

Araştırma Makalesi

Humik Asit Sıçan Damağındaki Yara İyileşmesini Artırır

Metin Çalıřır¹, Aysun Akpınar², Ahmet Cemil Talmaç³,
Aysan Lektemur Alpan⁴ and Ömer Fahrettin Göze⁵

¹Adıyaman Üniversitesi Diř Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²Diř Hekimliği Fakóltesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, Türkiye

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diř Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

⁴Diř Hekimliği Fakóltesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye

⁵Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Yazışmalar Metin Çalışır'a yapılımalıdır; calisir.metin@hotmail.com

19 Nisan 2018'de alındı; 18 Temmuz 2018'de kabul edildi; 1 Ağustos 2018'de yayınlandı

Akademik Editör: Vanessa Steenkamp

Copyright © 2018 Metin Çalışır ve ark. Bu, Creative Commons Atıf Lisansı altında dağıtılan ve orijinal eserden uygun şekilde alıntı yapılması koşuluyla herhangi bir ortamda sınırsız kullanıma, dağıtıma ve çoğaltmaya izin veren açık erişimli bir makaledir.

Giriř. Humik asidin daha önce kutanöz yara iyileşmesini arttırdığı ve antibakteriyel özellikler gösterdiği gösterilmiştir; ancak ağız boşluğunda yara iyileşmesi için kullanılmamıştır. Buna göre, bu çalışmanın amacı deneysel bir sıçan çalışmasında hümitik asidin ekzilyon yaraların iyileşmesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir. Malzemeler ve yöntemler. Toplam 77 Wistar ratta anestezi altında 3 mm'lik biyopsi punchı kullanılarak orta damak yüzeylerinden sirküler yara açıldı. Hayvanlar başlangıç, salin kontrol (%0,09), klorheksidin glukonat (%0,05) ve hümitik asit (80 mg/kg) olmak üzere 4 gruba ayrıldı ve bu maddelerle 7 gün süreyle tedavi edildi. Sonuçlar. Yara kapanma oranlarını izlemek için fareler 3 hafta boyunca gözlemlendi. Hem hümitik tedavisi hem de klorheksidin glukonat tedavisi, tedavinin hem 1. hem de 2. haftalarında salin kontrolüne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek yara kapanma oranı ile sonuçlanmıştır. Damaktaki yaralar için hümitik asit tedavisi, sadece salin kontrolüne değil, aynı zamanda klorheksidin glukonat tedavisine kıyasla daha iyi iyileşme ile sonuçlanmıştır. Sonuç. Bu çalışmada literatürde ilk kez hümitik asidin ağız yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, hümitik asidin ağız yaraları için mevcut tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

1. Giriř

Ağız boşluğundaki yaralar, pek çok bakteriye ev sahipliği yapan sıcak ağız mikroçevresi ve yeme-içme ile oluşan fiziksel aktiviteye bağlı olarak meydana gelen sürekli aşınma ve yıpranma nedeniyle birçok insan için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır [1, 2]. Yara iyileşmesi enflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme olarak üç aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir [3]. Enflamasyon fazında yara bölgesi patojenlere karşı korunur ve ölü hücreler uzaklaştırılırken, proliferasyon fazında ekstrasellüler matriks materyallerini salgılayan hücreler çoğalır ve yara bölgesini hızla bloke etmek ve korumak için yüksek miktarda lifli ekstrasellüler matriks proteinleri salgılar. yara bölgesini patojenlere karşı korur [4]. Yeniden yapılanma aşamasında, bu lifli bloke edici bileşenler uzaklaştırılır ve daha fonksiyonel doku üretilir.

Ağız boşluğunun oldukça nemli ve sıcak ortamı mikrobiyal büyüme için destekleyici bir ortam olduğundan, damakta yaraların hızlı ve enfeksiyonsuz iyileşmesine yardımcı olmak için antibakteriyel ürünlerin kullanılması alışılmış bir durumdur [5, 6]. Halihazırda ticari olarak kullanılan antibakteriyel ürünler dışında, birkaç faktörün damak yara iyileşmesine yardımcı olduğu daha önce gösterilmiştir [5-7].

