



Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Çocuk Diş Hekimliği/Yüksek Lisans

**Deneyssel Olarak Oluşturulan Kemoterapiye Bağlı
Oral Mukozit Modelinde *Eugenia jambolana* ve
Morus nigra'nın Etkilerinin Araştırılması**

Dt. Pırıl Bozkan

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Doç. Dr. Buğra Özen

İstanbul, 2021

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
KEMOTERAPİYE BAĞLI ORAL MUKOZİT
MODELİNDE *EUGENİA JAMBOLANA*
ve *MORUS NİGRA*'NIN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DT. PIRIL BOZKAN

Çocuk Diş Hekimliği

Yüksek Lisans Tezi

ALTINBAŞ ÜNİVERSİTESİ

2021

PIRIL BOZKAN tarafından hazırlanmış ve 10.02.2021 tarihinde sunulmuş “Deneyssel Olarak Oluşturulan Kemoterapiye Bağlı Oral Mukozit Modelinde *Eugenia jambolana* ve *Morus nigra*’nın Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez Anabilim Dalı Anabilim Dalında Tez Türü Tezi olarak **oy birliği/oy çokluğu** ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Buğra Özen
Danışman

Tez Savunma Sınavı Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Özlem Bingöl Özakpınar

Eczacılık Fakültesi,
Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Buğra Özen

Diş Hekimliği Fakültesi,
Altınbaş Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Nilay Aksoy

Eczacılık Fakültesi,
Altınbaş Üniversitesi

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak bütün şartları sağladığını beyan ederim.

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü kabul tarihi:

____/____/____

Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik davranışlara uygun olarak edinildiğini ve sunulduğunu beyan ederim. Ayrıca, bu kuralların ve davranışların gerektirdiği şekilde, bu çalışmada, orijinal olmayan tüm materyalleri ve sonuçları tamamen alıntı yaptığımı ve referans gösterdiğimi de beyan ederim.

Dt. Pırıl Bozkan



TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez çalışmalarım boyunca kendimi geliştirmeme, mesleki hayatıma olan katkıları ve her konuda olan sonsuz destek ve yardımları için tez danışmanım Doç. Dr. Buğra ÖZEN'e,

Eğitimim süresince mesleki gelişim ve vizyonuma olan katkıları için Prof. Dr. Ceyhan ALTUN, Prof. Dr. Hayriye SÖNMEZ, Dr. Öğr. Üyesi Aliye Tuğçe GÜRCAN, Dr. Öğr. Üyesi Gülce ESENTÜRK, Dr. Öğr. Üyesi Simge AKSOY'a,

Çalışmanın planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde yer alan Prof.Dr. Feyza ARICIOĞLU, Doç.Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR ve Prof. Dr.Vakur OLGAÇ'a

Tez çalışmalarımın oluşum ve gelişim aşamalarında olan katkı ve desteği için Dr. Öğr. Üyesi Nilay AKSOY'a,

Hem akademik hem de manevi desteğini esirgemeyen, yüksek lisans günlerimde bu yolu beraber kat ettiğimiz dönem arkadaşım, meslektaşım Dt. Mina TÜRKMEN KARAÇÖL'e,

Yaşadığım tüm zorlukların üstesinden beraber geldiğim, bana eğitim ve tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen nişanlım Deniz URAS'a,

Hayatımdaki bütün başarılarımin mimarı olan anneme, babama ve kardeşime

Teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Deneyisel Olarak Oluşturulan Kemoterapiye Bağlı Oral Mukozit Modelinde *Eugenia Jambolana* ve *Morus Nigra*'nın Etkilerinin Araştırılması

BOZKAN Pırıl

Yüksek Lisans, Çocuk Diş Hekimliği, Altınbaş Üniversitesi

Danışman: Doç. Dr. Buğra ÖZEN

Tarih: Şubat/2021

Sayfa: (62)

Oral mukozit kemoterapi ve radyoterapi alanındaki uygulamalarda sıklıkla karşılaşılan ve hastaların yaşam kalitesini ve genel sağlık durumlarını negatif ölçüde etkileyen bir komplikasyondur. Bu çalışmada amaçlanan *Eugenia jambolana* (EJ) bitkisinin %3 ve %5 olarak iki farklı konsantrasyonun profilaksi ve tedavide etkilerinin, *Morus nigra*'nın (Karadut şurubu) ise tedavide etkilerinin sıçanlarda 5-Fluorouracil (5-FU) kaynaklı oral mukozitte etkilerinin gözlemlenmesidir.

Sprague Dawley yetişkin sıçanları 7 farklı grupta incelenmiştir. Sıçanlarda 5-FU uygulaması ilk gün 60 mg/kg/gün olarak, 5.gün ise 150 mg/kg/gün intraperitonel olarak uygulanmıştır. Çalışmanın 5.gününde steril bir insülin iğnesi yardımıyla yanakta yara oluşturulmuş ve dil altına %20 asetik asit (15 ul) uygulanmıştır. Bu modelde, oral mukozit, enjeksiyondan 4 gün sonraya tekabül eden deneyin 9.gününde gerçekleşmesi tahmin edilmiş ve ülserasyon skorlamaları da buna göre alınmıştır. 9 ila 13. Günler arası farklı dozlarda EJ (%3 ve %5) ve *Morus nigra* uygulanmış, profilaktik doz olarak da verilen EJ (%3 ve %5) ise kemoterapiden önce başlatılmış ve çalışmanın son gününe kadar sürdürülmüştür. 1, 5, 9, 11 ve 13. Günlerde mukozit skorlamaları Parkins ve arkadaşlarının skalasına göre alınmıştır. 13.gün sonunda kalpten anestezi altında kan alınmış, sakrifiye edildikten sonra yanak, böbrek ve karaciğerden doku örnekleri alınmıştır. Oksidatif stres ve enflamasyonla biyobelirteçleri test edilmiştir.

