

# Bakteriyel Selüloz Bazlı Hidrojel Taşıyıcı ile Topikal Uygulanan Tideglusib'in Sıçanlarda Oluşturulan Palatinal Yaranın İyileşmesi Üzerine Etkisinin Makroskobik Olarak Değerlendirilmesi: Bir Öncül Çalışma

Macroscopic Evaluation of the Effect of Topically Applied Tideglusib with Bacterial Cellulose-Based Hydrogel Carrier on Healing of Palatal Wound in Rats: A Preliminary Study

Elif VAR ODABAŞ<sup>ID</sup>, Semra ÜNAL YILDIRIM<sup>ID</sup>, Oğuzhan GÜNDÜZ<sup>ID</sup>, Berna ALEMDAĞ<sup>ID</sup>, Deniz Mukaddes TÜRET<sup>ID</sup>, Ömer Birkan AĞRALI<sup>ID</sup>

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, bakteriyel selüloz (BS) bazlı hidrojel taşıyıcı ile topikal olarak uygulanan tideglusib (Td)'nin sıçanlarda oluşturulan palatinal yaranın iyileşmesi üzerine erken etkisini makroskobik olarak değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada deney hayvanı olarak; ortalama 3 aylık, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 12 adet genç erişkin erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanların palatinal mukozalarının ortasında 4 mm çapında mukozal defekt oluşturuldu. Üç hayvan, defekt oluşturulduktan hemen sonra sakrifiye edildi ve başlangıç grubunu oluşturdu. Diğer 9 hayvan, pasif kontrol, sadece taşıyıcı uygulanan (hidrojel) ve taşıyıcı içinde Td uygulanan (Td+Hidrojel) olmak üzere rastgele üç gruba ayrıldı. Bu üç gruptaki hayvanlar 7. günde sakrifiye edildi. Ortalama yara yüzey alanı fotoğraf üzerinden ölçülerek makroskobik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Gruplar arası karşılaştırmada yara yüzey alanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p=0,033$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda sadece başlangıç grubu ile Td+Hidrojel grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p= 0,028$ ).

Doç. Dr. Ömer Birkan Ağralı (✉)  
Marmara Üniversitesi Recep Tayyip Erdoğan Külliyesi Sağlık Yerleşkesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi, Başbüyük Yolu 9/3 34854 Başbüyük / Maltepe / İSTANBUL; e-mail: omer.agrali@marmara.edu.tr

Elif Var Odabaş  
Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Semra Ünal Yıldırım  
Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi (NBUAM), İstanbul, Türkiye; Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.

Oğuzhan GÜNDÜZ  
Prof. Dr., Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi (NBUAM), Marmara Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Berna Alemdağ  
Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Deniz Mukaddes Türet  
Marmara Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye.

Submitted / Gönderilme: 01.03.2023 Accepted/Kabul: 03.05.2023

**Sonuç:** BS bazlı hidrojel ile topikal olarak uygulanan Td'nin, sıçanların palatinal mukozal yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu makroskobik olarak gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** yara iyileşmesi, palatinal mukozal iyileşme, yara örtücü, tideglusib, wnt sinyal yolu

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to macroscopically evaluate the early effect of topically applied bacterial cellulose (BC) based hydrogel carrier including tideglusib (Td) on palatal wound in rats.

**Materials and Methods:** The study group consisted of 12 Sprague Dawley rats, 3 months old male, each weighing an average of 250-300 gr. Three animals were instantly sacrificed and represented the baseline group at time 0 (initial group). The remained nine were divided into three groups at random: empty group, hydrogel group, Td+hydrogel group. Mean wound surface area was measured photographically.

**Results:** In the intergroup comparison, a statistically significant difference was observed in the wound surface area ( $p=0,033$ ). In the pairwise comparisons between the groups, a statistically significant difference was found only between the initial group and the Td+Hydrogel group ( $p= 0,028$ ).

**Conclusion:** Td topically applied with BC based hydrogel has positive effects on palatal mucosal wound healing of rats.