Çoęunlukla linyit, turba, toprak ve suda bulunan hümitik maddeler antiviral, antibakteriyel, antitoksik, antiülserojenik, antiartritrik, antialerjik, immünomodölatör ve antiinflatuar özelliklere sahiptir [8-15]. Mikroorganizmalar bitki ve hayvan dokularını turbaya dönüştürür [16] ve humus, turba, sapropel ve mumya gibi hümitik maddeler 3000 yıl öncesine kadar farklı hastalıklara karşı tıpta farklı uygulamalar için kullanılmıştır [11]. Hümitik asidin toksisitesi çok düşüktür [17]. Hümitik kullanımı, sıçanlarda İrlanda yosunu kaynaklı ödemin pençe hacminde azalmaya neden olur [18]

Tablo 1: Hümik asit örneğinin bileşimi.

Analiz Parametreleri	Birim	Yöntemler	Analiz Sonuçları W/W*
Toplam hümik asit	%	TS 5869 ISO 5073	6.5
Toplam Kışi	%	ICP-AES	0,015
Tam Evet	%	ICP-AES	1.36
Toplam Se	mg/kg	ICP-AES	0,15
Toplam Ca	%	ICP-AES	1.26
Toplam Mg	%	ICP-AES	0,014
Toplam Fe	%	ICP-AES	0,056
Toplam ay	mg/kg	ICP-AES	89.50
Toplam Zn	mg/kg	ICP-AES	31.13
Toplam Na	%	ICP-AES	1.79
Toplam Cl	%	Titrimetrik	-

ve sodyum humatın sıçanlarda yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir [19].

Ağız boşluğunda, hümik asidin sıçanlarda alveolar kemik kaybını önlediğini ve enflamasyonu azalttığını daha önce göstermiştik [20]. Ek olarak, hümik asitlerin ana bileşeni olan karbonhidrat türevi fulvik asidin, oral olarak aktif mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [21]. Bu sonuçlar, humatların bu spesifik özelliklerinin damakta yara iyileşmesinde faydalı olabileceği ihtimalini öne sürse de, şu anda humatların ağız boşluğundaki yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini gösteren bir kanıt yoktur. Tus'a göre bu çalışmanın amacı, hümik asidin sıçan damaklarındaki eksizyonel yaraların iyileşmesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

2. Malzemeler ve Yöntemler

2.1. Hayvanlar ve Çalışma Grupları. Çalışma protokolü ve deney tasarımı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etiği Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: B.30.2.CUM.0.01.00.00-50/59, 312). Deneyde toplam 77 adet üç aylık erkek Wistar sıçan kullanıldı. Deneyin başında vücut ağırlıkları 280 ile 320 gr arasında değişmekteydi. Her gruptaki ratlar, iyi aydınlatılmış ve iyi havalandırılan bir odada, farklı kafeslerde, aynı koşullarda beslendi. Tüm sıçanlar ad libitum olarak beslendi ve 12 saat/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde ve $21 \pm C$ sıcaklıkta ve %40-60 nemde tutuldu.

Sıçanlar, deney düzeneği ile strese bağlı etkileşimi azaltmak için 1 çalışmadan 10 gün önce yaşam ortamlarına alıştırdı. Bu çalışmanın deneysel aşamaları Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. Hayvanlar rastgele aşağıdaki gibi dört gruba ayrıldı:

(i) Kontrol (C) grubu (n = 5)

(ii) Salin (%0,9) (S) grubu (n = 24)

(iii) Klorheksidin glukonat (%0,05) (CHG) grubu (n = 24)

(iv) Humik asit (HA) grubu (n = 24)

