (26,27)

ONARIM (REPERASYON) DÖNEMİ (2-40.GÜN)

Kemik iyileşmesinin en önemli safhası olan onarım işlemi travmadan saatler sonra başlar, tamamlanması 7-12 gün sürer. 3. günde fragmanlar arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşur. Fibroblast ve kondroblastlar kollajen; osteoblastlar osteoid yapıyı oluşturur. Kemik ne kadar kollajen içerirse gerilmeye o kadar dayanıklıdır. (21,24,26,28)

7 ile 12 günlük periyodun sonrasında oluşan yumuşak kallus kitlesi; fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur. (29,30) 4. ve 16. haftalarda kallus mineralizasyonu; 16. haftada da yeniden şekillenme başlar. (31)

YENİDEN ŞEKİLLENME DÖNEMİ (25-100.GÜN)

Kemiğin yeniden şekillenme dönemindeki düzensiz haldeki kallusun düzenli ve normal sertlikteki kemiğe dönüşmesi ortalama 4-16 hafta sürer ama bu dönem aylar hatta yıllarca da sürebilir.

Kemik iyileşmesinin temelinde Wolf Kanunu vardır. Bu kanuna göre kemiğin strese maruz kalan kısmında rezorbsiyon meydana gelirken strese maruz kalmayan kısmında kemik oluşur. (30,32,33)

Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler ve iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre; hormonlar, beslenme, sistemik hastalıklar, ilaçlar, yaş ve alışkanlıklar kemik iyileşmesini etkileyen faktörlerden bazılarıdır. Son zamanlarda Ankaferd Blood Stopper ve Mec-sina Hemostopper gibi kanama durdurucu ajanların kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri üzerine çeşitli araştırmalar yapılmış ve potansiyel olarak hızlı iyileşme etkileri sundukları gösterilmiştir.

ANKAFERD BLOOD STOPPER (ABS)

HEMOSTATİK ÖZELLİĞİ

Ankaferd Blood Stopper; *Thymus vulgaris*, *Vitis vinifera*, *Glycyrrhiza glabra*, *Alpina officinarum* ve *Urtica dioica* adındaki 5 bitkinin birleşiminden oluşmuştur. (9) Bu bitkisel ajanların kan hücreleri, endotelyum, hücresel proliferasyon, anjiyogenez ve damar dinamiği üzerinde özel ve benzersiz etkileri vardır. (10) ABS'nin hemostatik özellikleri, primer ve sekonder hemostatik sistemleri kapsayan kan hücreleri ile bir protein ağı oluşumunu indükleyerek tromboz ve kanama arasında sıkı bir denge sağlar. Ana mekanizması; eritrosit agregasyonu için protein ağı oluşturmaktır. Hemostatik özelliklerinin yanı sıra ABS, antiinflamatuvar, antioksidan ve antineoplastik ajan olarak etki etme kabiliyeti de dahil olmak üzere önemli terapötik faydalara sahiptir. (10)

Hücresele düzeyde, ABS, yara iyileşmesini arttırıcı bir kapasiteye sahiptir, bu da mukozal bozukluklar için mükemmel bir aday olduğunu gösterir. Literatürde ABS'nin endometrial mukoza üzerindeki etkisini araştıran hiçbir çalışma olmamasına rağmen, ABS'nin kemoterapinin neden olduğu oral mukozitin azalması ve süresi üzerindeki benzersiz etkisini araştıran deneysel çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir. (13) Ayrıca, ABS'nin gastrointestinal sistem mukozası üzerinde herhangi bir olumsuz etki yaratmadan kostik özofageal yaralanmalarda enflamatuvar yanıtı azaltmada ve yara iyileşmesini hızlandırmada etkili olduğu gösterilmiştir. (14)

İÇERİĞİ

Ankaferd'i oluşturan karışımın her bileşeni kendine has özelliklere sahiptir;

Glycyrrhiza glabra

İçeriğindeki *fenolik* bileşiklerinin antibakteriyel; *izoflavin* bileşiklerinin

antifungal, *likorisidin*, *glisirizin* ve *gliseretik asit* bileşiklerinin antienflamatuar, *glisirizin* ile antitrombotik ve tüm bu bileşikleri ile de antioksidan özellik gösterdiği ileri sürülmüştür. *Glisirizin* ve *likokalkon flavonoid*, trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ederek antitrombin etki göstermektedir. (34)