**Keywords:** wound healing, palatal mucosal healing, wound dressing, tideglusib, wnt signaling pathway

## GİRİŞ

Yara iyileşmesi skar oluşumu ile sonuçlanan bir süreçtir. Mukozal yaralar, tükürük içindeki elementlerden ve oral fibroblastların benzersiz fenotipinden dolayı cilt yaralarından daha hızlı iyileşme eğilimindedir ve bu yara tipinde en az skar oluşumu gözlenmektedir. Bu nedenle fonksiyon ve estetik üzerinde en az etkiye sahiptir (Lee ve Eun, 1999; Hakkinen ve ark., 2000; Evans, 2017).

Ancak, nispeten hızlı yara iyileşmesine rağmen, periodontal cerrahi ve implant cerrahisi sırasında hasar

gören dokular ağız boşluğunda sürekli olarak bakteriyel enfeksiyon ile karşı karşıya kaldığından ağız hijyeninin ve ek plak kontrolünün titizlikle sürdürülmesi gerekir (Kozlovsky ve ark., 2007).

Dişeti grefti cerrahilerinde bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi palatinal verici bölgede önemli miktarda doku kaybedildiği için daha da önemlidir. Otojen dişeti grefti operasyonlarında sıklıkla hastanın durumuna bağlı olarak rahatsızlık, ağrı ve gecikmiş doku tamiri gözlenir. Cerrahi sonrası oluşan bu problemlerden kaçınmak için antimikrobiyal tedavinin topikal uygulanması önerilir (Kozlovsky ve ark., 2007; Shanmugam ve ark., 2010; Hammad ve ark., 2011).

1960'lı yıllarda yara örtücü malzemelerin iyileşme sürecine etkisinin çok az olduğuna inanılırken son yapılan araştırmalarda, yara örtücü malzemelerin biyoaktif rol oynayarak iyileşme sürecine pozitif katkısı olabileceği gösterilmiştir (Abbenhaus ve ark., 1965; Jones ve ark., 2006; Francesco ve Tzanov, 2011; Ahmed ve Ikram, 2016; Deng ve ark., 2022).

Cerrahi operasyon sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda (Cortellini ve ark., 1995; Rastogi ve ark., 2009), implant çevresinde oluşan defektlerin kapatılmasında (Fowler ve ark., 2000; Speroni ve ark., 2010), mukozal açıklıkların onarımında (Tal, 1999; Narang ve Gupta, 2011), metastatik çene hastalıkları ve osteoradyonekroz sonucu ekspoz olmuş maksillofasial kemik defektlerinin kapatılmasında (Chandarana ve ark., 2013), vestibül derinleştirme gibi preprotetik operasyonlarda (Guler ve ark., 1997; Bhola ve ark., 2003), yarı dudak damak olgularında (Duskova ve ark., 2006) ve oroantral fistül onarımında (Waldrop ve Semba, 1993) otojen mukozal greftlerden kolajen membrana kadar birçok yara örtücü materyal tercih edilmektedir.

BS, çeşitli bakteriler tarafından üretilen bir ekstraselüler polisakkarit formudur (Ross ve ark., 1991). BS'nin; biyoyuumluluğu, doku gelişimi ve hücre etkileşimlerini kolaylaştırması ve birbirine bağlı gözenekli bir yapıya sahip olması gibi sebeplerle yara örtücü olarak kullanımı düşünülebilmektedir. Ayrıca BS, hücre adezyonu ve proliferasyonunda anlamlı etki göstermesi, yüksek saflık seviyesi, mikroporozite, biyolojik olarak parçalanabilirlik, biyolojik olarak emilebilirlik, toksik olmama, canlı dokunun hücre dışı matriksine benzeme, kristallik özelliklerinden dolayı doku mühendisliğinde ön plana çıkmıştır (Zaborowska ve ark., 2010; Abdelraof ve ark., 2019; Noh ve ark., 2019).

Çalışmalar, BS'yi diğer polimerlerle birleştirmenin gelişmiş mekanik özelliklerle sonuçlanabileceğini göstermiştir (Nakayama ve ark., 2004). Örneğin BS ve kitosan, BS levhalarının kitosan çözeltilerine daldırılmasıyla birleştirilebilir. Kitosan BS ile birleşerek daha iyi mekanik özelliklere sahip bir BS ve kitosan kombinasyonu oluşturur (UI-Islam ve ark., 2011).