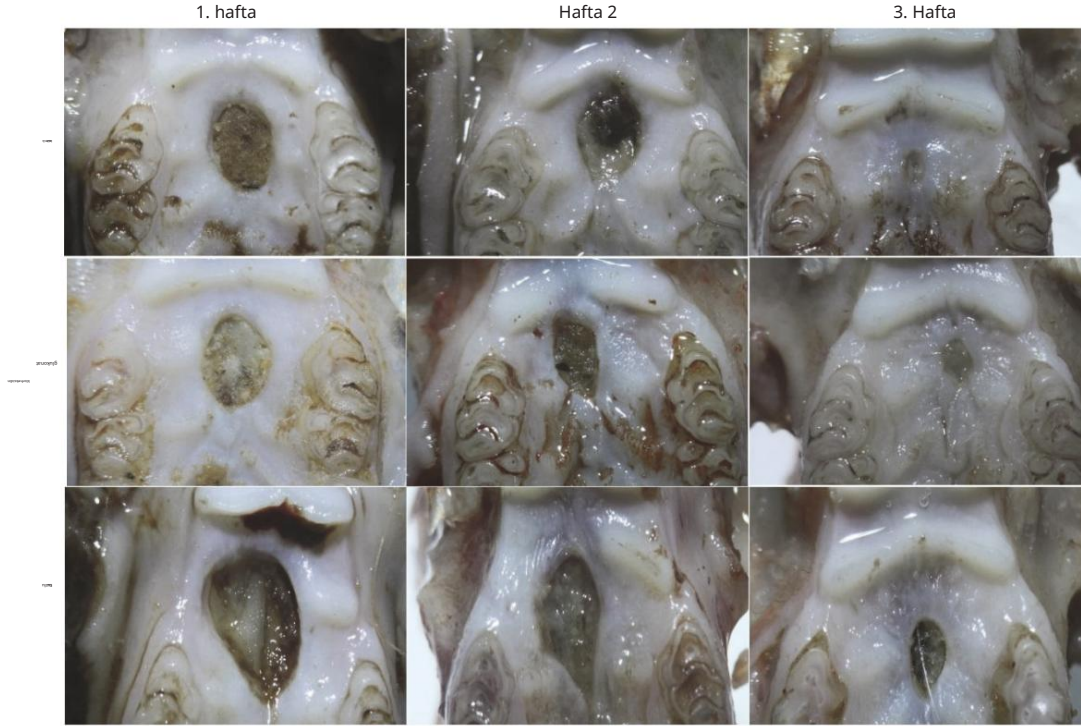
Her bir ana grup, 1., 2. ve 3. haftalardaki değişiklikleri gözlemlemek için her birinde 8 rat bulunan üç alt gruba ayrıldı.

2.2. Deneysel Palatal Yara Yüzeyinin Oluşumu. 10 günlük adaptasyon süresinin ardından hayvanlara ksilazin hidroklorür (Rompun; 10 mg/kg, Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen, Almanya) ve ketamin hidroklorür (Ketalar; 40 mg/kg, Eczacıbaşı İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulandı. intraperitoneal olarak. Sert damak orta hattının mukoperiosteumunda anterior damak üzerinde standardize edilmiş dairesel bir yara taslağı oluşturmak için 3 mm çapında bir punch biyopsi aleti kullanıldı. Altta kemiği ortaya çıkarmak için yumuşak doku keskin diseksiyonla çıkarıldı. Hemostaz sağlanana kadar yaranın üzerine pamuklu gazlı bez yerleştirildi. Deney boyunca herhangi bir ilaç kullanılmadı.

2.3. Humik Asidin Hazırlanması. Hümik asit, Batı Karadeniz bölgesinden gelen turbadan elde edildi ve çalışma konsantrasyonlarına (80 mg/kg) ulaşmak için steril salin solüsyonunda seyreltildi [20]. Hümik asit çözeltisindeki Si, Se, Ca, Mg, Fe ve Zn gibi iz elementlerin konsantrasyonu Tablo 1'de verilmiştir. Cl değerlendirmesi için titrimetrik yöntem kullanılırken, indüktif olarak eşleşmiş plazma-atomik emisyon spektrometresi (ICP-AES) diğer tüm unsurlar için kullanıldı.