Thymus vulgaris

Antispazmodik, antibakteriyal, antiviral, antiprotozoan ve antioksidan özelliklere sahiptir. (35)

Vitis vinifera

Hayvan deneyleri ile kemopreventif, sitoprotektif, antioksidan, vasküler ve sitotoksik etkileri gösterilmiştir. Kollajen stabilizasyonunu da destekler ve kıl folikül hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. İçeriğindeki prosiyanidinlerin kapiller duvarları stabilize ettiği ve ödemi inhibe eden permeabilite artışını önlediği ileri sürülmektedir. (36) Yapraklarında yapılan aşılama deneyleri patojenlere karşı daha fazla direnç göstermiştir. *V. vinifera* ayrıca anti-aterosklerotik ve antitümör etkilere sahiptir. (37,38)

Alpina officinarum

Lipopolisakaritle aktive edilmiş peritoneal makrofajlarında nitrik oksit üretimini inhibe eder. Antispazmatik, antifungal ve antibakteriyal etkisi mevcuttur. (39)

Urtica dioica

Isırgan otu olarak bilinen *Urtica Dioica*'nın çiçekli bitki kısmında yer alan histamin, serotonin, asetilkolin, lökotrienler ile antienflamatuar, anestezi, analjezik etki sağladığı; kökünde yer alan steroid, polisakkarit ve lektin yapılarının ise antienflamatuar, antifungal, antiviral ve immünostimülan etki sağladığı ileri sürülmektedir. (40,41) En-

dotelyal nitrik oksidin salınması ve potasyum kanallarının açılmasının aracılık ettiği vazorelaksasyon etkisi ve negatif inotropik etki yoluyla hipotansif tepkiler üretebilir. (40)

KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Raporlanmış çalışmalar ABS'nin kemik iyileşmesinin hem erken hem de geç dönem iyileşmesinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.

İşler ve arkadaşları, ABS'nin erken kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmış ve ABS'li defekt grubunda daha az enfeksiyon, daha az inflamasyon ve daha az nekroz saptamıştır. (5)

ABS'nin kemik yüzeyleri üzerindeki geç etkilerini inceleyen başka bir çalışmada, histopatolojik incelemede, ABS'nin erken kemik iyileşmesini hızlandırdığı ve yabancı cisim reaksiyonlarına neden olmadığı görüldü. (15)

Çakır ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise sinüs augmentasyon işlemleri sırasında heterolog kemik grefti ile kombine ABS uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiştir. 1. haftada herhangi bir grupta yeni bir kemik oluşumu olduğuna dair bir kanıt gözlenmezken, diğer haftalarda tüm gruplarda yeni kemik oluşumunda artışla birlikte ABS + heterograft grubunda maksimum artış olduğu gözlemlendi. Sonuçlar 8. haftada tüm gruplarda benzer olarak bildirildi. (16)

Tanık ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada diyabetik olmayan ratlarda oluşturulan kemik defektlerinde *Beta-trikalسيوم fosfat* (β -TCP) greft ve ABS kullanarak kemik oluşumunu incelemişlerdir. 28.gündeki yapılan histolojik skorlar karşılaştırıldığında; ABS ile β -TCP + ABS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, yeni kemik oluşumu β -TCP + ABS'de anlamlı derecede yüksek

bulundu. 56. günde yapılan karşılaştırmada ABS ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark, ABS'nin hem erken hem de geç kemik iyileşmesinde etkili olduğunu göstermiştir. (17)

MECSİNA HEMOSTOPPER (MHS)

Mecsina hemostopper, sekiz bitki özünden elde edilen bitkisel içerikli kanama durdurucu bir ilaçtır. Açık yaralara uygulanabilir ve vücut tarafından emilebilir. Tampon, sprey ve likit ampul şeklinde ticari formları mevcuttur.