Wnt sinyal yolağı (WSY), erişkin dönemde rejeneratif hücrelerin adezyonunda önemli bir rol oynar. Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal sisteminin aktive edilmesi, doku hasarına erken yanıtır ve tüm dokularda hücre düzeyinde tamirin uyarılması için gereklidir (Neves ve ark., 2017).

Wnt sinyal sistemi aktif veya pasif durumda olabilir. Hücre bölünme siklusunu kontrol etmek için çok önemli olan Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3) molekülü, Wnt proteininin hücre reseptörlere bağlanmasından sonra inhibe edilir. Sonrasında WSY hedef genlerinin transkripsiyonu başlar. Bu stimülasyon, hücre çoğalması, hücre döngüsü ve farklılaşma süreçleri için gereklidir. Çok sayıda çalışma, Wnt sinyalindeki azalmanın kemik kaybına ve rejenerasyon kapasitesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (Minear ve ark., 2010; Whyte ve ark., 2012).

Memelilerde cilt yaralanmalarında iyileşme genelde skarlar olmaktadır ancak WSY aktive edildiğinde tamamen işlevsel epidermis olduğu görülmüştür (Ito ve ark., 2007). Kemoterapi ve radyoterapi sonrası ortaya çıkan oral mukozitisin tedavisi amacıyla yapılan bir çalışmada, Wnt agonisti olan R-spondin'in sistemik kullanımının bazal tabaka epitel rejenerasyonunu artırarak ve Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunun yukarı regülasyonu yoluyla mukozal onarımı hızlandırarak oral mukozitis için güçlü bir terapötik ajan olduğu gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2009).

GSK-3'ün farmakolojik inhibitörlerinin Alzheimer hastalığı, diğer nörodejeneratif hastalıklar, bipolar affektif bozukluk, tip 2 diyabet, kafa travması, inme gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. GSK-3'ün pek çok molekül inhibitöründen biri de Alzheimer gibi nörolojik bozuklukların tedavisinde klinik olarak denenilen, farelerde pulpa hasarında reperatif dentin oluşturduğu bilinen, GSK-3 $\beta$  inhibitörü, TDZD (Thiadiazolidinones) grubu bir ilaç olan Td (NP-12, NP03112)'dir (Adamowicz ve ark., 2012).

Oncu ve ark.'nın *in-vitro* olarak yaptıkları çalışmada (Oncu B. ve ark., 2020), DMSO'da (dimetilsülfoksit) çözünmüş farklı konsantrasyonlardaki (50 nM, 100 nM, 200 nM) Td'in insan dişeti fibroblastları (hgf-1), periodontal

ligament fibroblastları (hpdlf) ve osteoblast hücreleri (hob) üzerine etkisi incelenmiştir. 50 nM Td uygulanması ile hgf-1 ve hob hücrelerindeki tip I kolajen salınımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu tespit edilmiştir.

Literatürde Td'in kullanıldığı ve palatinal mukozada yara iyileşmesinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. 50 nM Td'in hgf-1 hücrelerinde tip I kolajen seviyesinde anlamlı bir artış sağladığı öncül bir *in-vitro* çalışmayla tarafımızca gösterilmiştir (Oncu B. ve ark., 2020). Bu bulguların ışığında bu öncül çalışmanın amacı, BS ile uygulanan Td'in palatinal yaranın epitelizasyonu üzerindeki makroskopik etkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada deney hayvanı olarak; ortalama 3 aylık, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 12 adet genç erişkin erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Dişi sıçanlar, hormonal değişimler yara iyileşmesini etkileyebileceğinden çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmada kullanılacak deney hayvanları, Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve hayvanların bakımı Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı. Sıçanlar standart deney kafesleri içerisine konuldu ve hayvan odasında (21±3°C'de nem oranı %45-55 12 saat gece 12 saat gündüz aydınlatma sağlanarak) barındırıldı. Sıçanlar *ad libitum* saf su ve standart sıçan yemi ile beslendi. Tüm deney basamakları, Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 09.11.2020 tarih ve 57.2020.mar proje kodu ile onaylandı.

Hayvanlar deneyin başında rastgele olarak başlangıç (n=3), pasif kontrol (n=3), hidrojel (n=3), Td+hidrojel (n=3) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Hayvanlarda yara oluşturulmadan önce sıçanlar intraperitoneal olarak 100 mg/kg Ketamin-HCL (10 mg/100 g, Richter Pharma, Wels, Austria), 10 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer, Almanya) enjeksiyonuyla anestezi altına alındı.