2.4. Çalışma Süreci. Temel değerleri (C grubu) elde etmek için beş hayvan hemen kurban edildi. Kalan 72 hayvan rastgele üç deney grubuna ayrıldı. 0,5 mL %0,09 salin solüsyonu, %0,05 klorheksidin glukonat (Irissept, Irrimax Corporation, Innovation Technologies, Inc., Lawrenceville, GA) veya 80 mg/kg humik asit preparatı ilgili yara bölgesine günde bir kez 1 dakika süreyle uygulandı. her gün pamuk topakları kullanarak. Ameliyat sonrası 7, 14 ve 21. günlerde her gruptan sekizer hayvan kurban edildi. Te maksiller disseke edildi ve örnekler fotoğrafik olarak değerlendirildi ve histolojik bulgularla karşılaştırıldı.

2.5. Fotoğrafik Değerlendirme. Örneklerin fotoğrafları stereomikroskop (Stemi DV4, Carl Zeiss, Jena, Germany) kullanılarak (25X büyütme) çekilmiştir. Te yüzey alanı



Şekil 1: Yara bölgelerinin 1, 2 ve 3. haftalardaki temsili ışık mikroskopik fotoğrafları.

Yaranın genişliği, "Biowizard - DWinter, Version 3" yazılımı kullanılarak morfolojik olarak ölçüldü. Fotoğrafik değerlendirme, numunelerin kimliğinden habersiz tek bir denetçi (Dr. Talmac) tarafından yapıldı.

2.6. Histopatolojik Değerlendirme. Histolojik analiz, numunelerin kimliğini de bilmeyen tek bir araştırmacı (Dr. Goze) tarafından gerçekleştirildi. Örnekler 48 saat %10 nötr formalinde fikse edildi. Te örnekleri daha sonra formik asit (%10) ve nitrik asit (%10) içinde 72 saat süreyle kireci giderildi. On, numuneler parafna gömüldü. Mikrotom kullanılarak damak orta hattına dik olarak yaranın en büyük çapından 5 m'lik seri kesitler hazırlandı. Te kesitler eozin ve hematoksin ile boyandı. Slaytlar, ışık mikroskobu (Nikon Eclipse, E 600, Tokyo, Japonya) altında histolojik değişiklikler açısından değerlendirildi.

2.7. İstatistiksel analiz. Kontrol ve deney grubu verileri kendi aralarında ve başlangıç değerleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS yazılımı ve GraphPad Prism programı kullanılarak yapıldı. Tukey çoklu karşılaştırma analizi ve Student t-testi ile iki yönlü ANOVA veya tek yönlü ANOVA uygulandı.

3. Sonuçlar

Hümkik asit bir macun olarak elde edildi ve salin solüsyonunda 80 mg/kg'lık bir konsantrasyonda tekrar seyreltilti. Cerrahi operasyon sonrası yara bölgelerinin ışık mikroskobu ile fotoğrafları çekildi ve görüntüler

çalışma gruplarına kör olan bir gözlemci tarafından ölçülmüştür. Negatif kontrol "salin solüsyonu", pozitif kontrol "klorheksidin glukonat solüsyonu" ve hümkik asit solüsyonu yara bölgesine günde birer dakika süre ile uygulandı. Yara bölgelerinin ışık mikroskobu ile çekilmiş temsili resimleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedavinin ilk haftasından sonra tek yönlü ANOVA analizi ile gruplar arasında p değeri $1,89 \times 10^{-17}$ olan istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 2). Tukey çoklu karşılaştırma testi ile gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında salin kontrol ve hümkik asit grubu ile salin kontrol ve klorheksidin glukonat grubu arasında p değerleri $2,06 \times 10^{-13}$ ve $5,01$ ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. $\times 10^{-13}$, sırasıyla. Öte yandan, hümkik asit grubu ile klorheksidin glukonat grubu arasında 1 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

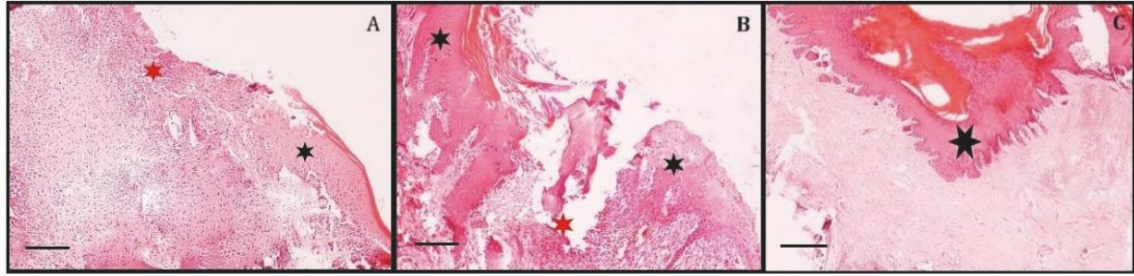
tedavi.