İÇERİĞİ

1 mL Mecsina hemostopper ekstresi içerisinde; %12 *glycyrrhiza glabra* ekstresi, %5 *alpinia officinarum* özü, %3 *thymus vulgaris* özü, %46 *vitis vinifera* özü, %8 *urtica dioica* özü, %4 *syzygium aromaticum* özü, %16 *hypericum perforatum* özü, %6 *mentha arvensis* suyu bulunmaktadır. *Glycyrrhiza glabra*, *alpinia officinarum*, *thymus vulgaris*, *vitis vinifera* ve *urtica dioica* Mecsina hemostopper ve Ankaferd bloodstopper ilaçlarında ortak bulunurken, Mecsina hemostopper'da ayrı olarak bulunan bitkiler;

Syzygium aromaticum

Kimyasal içeriğinde; *sesquiterpenes*, uçucu yağ, *caryophyllene*, *tanen* ve zambak bulunur. Antimikrobiyal ve antiseptik özelliği bulunmaktadır. Antiviral etkisiyle ilgili çalışmalar da mevcuttur. *Helicobacter pylori* üzerine etkileri olduğu saptanmıştır. (42,43)

Hypericum perforatum

Bu bitki; antiflojistik, antispazmodik, diüretik, antimalaryal olarak ve tüberkülozun tedavisinde kullanılır. Bunun yanında egzama ve mantar hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı da bildirilmektedir. (44,45)

Mentha arvensis

Nane; antiseptik, anestezik, serinletici, ferahlatıcı ve bulantı kesici gibi özelliklere sahiptir. (20,46)

ETKİ MEKANİZMASI

Mecsina hemostopper, uygulandığı yara bölgesindeki endotel hasarın üzerinde mekanik bir bariyer oluşturarak temas ettiği bölgedeki fibrinojen ve kan hücreleriyle etkileşime geçmektedir. Eritrosit hücreleri arasında oluşturduğu protein ağı ile hızlı bir şekilde hemostaz sağlar. Bunun yanında eritrosit hücrelerinin oksijen içeriği sayesinde yara bölgesinde anjiogenezisin arttığı ve bu şekilde yara iyileşmesinin hızlandığı bildirilmektedir. (11)

KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mecsina'nın sekonder yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelendiği bir tez çalışmasında, MHS'nin epitel ve lamina propria açısından yara iyileşmesinde oldukça etkin olduğu, bununla birlikte kemik iyileşmesini de hızlandırdığı ancak kemikteki bu iyileşmenin mukozadaki kadar etkin olmadığı sonucuna varılmışlardır. (18)

Başka bir çalışmada, MHS'nin sitotoksitesisi değerlendirilip, kalvarial osteoblast proliferasyonuna etkisi değerlendirilmiş ve gingival fibroblast hücre kültürlerinde farklı konsantrasyonlarda farklı derecede sitotoksik değerleri olduğu saptanmış; en fazla canlılık oranı %1'lik konsantrasyona sahip grupta görülmüştür. (19)

Ratlarda alveolar kemik iyileşmesinde lazer ve MHS'nin etkisinin incelendiği bir diğer bilimsel çalışmada da histolojik olarak lazer ve MHS'nin birlikte kullanıldığı gruplarda belirgin olarak daha fazla kalsifiye doku ve osteoblast hücresi olduğu; kalitatif morfolojik değerlendirmede ise lazer-MHS grubunda diğer gruplara göre daha fazla kemik dokusu olduğu görülmüştür. (11)

SONUÇ

Ankaferd ve Mecsina aslında uzun yıllardır etkileri bilinen ve kullanılan bitkilerin özütlerinden oluşan karışımlardır. Esas olarak uygulandıkları bölgedeki eritrositler arasında protein ağı oluşturup hemostaz aşamasını hızlandırdıkları için hemostatik amaçlı kullanılmışlardır. Ama hem anjiyogenezisi hızlandırmaları hem de eritrositlerdeki oksijenlerin doku iyileşmesine yardımcı olması sebebiyle yumuşak dokuda iyileşme etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yumuşak doku iyileşmesini arttırmaları araştırmacıları sert doku üstünde de çalışmak için yönlendirmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.

Bu bitkisel kaynaklı kanama durdurucu ajanların etkinlikleri üzerine yapılan çalışmalar in vitro ve hayvanlar üzerinde yapılan laboratuvar çalışmalarıdır. İyileşme açısından benzer oldukları için çoğunlukla kalvarial kemiklerde çalışılmış olumlu sonuçlar elde edilmiş, çene kemiğinde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır (11). Ancak yine de klinik etkinlikleri konusunun tam olarak aydınlatılması amacıyla daha uzun postoperatif döneme sahip randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu kanama durdurucu ajanların kemik iyileşmesinin hangi aşamasında etkili olduğu ve tam olarak hangi mekanizma ile kemiği etkilediklerinin anlaşılabilmesi için immunohistokimyasal incelemeler önerilmektedir. Ankaferd ve Mecsina ülkemizde temini ve uygulaması kolay ajanlardır. Her iki ajanın da kemik iyileşmesi üzerinde pozitif ve erken dönemde iyileşmeyi hızlandırıcı etkileri olduğu raporlanmıştır ancak iki ajanı birbiri ile kıyaslayacak bir bilimsel veriye rastlanmamasına rağmen Mecsina hemostop-er'in içeriğinde fazladan bulunan bitki özleri (*syzygium aromaticum* özütü, *hypericum perforatum* özütü, *mentha arvensis*