Tüm cerrahi işlemler steril cerrahi koşullar altında asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Sıçanlarda palatal mukozanın ortasında, tek kullanımlık "punch" biyopsi aleti (Kai Medikal, Kai Industries Co., Ltd., Seki, Japonya) kullanılarak 4 mm çapında kemiğe kadar mukozal defekt oluşturuldu.

Kanama kontrolü yapıldıktan sonra mukoperiosteal yaralar sekonder iyileşmeye bırakıldı. Defektin

oluşturulduğu ilk gün sıfırıncı gün olarak kaydedildi. Cerrahi işlemden iki saat sonra hayvanlara *ad libitum* saf su ve piyasada mevcut yumuşak gıdalar (sabah Hero Baby bebek maması, akşam Nutricia Fortimel Energy) verildi. Başlangıç grubundaki sıçanlar 0. günde, diğer gruplardaki sıçanlar operasyon sonrası 7. günde yüksek dozda (200mg/kg) iv sodyum pentotal enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Ardından sıçanlara dekapitasyon uygulandı, maksillaları ayrıldı ve makroskopik olarak değerlendirildi.

## Makroskopik Değerlendirme

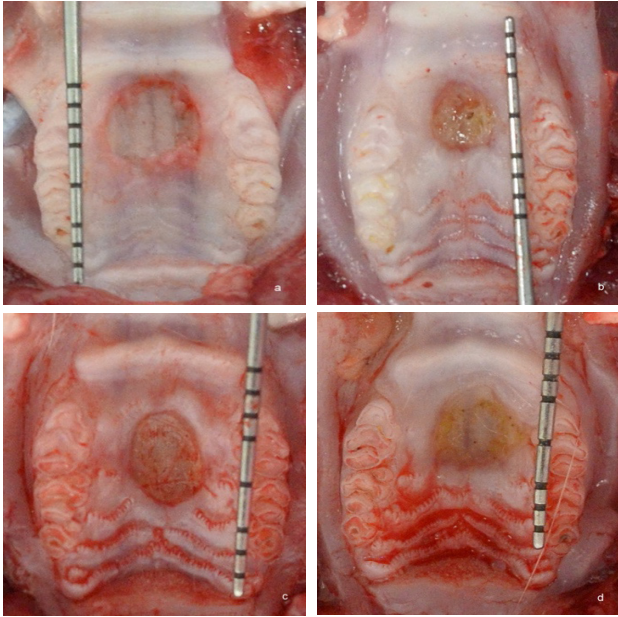
Palatal örnekler sabit bir mesafede ve büyütülmüş olarak Nikon Coolpix (Nikon Corp., Tokyo, Japan) ile fotoğraflandı. Standardizasyon için 10 mm'lik periodontal sond (Williams Sond, Hu Friedy, ABD) kullanıldı. Dijital fotoğraflar bilgisayara aktarıldı ve ortalama yara yüzey alanı 0. ve 7. günlerde bir görüntü işleme programı (Image J 1.53k; US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) kullanılarak hesaplandı. Ölçümler çalışmaya katılmayan, grupların çalışmadaki karşılığını bilmeyen bir araştırmacı tarafından yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 23. versiyonu kullanılmıştır (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Değerlendirmelerin sonucunda çalışmadaki sayısal değişkenlerin normal dağılıma uymadığı belirlendi. Gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi, anlamlı farklılık olması durumunda iki grubu karşılaştırmak için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık *p* değeri 0.05 olarak tanımlandı.

## BULGULAR

Ameliyat sonrası ilk hafta boyunca yaranın klinik değerlendirmesi (Resim 1) yaranın yavaş iyileştiğini göstermiştir. Kemiğin üzerini fibrinöz bir tabaka kaplamış olup yara kenarlarında peteşi gözlenmiştir.