Tedavinin ikinci haftasının sonunda tekrar yara bölgeleri ölçüldü ve gruplar tek yönlü ANOVA ile istatistiksel olarak analiz edildi. Gruplar arasında p değeri $4,61 \times 10^{-10}$ olan istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 2). Tedavinin ilk haftasına benzer şekilde salin kontrol ve hümkik asit grubu ile salin kontrol ve klorheksidin glukonat grubu arasında p değerleri $9,21 \times 10^{-8}$ ve $3,05 \times 10^{-8}$ ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, sırasıyla. Ancak iki haftalık tedavi sonunda hümkik asit grubu ile klorheksidin glukonat grubu arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 2: 21 günlük gözlem sırasında yara alanlarının analizleri.

	Tedavinin 1. haftası	Tedavinin 2. haftası	Tedavinin 3. haftası
Kontrol (ortalama ± sem)	8.22	5.131	2.194
Klorheksidin glukonat (ortalama ± sem)	5.276	4.02	1.215
Hümkik asit (ortalama ± sem)	5.193	3,97	0,7788
F değeri	400.6	70.85	201.9
R2 değeri	0,9745	0,8709	0,9506
Kontrol ve hümkik asit arasında %95 GA	2,637 - 3,251	0,8832 - 1,439	1,233 - 1,597
Kontrol ve klorheksidin glukonat arasında %95 GA	2,720 - 3,335	0,8332 - 1,389	0,7970 - 1,161
Klorheksidin glukonat ve hümkik asit arasında %95 GA	-0,2234 - 0,3909	-0,2280 - 0,3280	0,2545 - 0,6180

sem = ortalamanın standart hatası ve CI = güven aralığı.



Şekil 2: Yara bölgelerinin temsili histolojik görüntüsü. (A) Hümkik asitle tedavi edilen yaraların 1. haftada temsili histolojik görüntüsü. Kırmızı yıldız geniş nekrotik ve ciddi derecede iltihaplı alanı gösterirken, siyah yıldız mukozal epiteli işaret ediyor. (B) Hümkik asitle tedavi edilen yaraların 3. haftada temsili histolojik görüntüsü. Kırmızı yıldız hafif iltihaplı bölgeyi ve granülasyon dokusunu gösterirken, siyah yıldızlar daralmış mukozal epitel tabakasını gösteriyor. (C) Çalışmanın sonunda hümkik asitle muamele edilmiş dokuların temsili bir bölümü. Siyah yıldız tam mukozal epitelyal onarım ve iyileşme gösterir.

Çalışma üç hafta sürmüştü ve çalışma sonunda yara alanı ölçümleri tekrar one-way ANOVA ile karşılaştırılmış ve gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Tukey testi ile yapılmıştır. Genel olarak, ap değeri $1,94 \times 10^{-14}$ olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 2). 1. ve 2. hafta ölçümlerine benzer şekilde salin kontrol ve hümkik asit grubu ile salin kontrol ve klorheksidin glukonat grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Bu karşılaştırmaların te p değerleri sırasıyla $3,83 \times 10^{-11}$ ve $3,78 \times 10^{-10}$ idi. Çarpıcı bir şekilde, üç hafta sonunda hümkik asit grubu ile klorheksidin glukonat grubu arasında da ap değeri $0,0001$ ($3,95 \times 10^{-5}$) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

Tekrarlanan ölçümlerle iki yönlü ANOVA kullanılarak üç haftalık tüm ölçümler karşılaştırıldığında, sadece haftalar arasında değil, aynı zamanda tedavi grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, p değerleri sırasıyla $1,55 \times 10^{-41}$ ve $1,68 \times 10^{-64}$ idi . .