suyu) sayesinde daha fazla antiseptik, antiviral, antimikrobiyal ve antimikrobiyal olma özelliğinden dolayı iyileşme döneminde daha etkin olabileceği hipotezi savunulabilir.

KAYNAKLAR

1. Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. Oral and Maxillofacial Surgery. John Wiley & Sons; 2012.
2. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. PMPH-USA: 2004.
3. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 2009; 24.
4. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. Seminars in Orthodontics, ed., Elsevier; 2004, p 100.
5. İslar SC, Demircan S, Cakarar S, Cebi Z, Keskin C, Soluk M, Yuzbasioglu E. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® on early bone healing. Journal of Applied Oral Science 2010; 18:409.
6. Bouxsein M, Turek T, Blake C, D'Augusta D, Li X, Stevens M, Seeherman H, Wozney J. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. J Bone Joint Surg Am 2001; 83:1219.
7. Nikolidakis D, Meijer GJ, Oortgiesen DA, Walboomers XF, Jansen JA. The effect of a low dose of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) on the early bone-healing around oral implants inserted in trabecular bone. Biomaterials 2009; 30:94.
8. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 1998; 85:638.
9. Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. Altern Med Rev 2010; 15:329-36.
10. Haznedaroglu BZ, Beyazit Y, Walker SL, Haznedaroglu IC. Pleiotropic cellular, hemostatic, and biological actions of Ankaferd hemostat. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 83:21-34.
11. Özyurt A, Elmas C, Seymen CM, Peker VT, Altunkaynak B, Güngör MN. Effects of Low Level Laser Therapy with A Herbal Extract