**Resim 1.** Palatinal yaraların klinik görüntüsü, a: başlangıç grubu, b: pasif kontrol grubu, c: hidrojel grubu, d: Td+hidrojel grubu

Tüm grupların minimum, maksimum, ortalama yara yüzey alanı ve standart sapma değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ameliyattan hemen sonra 0. günde ortalama yara yüzey alanı  $14.507 \pm 1,95 \text{ mm}^2$  olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada yara yüzey alanında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ( $p=0,033$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda sadece başlangıç grubu ile Td+Hidrojel grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0,028$ ).

**Tablo 1.** Yara yüzey alanı

YARAYÜZEY ALANI (mm <sup>2</sup> )									
Başlangıç (a)	Pasif Kontrol (b)	Taşıyıcı (Hidrojel) (c)	Tideglusib+Hidrojel (d)	p <sup>a</sup>	p <sup>(b,b)</sup>	p <sup>(b,c)</sup>	p <sup>(b,d)</sup>	p <sup>(c,d)</sup>	p <sup>(c,d)</sup>
13,548	10,848	10,519	1,179						
13,222 – 16,753 (14,507 ± 1,951)	9,648 – 14,33 (11,608 ± 2,431)	7,91 – 10,778 (9,735 ± 1,586)	0,833 – 4,42 (2,144 ± 1,978)	0,033	1,000	0,678	0,028	1,000	0,249

\*Kruskal Wallis testi, Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitnet U testi, SS: Standart Sapma,  $p<0,05$

## TARTIŞMA

Sekonder iyileşmeye bırakılan yara yüzeyleri ameliyat sonrası dönemde hastada kanama, ağrı ve hassasiyet gibi şikayetlere sebep olabilir. Açık bırakılan yaralar, enfeksiyona, kontraksiyona, skara ve diğer klinik komplikasyonlara karşı daha hassastır. Yara örtücü materyallerin kullanımı ile bu sorunlar giderilebilmektedir (May, 1991; Rastogi ve ark., 2009).

Son yıllarda; hücre yenilenmesi, hücre adezyonu, hedef hücre genlerinin transkripsiyonu, hücre polaritesinin ayarlanması, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre göçünde etkili ayrıca doku hasarında oluşan erken yanıtta da görevli WSY üzerine yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Bu nedenle, GSK inhibisyonu da dahil olmak üzere çeşitli yollarla WSY aktivasyonu, onarım ve rejenerasyonda birincil hedeflerdir (Eisenmann, 2005; Tanır ve Demirezen, 2009; Popelut ve ark., 2010; Whyte ve ark., 2012).

2017 yılında Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunun dentin rejenerasyonu üzerine olan etkinliğinin kanıtlanması ile Wnt sinyal yollarının diş hekimliği alanında da araştırıldığı çalışmalar önem kazanmıştır (Neves ve ark., 2017). Diş hekimliği ve özellikle periodontoloji alanında yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar göz önüne alındığında her geçen gün, yeni biyomateryallerin etkinliği üzerine yapılan araştırmalar artmaktadır.

Td, doku rejenerasyonu, osteoblast proliferasyonu ve reperatif dentin üretimi için etkili olan küçük bir kimyasal GSK-3 inhibitörüdür. Literatürde Td kullanan ve damak mukozasında yara iyileşmesini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. DMSO'da çözülmüş farklı konsantrasyonlarda (50 nM, 100 nM, 200 nM) Td'nin insan dişeti fibroblastları (hgf-1), periodontal ligament fibroblastları (hpdlf) ve osteoblast hücreleri (hob) üzerindeki etkisi *in vitro* olarak araştırılmıştır (Oncu B., Yılmaz A.M. ve diğerleri 2020). 50 nM Td uygulaması ile hgf-1 ve hob hücrelerinde tip I kollajen salınımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmanın makroskobik sonuçları, Td yüklü BS bazlı hidrojel yara örtücünün sıçan damağındaki yaranın iyileşmesi üzerinde yararlı etkileri olacağı hipotezine dayanarak gerçekleştirildi.

Çalışmamızda kullanılan yara modeli, Kahnberg ve ark.'nın uyguladığı yöntem referans alınarak "punch" biyopsi aleti kullanılarak yara oluşturacak şekilde tasarlanmıştır (Kahnberg ve Thilander, 1984).