Tedavi ve kemoterapi grupları arasında kilo kaybı ve mortalite için anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Yanak dokusunda oksidatif stres parametreleri olan GSH, SOD ve katalazda da önemli farklılıklar ölçülmüştür ($p<0,05$). Buna ek olarak (IL-6, IL-1B)

enflamatuvar düzenleyicileri arasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmüştür ($p < 0,05$). %3 EJ profilaksi grubunda kilo kaybı ve biyobelirteçlerdeki klinik sonuçlar daha iyi çıktılar verdiği için *Eugenia jambolana* bitkisi ileride yapılacak çalışmalarda %3'lük ve %5'lik EJ konsantrasyonlarını araştıran çalışmalara bir kaynak oluşturabilir. Sıçanlarda 5-FU ile indüklenen mukozite karşı %3 EJ profilaktik jel grubunun profilaksi için güvenli ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavi grubunda ise sonuçlar, düşük kilo kaybı, daha iyi klinik skorlar, daha tercih edilebilir oksidatif stress ve enflamatuvar parametreler ile *Morus nigra*'nın lehinedir.

Bu çalışmalar *Morus nigra*'nın özellikle diğer endikasyonlar için de markette hali hazırda uygun olması sebebiyle klinik çalışmalarda kabul edilebilir bir seçenek olarak öne çıkarmıştır, EJ ve *Morus nigra* arasındaki etki ve yan etki hususundaki farklılıkların daha iyi açığa çıkarılabilmesi için ilerleyen dönemlerde çalışmaların devam ettirilmesi gerekmektedir. Finansal ve bilimsel olarak çalışmaların sürdürülmesi ve bu sayede kat edilecek ilerlemeyle hastaların kemoterapi sonrası maruz kaldıkları mukozitin şiddetinin azaltılmasında, EJ jel ve *Morus nigra* ile ümit vaad eden sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oral mukozit, 5-Fluorouracil, kanser, kemoterapi, ağız sağlığı

ABSTRACT

Investigation on the Effects of *Eugenia Jambolana* and *Morus Nigra* on Experimentally Created Chemotherapy-Induced Oral Mucositis Model

BOZKAN Pırl

M.Sc., Pediatric Dentistry, Altınbaş University,

Supervisor: Assoc.. Prof. Buğra ÖZEN

Date: February/2021

Pages: (62)

Oral mucositis is a common complication encountered in the field of chemotherapy and radiotherapy as it negatively affects the patients quality of life and their general health outcomes. The objective of this study was to evaluate the effect of two different doses of *Eugenia jambolana* EJ (3%, 5%) in prophylaxis and treatment and *Morus nigra* on the treatment of 5-fluorouracil (5-FU)-induced oral mucositis in rats.

Thirty four 6-month-old male Sprague Dawley adult rats 7 different groups. 5-Fluorouracil (5-FU) was administered intraperitoneally twice as a total of 60 mg/kg/day on day 1 and 150 mg/kg/day on day 5. On the 5th day of the study, the right cheek mucosa of the rats was rotated outwards by the same person in a linear motion along the cheek followed by application of 20% acetic acid (15 ul) under the tongue. In this model, the occurrence of oral mucositis on the 4th day after injection (day 9 of the experiment) was predicted and the resulting ulceration was scored. Different doses of EJ (3%, 5%) and *Morus nigra* were administered to animals starting from the 9th day until day 13 while the prophylaxis doses of EJ (3%, %5) started before chemotherapy and continued until the last day of the experiment. Animals were recorded on the 1st, 5th, 9th, 11th and 13th days and the changes in the oral mucosa were scored according to Parkins et al. At the end of the 13th day of the experiment, blood was taken from the heart under anesthesia, sacrificed, and tissue samples were taken from cheek, kidney and liver. Biochemical markers of oxidative stress and inflammation were tested.

There are significant differences in weight loss and mortality within the treatment groups and the chemotherapy groups. There are significant differences in oxidative stress

parameter in the cheek (GSH, SOD, katalaz) P value <0,05. Additionally there are significant differences in the inflammatory mediators between the groups (IL6, IL-1B) p <0,05. The weight loss, clinical scores along with biochemical markers were better in percent 3 EJ prophylaxis, which makes this plant a subject for further research that may study concentrations between 3 and 5 per cent. In the treatment group *Morus nigra* was associated with better overall outcomes, lower weight loss, better clinical score, more preferred oxidative stress, and inflammatory parameters than the other treatment groups .

This makes *Morus nigra* an acceptable option to be studied in clinical practice, especially as it is already available in the market for other indications. Further animal studies and clinical studies to better understand the effects and side effects of EJ and *Morus nigra*. A great deal of financial and scientific effort must be made to help make use of the results of these studies and to move them towards the formation of products that will decrease the suffering of chemotherapy used patients.

Keywords: Oral mucositis, 5-Fluorouracil, cancer, chemotherapy, dental care

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.2.1.1. Serum glukoz konsantrasyonu ölçüm tablosu

Tablo 3.2.2.2. Serum üre konsantrasyonu ölçüm tablosu

Tablo3.3.1.1. MDA analiz tablosu

Tablo 3.3.2.1. GSH analiz tablosu

Tablo.4.1.1. 7 Grup sıçanda, ALT, AST, Üre ve Glukoz Sonuçları

Tablo 4.1.2.Doku MDA, GSH, SOD, katalaz ve MPO (Antioksidan) Enzim Seviye Sonuçları