Doku kesitleri hematoksilin ve eozin boyama ile işlendikten sonra analiz edildiğinde, bir haftalık tedavi grubundan alınan kesitlerde nekrotik ve iltihaplı alanlar görüldü. Bununla birlikte, hümkik asit ile üç haftalık tedaviden sonra, enflamasyon alanları çok azaldı ve daralmış mukozal epitel tabakası ile granülasyon dokusu gözlemlendi. Çalışmanın sonunda hümkik asit uygulanan hayvanlardan alınan kesitler, tam mukozal epitel tamiri ve iyileşmesi gösterdi (Şekil 2).

4. Tartışma

Bu çalışmada literatürde ilk kez hümkik asidin ağız yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Sıçanlarda deneyler yapıldı ve hümkik asit tedavisi salin tedavisi ve geleneksel klorheksidin glukonat tedavisi ile karşılaştırıldı.

Ağız boşluğundaki bakteriyel mikrofora çok çeşitlidir ve bu bakteriler yaraları kolonize eder [22]. Damaktaki yaralar genellikle enfeksiyonları önlemek için antibakteriyel tedavilerle tedavi edilir. Bu çalışmada ayrıca pozitif kontrol olarak antibakteriyel bir malzeme olan klorheksidin glukonat kullandık. Hümkik asidin de daha önce antibakteriyel özelliklere sahip olduğu rapor edilmişti [9, 12]; bu nedenle, bu kontrol, yara iyileşmesi için antibakteriyel tedavinin etkinliğini karşılaştırmamızı sağladı. Tedavinin ilk iki haftasında hem hümkik asit tedavisinde hem de klorheksidin glukonat tedavisinde antibakteriyelin oral yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini gözlemledik, bu tedaviler yara iyileşmesini hızlandırmada salin kontrolüne göre çok daha etkiliydi. Öte yandan, ilk iki hafta içerisinde hümkik asit tedavisi grubu ile klorheksidin glukonat tedavisi grubu arasında neredeyse hiç fark olmaması, antibakteriyel özelliklerin yara iyileşmesinin ilk aşamalarındaki önemini göstermektedir. Hümkik asit tedavisinden sonra daralmış mukozal epitel tabakasına sahip granülasyon dokusu ve tam mukozal epitel tamiri ve iyileşmesi gösteren histolojik analizler de hümkik asidin damak yaralarında yara iyileşmesindeki kritik etkisini desteklemektedir.

Hümik asidin ayrıca farklı dokulardaki yaraların iyileşmesine yardımcı olabilecek anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir [10, 15, 18, 23]. Bu özellik yara iyileşmesinin sonraki aşamalarında daha etkili olabilir, çünkü tedavinin üçüncü haftasında hümik asitle tedavi edilen yaraların klorheksidin glukonatla tedavi edilen yaralardan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha hızlı iyileştiğini gözlemledik. Ek olarak, üç haftalık tedavinin sonunda, numuneler histolojik boyama yoluyla analiz edildiğinde, hümik asitle tedavi edilen yaralar, hem salin kontrolü hem de klorheksidin ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında azalmış enflamasyon alanları gösterdi.

Hümik asitler, Jurcsik'in [24] öne sürdüğü gibi, yara iyileşmesi ve kanser tedavisi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. İyileşme süreci ekstra oksijen gerektirir ve bu ihtiyaç, çok oksijen tüketen yara iyileşme sürecinin ana olayı olan fagositoz nedeniyle yaralanmadan sonraki ilk dakikada ortaya çıkar [24].

Hümik asidin bileşimi karmaşıktır ve farklı bölgelerden alınan numuneler birbirinden farklıdır.

Başlangıç maddesi olarak doğal maddeler kullanılarak hazırlanan ilaç maddeleri rutin olarak kullanılsa ve seriden seriye bir dereceye kadar farklılık gösterse de, gelecekteki

yara iyileştirme deneylerinde sentetik hümik asit preparatlarının kullanılması faydalı olabilir. Daha kimyasal olarak tanımlanmış ilaç ürünleri elde etmek için bu doğal numunelere alternatifler.