Çalışmamızda, daha önce Hammad ve ark. tarafından tanımlanan bir yara alanı hesaplama yöntemi kullanılmıştır (Hammad ve ark., 2011). Bu yöntem, bir bilgisayar tarafından büyütülmüş dijital fotoğrafları standartlaştırarak, Image J yazılımı yardımıyla yara sınırlarının belirlenmesini ve bir yüzey alanı hesaplamasını içermektedir. Fotoğraflarda standardizasyon elde etmek için periodontal

sond kullanılmıştır. Bu teknik, diğer yöntemlerde mevcut olabilecek insan kaynaklı hataların etkisini azaltmaktadır.

Çalışmalarda farklı uygulamaların ve malzemelerin sıçanlarda oluşturulan palatinal yara modeli üzerindeki iyileşmeye etkisi değerlendirilmiştir. Kozlovsky ve ark. tarafından 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada (Kozlovsky ve ark., 2007) palatinal verici bölgeye antimikrobiyal ajanlar (%0.12 klorheksidin diglukonat, %1 klorheksidin jel, Listerine Ve Meridol) topikal olarak uygulanmış ve yara yüzeyindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Operasyon sonrası ilk hafta makroskopik olarak yavaş bir iyileşme gözlenirken 7-14 gün arası dönemde defekt boyutunda anlamlı bir küçülme gözlenmiştir. Histolojik değerlendirmede ise %1 klorheksidin jel ve Listerin kullanımından sonra önemli ölçüde yüksek bir yara epitelizasyon oranı gözlenirken Meridol solüsyonu uygulandığında daha düşük bir yara epitelizasyon oranı gözlenmiştir. Ayvazyan ve ark.'nın 2011 yılında yayınladıkları bir çalışmada (Ayvazyan ve ark., 2011) kolajen-jelatin taşıyıcı içine eklenmiş temel fibroblast büyüme faktörü mini vidalarla naylon bir *mesh* ile yaraya uygulanmış olup tedaviyi takiben tüm gruplarda 7. günde yaranın tamamen kapanmadığı, 14. günde test gruplarında yaranın tamamen kapandığı bildirilmiştir. Taşkan ve ark.'nın 2020 yılında yayınladıkları bir çalışmada (Taskan ve ark., 2021), topikal olarak uygulanan hyaluronik asitin palatinal yara iyileşmesindeki etkisi değerlendirilmiş ve test grubunda 7. günden itibaren makroskopik olarak yara yüzeyinde istatistiksel olarak anlamlı küçülme gözlenmiştir. Zhao ve ark. 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada (Zhao ve ark., 2009) Wnt- $\beta$  katenin sinyal yolunu uyaran R-spondin1'in (RSpol) kemoterapi ve radyoterapi gören kanser hastalarının dilindeki oral mukozitis üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Rekombinant RSpol, transgenik farelere enjekte edilerek oral mukozitis üzerindeki etkisi incelenmiş ve bazal tabaka epitel rejenerasyonunu arttırarak oral mukozitis için güçlü bir terapötik ajan olduğunu göstermiştir. Alpan ve ark. 2020 yılında yayınladıkları bir çalışmada (Lektetur Alpan ve ark., 2020), Td'nin sıçan kalvaryal defektlerinde apoptozu azaltarak ve osteoblastogenezisi arttırarak kemik mineral yoğunluğunu, yeni kemik alanını ve toplam kemik alanını arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda Td, BS bazlı hidrojel yara örtücü ile yaraya uygulanmış olup 7 gün boyunca yara örtücüden defekt alanına Td'nin salınımının yapılması sağlanmıştır. Çalışmamızın makroskopik değerlendirme sonucunda gruplar arası karşılaştırmada yara yüzey alanında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda sadece başlangıç grubu ile Td+Hidrojel grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Böylece, GSK-3 antagonisti Td'nin damaktaki yara bölgesine uygulanmasının operasyon sonrası 7. günde yara yüzey alanında makroskopik olarak küçülme sağladığı gösterilmiştir.

Çalışmanın klinik sonuçlarının histolojik olarak teyit edilmesine ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolu üzerinden etki eden GSK-3 antagonisti Td'nin BS bazlı hidrojel yara örtücü ile yara bölgesine uygulanmasının erken dönemde yara iyileşmesinde makroskopik olarak olumlu sonuçları olduğu gözlenmiştir.

## Teşekkür

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TDK-2022-10366 numaralı proje ile desteklendi.