Tablo 4.2.1. Doku IL-6, IL-10 ve IL-1 β konsantrasyon sonuçları

Tablo 4.3.1. Oral Mukozit Skorlama Sonuçları

Tablo 4.4.1 Hayvan Ağırlık Takibi

Tablo 4.4.2. Mortalite

KISALTMALAR

DNA	:Deoksiribonükleik Asit
RNA	:Ribonükleik Asit
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
5-FU	:5-Fluorouracil
HPV	:Human Papilloma Virus
iNOS	:İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
COX-2	:Siklooksijenaz-2
PGE	:Prostaglandin E
EJ	: <i>Eugenia jambolana</i>
ALT	:Alaninaminotransferaz
AST	:Aspartataminotransferaz
PBS	:Phosphate Buffer Salined
MDA	:Malondialdehit
GSH	:Glutasyon
MPO	:Myeloperoksidaz
SOD	:Süperoksit Dismutaz
KAT	:Katalaz
NO	:Nitrit Oksit
IL	:İnterlökin
ROS	:Reaktif Oksijen Türevleri
NF-KB	:Nükleer Faktör Kappa B

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. KEMOTERAPİ	4
2.1.1. Kemoterapide Kullanılan İlaçlar	4
2.1.2. 5-Fluorouracil	6
2.1.3. Kemoterapi Sonrasında Görülen Komplikasyonlar	6
2.1.3.1. Oral mukozit	7
2.1.4. Kemoterapide Kullanılan Hayvan Modelleri.....	10
2.2 KEMOTERAPİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLARI HAFİFLETMEK İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR VE YÖNTEMLER	11
2.2.1. Bitkisel İlaçlar	14
2.2.2. <i>Eugenia jambolana</i>	15
2.2.3. <i>Morus nigra</i>	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. DENEY HAYVANLARI VE 5-FLUOROURACİL UYGULAMASI.....	17
3.2. SERUMDA BİYOKİMYASAL ANALİZLER	19
3.2.1. Serum Glukoz Konsantrasyonunun Ölçülmesi.....	19
3.2.2. Serum Üre Konsantrasyonunun Ölçülmesi	20
3.2.3. Serum ALT ve AST Konsantrasyonlarının Ölçülmesi.....	20
3.3. YANAK, BÖBREK VE KARACİĞER DOKUSUNDA BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	21
3.3.1. Doku Malendialdehid (MDA) Seviyelerinin Ölçülmesi.....	21
3.3.2. Doku Glutasyon (GSH) Seviyelerinin Ölçülmesi	22
3.3.3. Doku Miyeloperoksidaz (MPO), Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (KAT) ve Nitrik Oksit (NO) Seviyelerinin Analizi	23
3.3.4. Doku Sitokin Düzeylerinin Analizi	23
3.4. Onay ve İzin Belgeleri	24
4.BULGULAR	25
4.1. SERUM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
4.2. DOKU SİTOKİN SEVİYESİ SONUÇLARI	27

4.3. ORAL MUKOZİT SKORLAMA	28
4.4 HAYVAN AĞIRLIK TAKİBİ ve MORTALİTE	29
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	30
5.1 Eugenia jambolana'nın Profilaktik Etkisi	30
5.2 Tedavi Gruplarında Değerlendirme.....	36
6.SONUÇ	40
REFERANSLAR	41
EKLER.....	58
EK-1 ETİK KURUL ONAY FORMU	58



GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünyada halk sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan biri olarak gösterilmektedir. TÜİK (2019) verilerine göre Türkiye’de dolaşım sistemi hastalıklarından sonra en fazla ölüm kanser sebebiyle gerçekleşmiştir. Yaşlanan popülasyon ve bunun yanında insan yaşam biçimindeki değişiklikler ileride dünya çapında kanser vakalarının önemli derecede artabileceğini göstermektedir (Abalo vd., 2016). Ölüm oranının yüksekliği ve halk sağlığını tehdit ettiği göz önünde bulundurulduğu zaman hem kanserin tedavisini hem de kanserli hastaların yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan çalışmaların yapılması büyük önem taşımaktadır.

Yıllar geçtikçe kanser tedavisi alanında önemli aşama kaydedilmiştir. Gen sekanslama tekniklerinin ilerlemesi ve ekonomik açıdan da karşılanabilir olmasının sağlanması ile kanser biyolojisinde farklı bir bakış açısı ortaya koyulmuştur. Buna ek olarak hassas tıp tekniklerinin de sunduğu katkılar ile günümüzde hedefli kanser terapisi mevcut kanserin biyolojisine uygun kemoterapötik ajanlar ve tedavi modelleri geliştirebilecek şekilde yaygınlaşmıştır (Collins ve Harmus, 2015). Ancak tüm bu gelişmelere karşın halen tümörün cerrahi olarak alınması, radyoterapi ve kemoterapi kanser tedavisinde ana unsurlar olarak varlıklarını sürdürmektedir. Her ne kadar kanserin tedavisinde efektif yöntemler olsalar da sistemik toksisiteye varacak kadar ciddi yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir (Institüte NC, 2016).

Kemoterapide oluşabilecek bu yan etkilerin önlenmesi ya da şiddetinin azaltılması hastaların yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir. Mukozit bu yan etkilerden biridir. Gastrointestinal kanal ve oral kaviteyi etkileyen mukozit hastalarda ağrı, beslenememe, kilo kaybı ve lokal enfeksiyona yol açabilmektedir. Yüksek şiddette mukozit geçiren hastalarda kemoterapi dozunun düşürülmesi ya da kemoterapinin ertelenmesi gibi zorunluluklar oluşabilmekte, bu da kanser tedavisinde aksamalara yol açmaktadır (Pulito vd., 2020).

Kemoterapi uygulanan hastaların yaklaşık olarak %30-40 oranında mukozit geliştirdikleri gözlemlenmiştir. Hematopoetik kök hücre tedavisi gibi bazı özel tedavilerde bu oran %60-85 arasına kadar çıkabilmektedir (Villa ve Sonis, 2016). Mukozitin gerçekleşmesindeki bu oran sadece anti kanser ajanın özelliklerinden değil, hastanın karakteristik özelliklerinden de etkilenebilmektedir. 5-Fluorouracil (5-FU) oral mukozit oluşumunu tetikleyen kemoterapötik ajanlardan biridir (Chansky vd., 2005). Bu araştırmada oral mukoziti tetikleyecek ajan olarak 5-FU kullanılmıştır.