5. Sonuç

Genel olarak, bu çalışmanın sonuçları, daha önce antibakteriyel ve anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiş olan hümik asidin ağız boşluğundaki yara iyileşmesini arttırdığını göstermiştir. Hümik asit tedavisi, ağız yaralarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan klorheksidin glukonattan bile üstündü. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, hümik asit tedavisinin ağız boşluğundaki yaraların tedavisinde kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Veri kullanılabilirliği

Bu çalışmayı desteklemek için hiçbir veri kullanılmadı.

Çıkar çatışmaları

Yazarların ifşa edecek çıkar çatışması yoktur.

Referanslar

- [1] T. Zelles, K. Purushotham, S. Macauley, G. Oxford ve M. Humphreys-Beher, "Kısa İnceleme: Tükürük ve Büyüme Faktörleri: Gençlik Pınarı Hepimizin İçinde", *Journal of Dental Research*, cilt. 74, hayır. 12, s. 1826-1832, 2016.
- [2] JW Von Den Hof, JC Maltha ve AM Kuijpers-Jagtman, "Damak Yarası iyileşmesi:Te skarlaşmanın büyüme üzerindeki etkileri", *Clef Lip and Palate*, s. 301-313, 2006.
- [3] AJ Singer ve RAF Clark, "Kutanöz yara iyileşmesi", *Te New England Journal of Medicine*, cilt. 341, hayır. 10, s. 738-746, 1999.

- [4] HE Van Beurden, PAM Snoek, JW Von Den Hof, R. Torensma, JC Maltha ve AM Kuijpers-Jagtman, "Damak yara iyileşmesinin farklı aşamalarından fibroblastların in vitro migrasyonu ve adezyonu", *Wound Repair and Regeneration*, cilt. 14, hayır. 1, s. 66-71, 2006.
- [5] T. Zhu, HC Park, KM Son, JH Kwon, J.-C. Park ve H.-C. Yang, "Timozin 4'ün sıçan damak mukozasının yara iyileşmesi üzerindeki etkileri", *International Journal of Molecular Medicine*, cilt. 34, hayır. 3, s. 816-821, 2014.
- [6] HM Hammad, MM Hammad, IN Abdelhadi ve M. S. Khalifeh, "Sıçan modelinde topikal olarak uygulanan ajanların ağız içi yara iyileşmesi üzerindeki etkileri: Klinik ve histomorfometrik bir çalışma", *International Journal of Dental Hygiene*, cilt. 9, hayır. 1, s. 9-16, 2011.
- [7] M. Shanmugam, TSS Kumar, KV Arun, R. Arun ve SJ Karthik, "Damak yaralarının iyileşmesinde iki pansuman malzemesinin klinik ve histolojik değerlendirilmesi", *Journal of Indian Society of Periodontology*, cilt. 14, hayır. 4, s. 241-244, 2010.
- [8] A. Kozlovsky, Z. Artzi, A. Hirshberg, C. Israel-Tobias; Reich, "Lokal antimikrobiyal ajanların eksizyonel palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkisi: Sıçanlarda klinik ve histomorfometrik bir çalışma" *Klinik Periodontoloji Dergisi*, cilt. 34, hayır. 2, s. 164-171, 2007.
- [9] H. Kodama, Denso, F. Okazaki ve S. Ishida, "Humus ekstraktının farelerde Trypanosoma brucei enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi", *Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 70, hayır. 11, s. 1185-1190, 2008.
- [10] RK Goel, RS Banerjee ve SB Acharya, "Antiulcerogenic and antiinflammatory study with shilajit", *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 29, hayır. 1, s. 95-103, 1990.
- [11] I. Schepetkin, A. Khlebnikov ve BS Kwon, "Humus maddesinden tıbbi ilaçlar: mumyaya odaklanın", *Drug Development Research*, cilt. 57, hayır. 3, s. 140-159, 2002.
- [12] CEJ Van Rensburg, A. Van Straten ve J. Dekker, "Oksifülvik asidin antimikrobiyal aktivitesinin in vitro araştırılması [6]", *Antimikrobiyal Kemoterapi Dergisi*, cilt. 46, hayır. 5, s. 853-854, 2000.
- [13] CEJ Van Rensburg, SCK Malfeld ve J. Dekker, "Oksifülvik asidin topikal uygulaması farelerde kutanöz immün yanıtı baskılar", *Drug Development Research*, cilt. 53, hayır. 1, s. 29-32, 2001.
- [14] JR Snyman, J. Dekker, SCK Malfeld ve CEJ Van Rensburg, "Atopik gönüllülerde topikal oksifülvik asidin güvenliğini ve terapötik etkinliğini değerlendirmek için pilot çalışma", *Drug Development Research*, cilt. 57, hayır. 1, s. 40-43, 2002.
- [15] GK Joon'e ve CEJ Van Rensburg, "Potasyum humatın anti-inflamatuar özelliklerinin in vitro araştırması" *Enflamasyon*, cilt. 28, hayır. 3, s. 169-174,
- [16] R. Hartenstein, "Sludge decomposition and stabilization", *Science*, cilt. 212, hayır. 4496, s. 743-749, 1981.
- [17] KD Tiel, B. Helbig, R. Klocking, P. Wutzler, M. Sprossig ve H. Schweizer, "Amonyum humatın ve enzimatik olarak oksitlenmiş klorojenik ve kafeik asitlerin karşı in vitro aktivitelerinin karşılaştırılması" tip 1 ve tip 2 insan herpes virüsü" *Eczane*, cilt. 36, sayı 1, sayfa 50-53, 1981.
- [18] PJW Naudè, AD Cromarty ve CEJ Van Rensburg, "Potasyum humat, sıçanlarda İrlanda yosununun neden olduğu pençe ödemi ve aşıya karşı konakçı reaksiyonunu inhibe eder", *Infammopharmacol ogy*, cilt. 18, hayır. 1, s. 33-39,
- [19] Y. Ji, A. Zhang, X. Chen, X. Che, K. Zhou ve Z.Wang, "Sodyum humat, derideki yara iyileşmesini aktive ederek hızlandırır.