- on Alveolar Bone Healing. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 76:287.
12. Goker H, Haznedaroglu I, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat H. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *Journal of International Medical Research* 2008; 36:163.
 13. Atay MH, Aslan NA, Aktimur S, Buyukkaya P, Kelkitli E, Turgut M, et al. Safety and efficacy of ankaferd hemostat (ABS) in the chemotherapy-induced oral mucositis. *UHOD – Uluslararası Hematol Derg* 2015; 25:166-71.
 14. Akbal E, Köklü S, Karaca G, Astarci HM, Koçak E, Taş A, Beyazıt Y, Topçu G, et al. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on caustic esophageal injuries: An experimental model. *Dis Esophagus* 2012; 25:188-94.
 15. Simsek HO, Tuzum MS, Baykul T, Gurer İE, Bassorgun Cİ. Experimental investigation of the effects of a blood stopper agent (Ankaferd Blood Stopper) on bone surfaces. *Turk J Hematol* 2013; 30: 177-183.
 16. Cakir M, Karaca IR, Firat A, Kaymaz F, Bozkaya S. Experimental evaluation of the effects of Ankaferd Blood Stopper and collagenated heterologous bone graft on bone healing in sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30: 279-285.
 17. Tanık A, Güler Doğru A, Akpolat V, Acun Kaya F, Sarıbaş E, Gül M, et al. Investigation of the effect of combined use of alloplastic based tricalcium phosphate bone graft and anihemorrhagic plant extract (ABS) on bone regeneration in surgically induced bone defects in nondiabetic rats: an experimental animal study. *Turk J Med Sci*. 2018 Dec; 12: 48(6):1302-1314.
 18. Hallac ZL. Histological and biochemical evaluation of the effect of medical plant extract Mecsina Hemostopper application on secondary wound healing. (Ph. D. Thesis), Gazi university Institute of health sciences, April 2018.
 19. Çiçek M, Tumer MK, Yeni bir hemostatik ajan olan Mecsina Hemostopper'in farklı testlerle sitotoksitesinin değerlendirilip, kalvarial osteoblast proliferasyonuna etkisinin araştırılması. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J* 2018; 45 (3): 291-296.
 20. Bachiega TF, de Sousa JPB, Bastos JK, Sforcin JM. Clove and eugenol in noncytotoxic concentrations exert immunomodulatory/anti-inflammatory action on cytokine production by murine macrophages. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012; 64:610.
 21. Kılıçoğlu Serin, S. Mikroskopi Düzeyinde Kırık İyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55(2):143-150.
 22. Cruess, RL. Healing of bone, tendon and ligament: Fractures. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1984.
 23. Ovale WK, Nahirney PC, Netter FH. *Netter's essential histology*. 1st ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
 24. Altunatmaz K. Kırık iyileşmesinin biyolojisi ve biyolojik osteosentez. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2004; 30:141-47.107.
 25. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical Orthopedics Related Research* 1998; 7-21.
 26. Lavine LS, Grodzinsky AJ. Electrical stimulation of repair of bone. *American Journal of Bone and Joint Surgery* 1987; 69(4):626-30.
 27. Lieberman JR, Friedlaender G.E. *Bone Regeneration and Repair. Biology and Clinical Applications*. Totowa NJ: Humana Press; 2005.
 28. Ham AW, Cormack DH. *Ham's histology*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott; 1987.
 29. Gartner LP, Hiatt JL. *Cartilage and Bone. Color Textbook of Histology*. 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
 30. Miller MD. Bone. In: Miller MD, Thomson SR, Hart JA, editors. *Review of Orthopaedics*, 6th edition. Philadelphia: Saunders; 1996.
 31. Li G, White G., Connolly C, DM. Cell Proliferation and Apoptosis During Fracture Healing. *Journal of Bone Mineral Research* 2002; 17(5):791-99.
 32. Aksoy C. Kırık İyileşmesi. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Dergisi* 2004; 43(3):1-4.
 33. Dogan H, Ozcelik B, Gedikoglu G, Senel S. The effect of calcitonin on osseous healing in guinea pig mandible. *Journal of Endodontics* 2001; 27:160-163.
 34. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VeGF in ehrlich ascites tumor cells is inhibited by Glycyrrhiza glabra. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:494-8.
 35. Ernst E, Marz RW, Sieder C. Acute bronchitis: effectiveness of Sinupret. Comparative study with common expectorants in 3,187 patients. *Fortschritte der Medizin* 1997; 115:52-3.
 36. Barka EA, Belarbi A, Hachet C, Nowak J, Audran JC. Enhancement of *in vitro* growth and resistance to gray mould of *Vitis vinifera* co-cultured with plant growth-promoting rhizobacteria. *FeMS Microbiol Lett* 2000; 186:91-5.

37. Yamakoshi J, Kataoka S, Koga T, Ariga T. Proanthocyanidin- rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 142:139-49.
38. Zhao J, Wang J, Chen Y, Agarwal R. Antitumor promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis* 1999; 20:1737-45.
39. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. 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* 2006; 14:138-42.
40. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) roots extracts: *in vitro* and *in vivo* pharmacological studies. *J ethnopharmacol* 2002; 81:105-9.
41. Legssyer A, Ziyat A, Mekhfi H, Bnouham M. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. in isolated rat heart and aorta. *Phytotherapy Research* 2002; 16:503-7.
42. Lee KG, Shibamoto T. Antioxidant property of aroma extract isolated from clove buds *Syzygium aromaticum*. *Food Chemistry* 2001; 74(4): 443-448.
43. Cai L, Wu CD. Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. *Journal of Natural Products* 1996; 59(10): 987-990.
44. Atalay Y. Aşıl tendonu zedelenmiş sıçanlarda *Hypericum perforatum* ve *Calendula officinalis* bitki tentürlerinin etkilerinin incelenmesi, Doktora Tezi 2011; Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya.
45. Peşin İ. *Hypericum perforatum* L. ve *Hypericum scabrum* L. bitkilerinin yara iyileştirici ve antienflamatuvar aktiviteleri üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi 2007; Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
46. Londonkar RL, Poddar PV. Studies on activity of various extracts of *Mentha arvensis* Linn against drug induced gastric ulcer in mammals. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2009; 1(1): 82.

Yazışma Adresi:

Pelin Aydın DDS

Telefon: (0312) 203 00 00

Faks: 0312 2466615

E-mail: pelin89aydin@hotmail.com

Başkent Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi bölümü

Yukarı Bahçelievler Mahallesi, 82. Sok.

No:26, 06490 Çankaya/Ankara