Bu çalışma ile deneysel olarak kemoterapötik uygulanmasından sonra oluşan oral mukoziti tümüyle tedavi edip edemeyeceği veya mukozitin şiddetini hangi derecede hafifleteceğinin saptanması amaçlanmıştır.

Araştırmanın hipotezleri ise aşağıdaki gibidir:

- 1) *Eugenia jambolana* bitkisinden elde edilen jelin uygulanması oral mukozit semptomlarının şiddetini azaltacaktır.
- 2) Proflaktik uygulamalar, lezyon görüldükten sonra uygulamalara göre oral mukozit semptomlarını daha hafifletecektir.
- 3) *Eugenia jambolana* ekstraktları, oral mukozit semptomlarını hafifletmede *Morus nigra*'ya göre daha başarılıdır.

Populasyonun yaşlanması ve yaşam biçiminin değişmesinden dolayı önümüzdeki yıllarda global olarak kanser vakalarının önemli ölçüde artacağı tahmin edilmektedir (Abalo vd., 2016). Kanser vakalarında yaşanmakta olan artış, kanseri dünya çapında yaşanan ölümlerde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en çok gözlenen kaynak haline getirmiştir. Bu durumun sebepleri arasında tütün kullanımı, şehirleşme ve buna bağlı kirlilik, beslenme düzenindeki değişiklikler, refahın yükselmesinden kaynaklı medikal servislerdeki iyileşmenin getirdiği emeklilik sonrası yaşam süresinin uzaması gösterilmektedir. Profilaksi ve tedavi çalışmaları çevresel faktörler üzerinde yoğunlaşsa da kanser vakalarındaki düşüş konusunda yeterli mesafe henüz kaydedilememiştir (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2015).

Kanser vakalarındaki bu artış pek çok bilim insanının motivasyonunu kemoterapi ajanları geliştirmeye yönlendirirken aynı zamanda bu ajanların hastaların günlük yaşamlarını rahatça devam ettirebilmeleri için minimum yan etkiye sahip olmaları önemlidir. Ameliyat, kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi kanser tedavisinde en çok kullanılan yöntemlerdir (Zhang vd., 2016). Kemoterapi belirli hücre döngü fazları ile kanser hücrelerini tahrip etmeyi amaçlar (Stuyver vd., 2003). Bu noktada oral epitel, gastrik epitel hematopoetik hücreler gibi sağlıklı hücreler de kanser hücreleri gibi zarar görmektedir. Sağlıklı hücrelerin gördüğü zarar oral mukozit, ishal, immune sistemin baskılanması ve saç kaybı gibi pek çok yan etkiye yol açmaktadır (Lalla vd., 2008).

Mukozit ve buna bağlı ishal tedavisi çoğunlukla analjezik, antibiyotik ve ishal önleyici ve mukozal koruma ajanlar ile gerçekleştirilmektedir. Fakat, bu seçenekler palyatif ve çoğunlukla efektif olmayan çözümlerdir (Lee vd., 2014; Andreyev vd. 2014; Lalla, 2014). Böylece mukozit hala sonucu tam olarak karşılanmamış bir medikal problem olarak durmakta ve yeni tedavi opsiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.1. KEMOTERAPİ

Kemoterapi kimyasal ilaçların enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılması üzerine ortaya çıkmış bir tedavi biçimidir. II. Dünya Savaşı'nın sonunda Goodman ve Gilman nitrojen hardalının antikanser etkisinin potansiyel barındırdığını gözlemlemiştir (Gilman, 1946). Buna paralel olarak Farber vd., (1948) tarafından antifolatların kullanımı ile kanserde ilk başarılı ilaç denemeleri gerçekleştirilmiştir. Bu keşiflerin ışığında kanser kemoterapisi hücre ve tümör biyolojisindeki ilerlemenin de etkisiyle büyük bir ivme kazanmış ve bu alanda keşifler ve çalışmalar hızlanmıştır.

2.1.1. Kemoterapide Kullanılan İlaçlar

Kemoterapinin tarihinde ikinci periyod Watson ve Crick tarafından DNA'nın çift sarmal yapısının tanımlanması ile açılmıştır. Hücre biyolojisindeki bu büyük keşif sitokinetik alanında daha rasyonel hipotezlerin geliştirilmesine ve kanser kemoterapisinde kullanılacak ilaçların etki şeklinin anlaşılmasında önemli fırsatlar sunmuştur.

Alkilleyici ajanlar transkripsiyonun önlenmesi ile DNA sekansının protein ürünü çıkarmasını baskılayan ajanlardır. DNA üzerindeki alkil grupların hidrojen atomları ile yer değiştirmesi ile karsinogenik etkisini gösterir. Meme, akciğer, over kanserleri, multipl myelom, lösemi gibi hastalıklarda kullanılmakta olan ajanlardır. Etilenamin, metilenamin, nitrozüreler, alkil sülfonatlar, nitrojen hardalları ve traizenler olarak 6 alt gruba ayrılmaktadırlar (Baykara, 2016).

Bir diğer ilaç türü olan kortikosteroidler ise enflamasyonu azaltmak ve bağışıklık sistemini baskılamak için kullanılan ilaçlardır (Yang vd., 2016). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan bireylerde akciğer kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (Lee vd., 2013). Bu ilaçlara örnek olarak Prednizon ve Deksametazon verilebilmektedir.