## Çıkar Çatışmaları Beyanı

Yazarların makale ile ilgili çıkar ilişkisi oluşturabilen herhangi bir bağlantısı bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Abbenhaus JI, MacMahon RA, Rosenkrantz JG, Paton BC. Collagen sheets as a dressing for large excised areas. Surg Forum. 1965;16: 477-478.
2. Abdelraof M, Hasanin MS, Farag MM, Ahmed HY. Green synthesis of bacterial cellulose/bioactive glass nanocomposites: Effect of glass nanoparticles on cellulose yield, biocompatibility and antimicrobial activity. Int J Biol Macromol. 2019;138: 975-985.
3. Adamowicz K, Wang H, Jotwani R, Zeller I, Potempa J, Scott DA. Inhibition of GSK3 abolishes bacterial-induced periodontal bone loss in mice. Mol Med. 2012;18: 1190-1196.
4. Ahmed S, Ikram S. Chitosan and gelatin based biodegradable packaging films with UV-light protection. J Photochem Photobiol B. 2016;163: 115-124.
5. Ayvazyan A, Morimoto N, Kanda N, Takemoto S, Kawai K, Sakamoto Y, Taira T, Suzuki S. Collagen-gelatin scaffold impregnated with bFGF accelerates palatal wound healing of palatal mucosa in dogs. J Surg Res. 2011;171(2): e247-257.