Sıçanlarda TGF- β /Smads sinyal yolu," *Açta Pharmaceutica Sinica B (APSB)*, vol. 6, hayır. 2, s. 132-140, 2016.

- [20] M. Çalışır, A. Akpınar, O. Poyraz, F. Göze ve Z. Çınar, "Sistemik olarak uygulanan hümit asitin alveolar kemik kaybı üzerindeki etkilerinin histopatolojik ve morfometrik olarak incelenmesi sıçanlarda ligatür kaynaklı periodontitiste," *Journal of Periodontal Research*, cilt. 51, hayır. 4, s. 499-507, 2016.
- [21] L. Sherry, E. Millhouse, DF Lappin ve diğeri, "Oral biyofilm enfeksiyonlarının yönetimi için potansiyel yeni bir tedavi olarak karbonhidrat türevi fulvik asidin (CHD FA) biyolojik özelliklerinin araştırılması", *BMC Oral Health*, cilt. 13, hayır. 1, ürün no. 47, 2013.
- [22] PG Bowler, BI Duerden ve DG Armstrong, "Yara mikrobiyolojisi ve yara tedavisine ilişkin ilişkili yaklaşımlar", *Clinical Microbiology Reviews*, cilt. 14, hayır. 2, s. 244-269, 2001.
- [23] BAG de Melo, FL Motta ve MHA Santana, "Hümit asitler: Yeni teknolojik gelişmeler için yapısal özellikler ve çoklu işlevsellikler", *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, cilt. 62, s. 967-974, 2016.
- [24] I. Jurcsik, "Hümit asitleri tıpta uygulama olanakları (yara iyileştirme ve kanser tedavisi)," *Humik Maddeler in the Global Environment*, N. Senesi ve TM. Milano, Eds., s. 1331-1336, Elsevier, Newyork, 1994.