İnsan vücudunda enzimlerin uyarılması, baskılanması ve sinyal iletiminden sorumlu metabolit adı verilen küçük moleküller, anti metabolitler tarafından baskılanmaktadır. Bu maddeler hücre S (sentez) fazındayken apoptozu tetikleyebilirler. Alt grupları

arasında nükloezid analogları, antifolatlar, pürin ve pirimidin analogları ve nükleotid analogları verilebilir. En çok kullanılan ilaçlarından bir tanesi olan pirimidin bazı 5-florourasil, meme, adreanal, gastrik, baş-boyun ve pek çok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan Gemsitabin, Fludarabin, Merotraksat gibi anti-metabolitler örnek olarak gösterilebilir (Baykara, 2016).

Kanserli hücrelerin DNA/RNA sentezinin baskılanarak büyümesi ve bölünmesini yavaşlatan kimyasallardan olan antitümör antiyotikleri lösemi ve mesane kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (Patil vd., 2016).

Hücrede bölünme ve şeklin oluşmasından sorumlu olan özel proteinler mikrotübüllerdir. Mitotik inhibitör ajanları bu proteinlere bağlanır ve bu şekilde hücrede mitoz fazına müdahale edilir. Düzgün oluşamayan mikrotübüllerin sonucunda gerekli şekilde bölünemeyen, kardeş kromozomları kıt kutuplara çekemeyen hücre daha oluşmadan hasar görecektir. Prostat, akciğer ve meme gibi pek çok kanser türünün tedavisinde başarıyla görev alan Dosetaksel, Paklitaksel, Vinblastin gibi ajanlar mitotik inhibitörlere örnek olarak verilebilir (Michalska vd., 2016; Wen vd., 2016).

Topoizomeraz adlı özel moleküller süperdönümler yaparak katlanmış ipliklerin açılarak düz hale getirilmesinde görev almaktadır. DNA'nın transkripsiyonu bu şekilde düzgün gerçekleştirilebilmektedir. Topoizomeraz inhibitörleri olarak bilinen inhibitörler bu moleküllerin çalışmasını bozar ve bu şekilde transkripsiyon engellenmiş olur. DNA'da geri dönüşümü olmayan bir kırık meydana gelir ve apoptoz mekanizması devreye girer. Topotekan, İrinotekan gibi ajanlar topoizomeraz I'nin inhibisyonunda görev alırken Etoposid ve Teniposid ajanları topoizomeraz II'nin çalışmasını engellemektedir (Olsen vd., 2014; McPartlin vd., 2014).

Kemoterapi ilaçları hem evde hem de sağlık merkezlerinde uygulanabilir. Oral, intraketal, intrakaviter veya intravenöz uygulamalar mevcuttur. Bunun yanı sıra intraperitoneal ve intramusküler uygulamalar ile de tedaviler uygulanmaktadır. Kemoterapi kremleri ile bazı cilt kanserleri tedavi edilebilmektedir. Melonoma

dışındaki cilt kanserlerinde %5'lik imikuimod kremin iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Lucena vd., 2015).

2.1.2. 5-Fluorouracil

Heidelberger vd. (1957) tarafından tanıtılan 5-Fluorouracil (5-FU) mide, kolon, rektum, meme ve pankreas gibi katı tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimetabolit bir ajandır. Antimetabolite ilaçlar biyosentetik yollarla inhibe ederek ya da DNA, RNA gibi makromoleküllerin yapısını bozarak fonksiyonlarını engelleyerek çalışırlar. 5-FU antimetabolit ilaçların bu özelliklerinin her ikisini de yerine getirebilmektedir (Longley vd., 2003).

5-FU tümör hücrelerinde sitotoksik etkisini timidilat sentaz inhibisyonu ve RNA modifikasyonu ile gösterir. Sıklıkla kemoterapi ajanı olarak kullanılsa da hastalarda kemoterapiye bağlı mukozit oluşumu yaygın olarak gözlemlenmektedir. 5-FU ile kemoterapi gören hastaların yaklaşık %80'i kemoterapi kaynaklı mukozit geliştirmektedir. (Smith vd., 2008). Buna ek olarak sindirim sistemi boyunca ağırlıklı olarak ince bağırsakta inflamasyon, ülserasyon, kanama, ishal, abdominal genişleme ve kusma gözlemlenebilir (Sonis vd., 2004 ; Keefe ve Gibson, 2006).

2.1.3. Kemoterapi Sonrasında Görülen Komplikasyonlar

Kanser hücreleri hızlı büyümeye programlanmış hücrelerdir ve bundan dolayı kemoterapi ilaçları bu hücreleri öldürmeye yönelik tasarlanmıştır. Ancak bu ilaçlar vücut boyunca taşındığı için hızlı büyüyen fakat aynı zamanda sağlıklı olan hücrelere de etki etmektedir. Sağlıklı hücrelere verilecek zarar yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Her ne kadar yan etkiler bazı durumlarda umulduğu kadar kötü olmasa da pek çok hasta tedavi sürecinde bu komplikasyonlardan dolayı endişelenmektedir.

Kemoterapi ilaçları kanserli dokuyu yok ederken ortaya pek çok komplikasyon ve yan etki de çıkarmaktadır. Hastalar kanser semptomlarıyla baş ederken bir yandan da radyoterapi ve kemoterapiden kaynaklı olan kusma, anoreksiya, dispne, ağrı, kaşeksi,

bulantı, alopesia, tat değişiklikleri, mukozit, kemik iliği supresyonu, yorgunluk, dehidratasyon, kaşeksi, anksiyete ve depresyon gibi emosyonel ve fiziksel pek çok semptomla da mücadele etmek durumundadırlar (Stein vd., 2003, Fadiloğlu, 2003; Fillion vd., 2003; Graydon vd., 1995, Akdemir, 2003). Saç dökülmesi, anemi, kanama, ishal, kilo kaybı, konsantrasyon bozuklukları, kısırlık, kas ve sinir bozuklukları da sık gözlenen yan etkilerdendir. Bu tarz yan etkiler kanserli hastalarda tedavi önerilerine uyumu azaltmakta ve yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir (Stein vd., 2003).