6. Bhola M, Newell DH, Hancock EB. Acellular dermal allograft for vestibuloplasty—an alternative to autogenous soft tissue grafts in preprosthetic surgical procedures: a clinical report. *J Prosthodont*. 2003;12(2): 133-137.
7. Chandarana SP, Chanowski EJ, Casper KA, Wolf GT, Bradford CR, Worden FP, Eisbruch A, Chepeha DB. Osteocutaneous free tissue transplantation for mandibular osteoradionecrosis. *J Reconstr Microsurg*. 2013;29(1): 5-14.
8. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Interproximal free gingival grafts after membrane removal in guided tissue regeneration treatment of intrabony defects. A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 1995;66(6): 488-493.
9. Deng P, Yao L, Chen J, Tang Z, Zhou J. Chitosan-based hydrogels with injectable, self-healing and antibacterial properties for wound healing. *Carbohydr Polym*. 2022;276: 118718.
10. Duskova M, Leamerova E, Sosna B, Gojis O. Guided tissue regeneration, barrier membranes and reconstruction of the cleft maxillary alveolus. *J Craniofac Surg*. 2006;17(6): 1153-1160.
11. Eisenmann DM. Wnt signaling. *WormBook*. 2005: 1-17.
12. Evans EW. Treating Scars on the Oral Mucosa. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(1): 89-97.
13. Fowler EB, Breault LG, Rebitski G. Ridge preservation utilizing an acellular dermal allograft and demineralized freeze-dried bone allograft: Part II. Immediate endosseous implant placement. *J Periodontol*. 2000;71(8): 1360-1364.
14. Francesco A, Tzanov T. Chitin, chitosan and derivatives for wound healing and tissue engineering. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2011;125: 1-27.
15. Guler R, Ercan MT, Ulutuncel N, Devrim H, Uran N. Measurement of blood flow by the <sup>133</sup>Xe clearance technique to grafts of amnion used in vestibuloplasty. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35(4): 280-283.
16. Hakkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol 2000*. 2000;24: 127-152.
17. Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg*. 2011;9(1): 9-16.
18. Ito M, Yang Z, Andl T, Cui C, Kim N, Millar SE, Cotsarelis G. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature*. 2007;447(7142): 316-320.
19. Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. *BMJ*. 2006;332(7544): 777-780.
20. Kahnberg KE, Thilander H. Healing of experimental excisional wounds in the rat palate. II. Histological study of electrosurgical wounds. *Swed Dent J*. 1984;8(2): 49-56.
21. 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(2): 164-171.
22. Lee HG, Eun HC. Differences between fibroblasts cultured from oral mucosa and normal skin: implication to wound healing. *J Dermatol Sci*. 1999;21(3): 176-182.
23. Lektemur Alpan A, Calisir M, Kizildag A, Ozdede M, Ozmen O. Effects of a Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitor Tideglusib on Bone Regeneration With Calvarial Defects. *J Craniofac Surg*. 2020;31(5): 1477-1482.
24. May SR. The effects of biological wound dressings on the healing process. *Clin Mater*. 1991;8(3-4): 243-249.
25. Minear S, Leucht P, Jiang J, Liu B, Zeng A, Fuerer C, Nusse R, Helms JA. Wnt proteins promote bone regeneration. *Sci Transl Med*. 2010;2(29): 29ra30.
26. Nakayama A, Kakugo A, Gong JP, Osada Y, Takai M, Erata T. High mechanical strength double-network hydrogel with bacterial cellulose. *Advanced Functional Materials*. 2004;14(11): 1124-1128.
27. Narang S, Gupta R. Evaluation of resorbable membrane in treatment of human gingival isolated buccal recession. *Indian J Dent Res*. 2011;22(6): 749-754.
28. Neves VC, Babb R, Chandrasekaran D, Sharpe PT. Promotion of natural tooth repair by small molecule GSK3 antagonists. *Sci Rep*. 2017;7: 39654.
29. Noh YK, Dos Santos Da Costa A, Park YS, Du P, Kim IH, Park K. Fabrication of bacterial cellulose-collagen composite scaffolds and their osteogenic effect on human mesenchymal stem cells. *Carbohydr Polym*. 2019;219: 210-218.
30. Oncu B., Yılmaz A.M., Yılmaz B.K., Altunok E.Ç., Kuru L., Ö.B.A. Cytotoxicity and Collagen Expression Effects of Tideglusib Administration on Human Periodontal Cells: An In-Vitro Study. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2020;10: 153-162.
31. Popelut A, Rooker SM, Leucht P, Medio M, Brunski JB, Helms JA. The acceleration of implant osseointegration by liposomal Wnt3a. *Biomaterials*. 2010;31(35): 9173-9181.
32. Rastogi S, Modi M, Sathian B. The efficacy of collagen membrane as a biodegradable wound dressing material for surgical defects of oral mucosa: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(8): 1600-1606.
33. Ross P, Mayer R, Benziman M. Cellulose biosynthesis and function in bacteria. *Microbiol Rev*. 1991;55(1): 35-58.
34. Shanmugam M, Kumar TS, Arun KV, Arun R, Karthik SJ. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(4): 241-244.
35. Speroni S, Cicciu M, Maridati P, Grossi GB, Maiorana C. Clinical investigation of mucosal thickness stability after soft tissue grafting around implants: a 3-year retrospective study. *Indian J Dent Res*. 2010;21(4): 474-479.
36. Tal H. Subgingival acellular dermal matrix allograft for the treatment of gingival recession: a case report. *J Periodontol*. 1999;70(9): 1118-1124.
37. Tanır HG, Demirezen Ş. Wnt Sinyal Yolunun Biyolojisi ve Bu Yolda Görev Alan Biyomoleküller. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2009;29(5): 1292-1297.
38. Taskan MM, Balci Yuce H, Karatas O, Gevrek F, Isiker Kara G, Celt M, Sirma Taskan E. Hyaluronic acid with antioxidants improve wound healing in rats. *Biotech Histochem*. 2021;96(7): 536-545.
39. UI-Islam M, Shah N, Ha JH, Park J. Effect of chitosan penetration on physico-chemical and mechanical properties

- of bacterial cellulose. The Korean Journal of Chemical Engineering. 2011;28(8): 1736.
40. Waldrop TC, Semba SE. Closure of oroantral communication using guided tissue regeneration and an absorbable gelatin membrane. J Periodontol. 1993;64(11): 1061-1066.
  41. Whyte JL, Smith AA, Helms JA. Wnt signaling and injury repair. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(8): a008078.
  42. Zaborowska M, Bodin A, Backdahl H, Popp J, Goldstein A, Gatenholm P. Microporous bacterial cellulose as a potential scaffold for bone regeneration. Acta Biomater. 2010;6(7): 2540-2547.
  43. Zhao J, Kim KA, De Vera J, Palencia S, Wagle M, Abo A. R-Spondin1 protects mice from chemotherapy or radiation-induced oral mucositis through the canonical Wnt/beta-catenin pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(7): 2331-2336.