Tüm bu komplikasyonlar bir araya geldiği zaman hastanın yaşam kalitesindeki düşüş tedaviye vereceği yanıtı da etkileyecektir. Bu yüzden her ne kadar kanser tedavisinde primer amaç hastalığı kontrol altına almak olsa da sağlık personelleri bu yan etkilerle mücadele ve hastanın yaşam kalitesini yükseltme adına tedavilerde bulunmaya özen gösterirler. Bazı durumlarda hastanın konuşmada yaşadığı zorluklar, kendini ifade etmekteki yetersizliği, sağlık personelinin zaman ayıramaması gibi etmenlerden dolayı yan etki yeterince değerlendirilememekte veya gözden kaçmaktadır (Youngblood vd., 1994). Değerlendirmenin sürekli yapılması ile bu semptomların etkileri uygulanacak tedaviler ile kontrol altına alınabilmektedir. (Fortner vd., 2003).

2.1.3.1. Oral mukozit

Oral mukozit kemoterapi ve radyoterapi gören hastalarda sıklıkla karşılaşılan inflamatuvar ve ülseratif komplikasyonlardan biridir. Görülme süresi kemoterapi için 5-7 gün arası iken radyoterapi gören hastalarda bu süre iki haftayı bulmaktadır. Her iki tedavi yönteminde klinik seyir ve tedavi yaklaşımı aynıdır (Joyston, 1992; Otmani, 2007; Scully ve Epstein, 1996).

Mukozal hücre yenileme döngüsü radyoterapi ve kemoterapi tarafından zarara uğratılmakta ve bunun sonucunda mukozit oluşmaktadır. Klinik olarak başlangıçta mukozada renk değişimi olarak gözlemlenir ve bunu takiben eritem, fibrin ve eksuda birikimi ile ülserasyon açığa çıkar (Scully and Epstein, 1996).

Oral mukozit gastrointestinal mukozitten bağımsız düşünülemez. Her iki mukozit tipi de kemoterapiden kaynaklı gelişebilmektedir. Gastrointestinal sistem boyunca oluşan

mukozit gastrointestinal mukozit olarak adlandırılmaktadır. Diagnozu ağrı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlara dayanmaktadır. Endoskopik tedavi tanıda optimal sistem olarak gözükrken bu işlem oldukça sancılı olacağından çoğunlukla ince bağırsağa erişim sağlanamamakta, kanama ve enfeksiyon riski artmaktadır. Buna karşılık sitrülin, sitokin ve intestinal yağ asitlerine bağlanan proteinler gibi bazı biyomarkörler geliştirilmiştir (Kuiken vd., 2017).

Oral mukozit vakalarında hastanın oral yoldan gıdayı vücuda alması problemlili iken, gastrointestinal mukozitli hastalarda taşıma ve emilimde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu da hastanın kilo kaybetmesi ve sepsis veya bakteriyemi geliştirme riskinin yükselmesi anlamına gelmektedir (Arends, 2018). Kemoterapinin yan etkisine karşı bu iki mukozit türü ile birlikte savaşılan durumlarda hastanın mukozitten kurtulması ve semptomların azaltılması gerekli iken bir diğeri taraftan beslenmesinin sağlanması da önem taşımaktadır.

Mikroorganizmaların invazyonu normal tükürük aktivitesi ve oral mukoza bariyerleri ile sağlanmaktadır (Brown vd., 2002). Fakat mukoza, yüksek mitotik aktivitesi, yani hızlı büyüme özelliğinden dolayı kemoterapi ajanları tarafından hedef alınmakta ve zarar görmektedir. 5-Fluorouracil, metotreksat gibi antimetabolitler, vinblastin gibi alkaloidler ve bleomisin, adriamisin ve daktinomisin gibi antiyotikler oral mukozit gelişimine sebep olan kemoterapötik ajanlar arasındadır (Brown vd., 2002; İlgenli vd., 2001).

Mukozitin görülmesinde kişiye bağlı risk faktörleri de önemlidir. Mukozit gelişiminde genetik faktörler, hastanın cinsiyeti ve yaşı, akut ya da kronik periodontal hastalıklar, kötü oral hijyen, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar, tükürük fonksiyonlarının bozulması, ilaca bağlı ağız kurluğu, sigara-alkol tüketimi, immün sistemin baskılanması gibi etmenler kişiye bağlı risk faktörlerindendir (Sonis, 1998; Parulekar vd., 1998; Scully vd., 2006)

Erişkinler ile kıyaslandığında çocuklarda epidermal büyüme faktör reseptörlerinin sayısının daha fazla olması oral mukozit geliştirme riskini de artırmaktadır (İlgenli vd.,

2001; Çubukçu vd., 2006). Oral mukozit pediatrik onkoloji hastalarında %90, radyoterapi tedavisi alan baş-boyun tümörlü hastalarda %80 ve kök hücre nakli olan hastalarda %75-100 sıklıkta görülmektedir (Yılmaz, 2007; Stone vd., 2005; Fayle ve Curzon, 1991; Sevinir, 2009). Yumuşak damak, ağız tabanı, dilin lateral ve ventral yüzeyleri, bukkal ve labial mukoza ağız içinde en çok etkilenen bölgelerdir (Kambek ve Akal, 2000; Stone vd., 2005; Fayle ve Curzon, 1991).

Kaşeksi, malnutrisyon, anoreksiya, dehidratasyon ve parenteral beslenmeye yol açabilen oral mukozit hem kronik hem de akut bazı semptomlarla ilişkilendirilmektedir (Rubenstein vd., 2004; Stone vd., 2005; Wohlschlaeger vd., 2004; Eilers ve Epstein, 2004). Mukozite bağlı olarak inflamasyon, ağız içi lezyonları, yutma ve konuşmada güçlükler ve inflamasyon ile karşılaşmaktadır. Hastalar tarafından bildirilen en sık yan etki ise mukozite bağlı ağrıdır (Rubenstein vd., 2004; Stone vd., 2005; Eilers ve Epstein, 2004).

Oral mukozit ve buna bağlı komplikasyonlar sebebiyle hastanın hastanede kalış süresi, hastane maliyeti, parenteral beslenme ve ağrı kontrolü için narkotik kullanımı artmaktadır (Rubenstein vd., 2004; Wohlschlaeger vd., 2004). %25-50 oranında ciddi septisemilerin oral odaklı olduğu bilinmektedir (Lalla vd., 2008). Mukozitin sebep olduğu total parenteral beslenme veya nazogastrik sonda kullanımı, damar yolu açılmasının gerekliliği ve opioid kullanım ihtimalinin artması da istenmeyen durumlar arasındadır (Peterson and Lalla 2004).

Öte yandan, komplikasyonlardan dolayı yaşam kalitesi düşen hastanın rahatlaması açısından kemoterapi ve radyoterapi uygulaması geciktirilmekte ya da doz azaltılmasına gidilmesi gerekmektedir. Bu da kanserin kontrol altına alınması açısından tedavi sonuçlarına uzun vadede olumsuz etki etmektedir (Wohlschlaeger vd., 2004). Oral mukozit sebebiyle enfeksiyonlar için zemin oluşmakta ve hem hastanın hem de ailenin yaşam kalitesi düşmektedir.

Oral Mukozit Değerlendirme Skalası (OMDS) tekrarlanabilir bir skorlama yöntemidir ve zamana göre duyarlı, oral mukozit ile ilişkili elementlerin tespitinde de başarılıdır

(Trotti vd., 2000). OMDS skorlamayı yaparken ülserin varlığı, boyutu ve psödomembrana göre hesaplama yapmaktadır (skor 0-3; 0=lezyon yok, 1=lezyon<1cm², 2= lezyon 1-3 cm² arası, 3= lezyon>3 cm²). Doku olarak alt ve üst dudak, sağ sol yanak, sağ sol ventral ve lateral dil, yumuşak damak ve sert damak alınmaktadır (Sonis vd., 1999).

Dünya Sağlık Örgütü'nün oral mukozit skalasına göre ise sıfır derece mukozit olmayan, birinci derece oral yaralanma ve eritem, ikinci derece oral eritem, ülser, katı yiyebilen hastalar, üçüncü seviye oral ülser ve yalnızca sıvı tüketebilen hastalar, dördüncü seviye ise oral beslenmesi mümkün olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır.

2.1.4. Kemoterapide Kullanılan Hayvan Modelleri

Kemoterapi kaynaklı mukozitin çeşitli ve kompleks klinik semptomları ve bu toksik komplikasyonun azaltılmasının önemi bu konuda kemoterapinin yan etkilerinin yönetilmesinde yeni yollar keşfedilmesi ve tedavi yollarının anlaşılması için hayvan modelleri geliştirilmesini kaçınılmaz kılmıştır. Tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi kemoterapi kaynaklı mukozit çalışmalarında da farklı disiplinler, kaynaklar ve tekniklerin bir araya getirilmesi ile koruyucu, diagnostik ve terapötik stratejiler geliştirilmektedir (Cohrs vd., 2015). Kemoterapi hastalarında gerçekleştirilecek klinik çalışmalar etik kısıtlamalar ve invaziv girişimlere bağlı risklerden dolayı çok sınırlı yapılabilmektedir. Yapısal, hücresel ve mekanistik seviyede yapılacak derinlemesine çalışmalar için birden fazla doku örneği ve biyopsi gerekmektedir. Bunun sonucu olarak kemoterapi kaynaklı mukozit ile ilgili bilimsel bilgi intestinal mukosit çalışmaları sayıca azken daha çok yetişkinlerdeki oral kavite çalışmalarından elde edilmiştir (Bowen vd., Keefe vd., 2000; Mougeot vd., 2011; Wymenga vd., 1997).

Hayvan modelleri kemoterapi kaynaklı mukozitte tümör geliştiren ya da kemoterapiden önce sağlıklı olan hayvanlarda bütün gastrointestinal kanal boyunca farklı genotipler, çevresel faktörler ve ilaç düzenlemelerinde doku örneklemelerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır. Kemoterapi kaynaklı mukozitte şimdiye kadar preklinik çalışmaların

çoğu yetişkin kemirgenlerle yapılmıştır (Bowen vd., 2011; Vanhoecke vd., 2015). Daha büyük hayvan modellerinde yapılacak çalışmalar klinik destekleyici tedavi (nutrisional ve mikrobiyotik) ve erken gastrointestinal kanal gelişimi çalışmalarında daha iyi sonuçlar verecektir. Öte yandan, büyük hayvan modelleri tümör geliştiren veya genetik olarak manipüle edilmiş model kullanımı açısından handikap yaratmaktadır.

Mukozitin prelinik çalışmalarında sıçan, hamster, sıçan ve tavşan gibi hayvan modelleri kullanılmıştır (Bowen vd., 2011). Kanseri tedavisi ile eşleşmesi için mukozit ya radyasyon ya da kemoterapötik ilaçlar ile tetiklenmiştir. Wolfgang Dorr sıçan radyasyon modelini (Dorr and Kummermehr, 1990), Stephen Sonis ise hamster radyasyon modelini geliştirmiştir (Hwang et al., 2005). Yıllar geçtikçe radyasyon modelleri yeniden tanımlanmış olup günümüzde radyasyon ya tek akut bir doz ya da birden fazla bölünmüş doz olarak uygulanmaktadır (Watkins vd., 2010). Buna ek olarak radyasyon modelleri kemoterapiyi de içine katacak şekilde evrilmiş ve kemoradyasyon tedavisine eşdeğer modeller ortaya çıkmıştır (Alvarez vd., 2003). Radyasyon ve kemoterapi modellerinin yanı sıra, kemoterapi kaynaklı mukozit modelleri de sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Kemoterapi kaynaklı mukozit alanında ilk hayvan modeli çalışması 1990 yılında yayınlanmış hamster modelinde periton içine tekrarlı olarak 5-FU enjekte edilmesi ve ülserasyonu tetiklemek için bukkal mukozaya mekanik yara açılması ile yapılmıştır (Sonis vd., 1990). Günümüzde mukoziti tetiklemek için en sık kullanılan kemoterapötikler 5-FU ve cisplatindir (Dorr vd., 2005).

Sonuç olarak hayvan modellerinin kemoterapi kaynaklı mukozit çalışmalarında bugüne kadar ortaya sunduğu geniş bilgi insanlarda potansiyel tedavilerin daha iyi anlaşılmasında yardımcı olmaktadır.

2.2 KEMOTERAPİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLARI HAFİFLETMEK İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR VE YÖNTEMLER

Kemoterapötik ajanın içeriği, uygulanan doz ve hastanın toleransı mukozitin şiddetini etkileyen faktörler arasındadır. Yüzeysel erozyon ve dejenerasyondan ağır ülserasyona kadar değişen semptomlarıyla mukozit ülseratif mukozitin sebep olduğu mikrobiyal

giriş ortamı da hesaba katıldığı zaman beraberinde hem lokal hem sistemik seviyede septisemi ve enfeksiyon sorunlarını öne çıkarabilir (Ataç, 2009; Stone vd., 2005; Sevinir, 2009). Tedavi sürecinde mukozit geliştiren hastada doz azaltılması ya da kemoterapinin geciktirilmesi seçenekler arasındadır. Ancak, onkolojik olarak bu istenmeyen bir durumdur. Bundan dolayı oral mukozit komplikasyonu önlenmesi gereken önemli bir konudur. Bu konuda uzun süredir pek çok araştırma yapılmasına rağmen hala mukozit tedavisi üzerine optimal bir yaklaşım sağlanamamıştır. Yeni tedavi seçeneklerinin bulunması mukozit histopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla daha olası olacaktır (Sevinir, 2009).

Ağız sağlığı değerlendirme formlarının kullanımı günlük ve haftalık periodlarla yapılan incelemelerde oral mukozitin değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu derecelendirmeye göre mukozit dört fazlı bir fonksiyon bozukluğudur. Başlangıç enflamatuvar/vasküler fazı (Evre I), epitelyal faz (Evre II), ülseratif/bakteriyolojik faz (Evre III) ve iyileşme fazı (Evre IV) olarak belirlenmiştir (Scully vd., 2004; Brown vd., 2002; Ilgenli vd., 2001).

Diş fırçalama, diş ipi kullanımı, sodyum bikarbonat, steril su ve serum fizyolojik ile ağız çalkalamak temel ağız bakımı bileşenlerindendir. Gargaranın tadını hasta açısından kabul edilebilir hale getirmek ve aynı zamanda tükürük pH'ını yükseltmek için sodyum bikarbonatın içine salin ilavesi yapılabilmektedir (Çubukçu, 2005). Öte yandan Amfoterisin B ve nistatin gibi antimikrobiyal ajanların da kullanılması tavsiye edilir (Fayle ve Curzon, 1991). Mukozitin önlenmesinde bahsedilen yöntemlerin direkt olarak tedavi ettiğine dair kanıta dayalı uygulama rehberlerinde yeterli kanıt bulunmasa da bu bileşenlerin önemi vurgulanmaktadır (Yılmaz, 2007; Rubenstein vd., 2004).

Kemoterapi ve radyoterapi gören çocuk hastalarda mukozitin tedavisi için yumuşak diyet, dental plak kontrolü gibi uygulamaların yanında bikarbonat, klorheksidin, vitamin E, novakain/gliserin, ranitidin içeren ağız bakımları uygulanmaktadır (Celkan, 2007). Benzidamine, sodyum bikarbonat ve klorheksidin ile ilgili yeterli kanıt yoktur, bu yüzden bu maddelerin gargarada kullanımı ile ilgili olası bir rehber de bulunmaktadır (Yılmaz, 2007). Granülosit makrofaj koloni stimulan faktörlü (rhGM-CSF) gargara

konusunda ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Klorheksidin içeren gargara uygulaması ile kıyaslandığında mukozit tedavisinde etkisi olmadığını belirten araştırmalar olduğu gibi (Dazzi vd., 2003; Peterson vd., 2009), mukozit evre ve süresini azalttığına yönelik araştırmalar da mevcuttur (Eren vd., 2007). Mukozit ve buna bağlı ağrıda azalma için düşük dozda (830 nm) GaAIAs diode laser uygulaması önerilmektedir (Cauwels ve Martens, 2011). Benzydamine, lignocaine, diphenhydromine ve dyclonine gibi bazı anestetik ajanlar da mukozitte ağrının baskılanması için kullanılabilmektedir (Çakur vd., 2006).

Erişkinlerde rahatlıkla kullanılabilen hidrojen peroksitli ve iyotlu gargaraların çocuklarda mukozite karşı kullanılması sakıncalıdır. Bir mukoza örtücüsü olan amifostin mukozitte tat alma ve ağız kuruma gibi bozukluklara karşı etkilidir. Beslenmede kolaylık ve ağrı kontrolünü mukoza üzerinde oluşturduğu film tabakası ile sağlamaktadır (Çubukçu vd., 2006; Buntzel vd., 2002). Zerdeçal, papatya suyu, rezene, adaçayı ve tormentillin gibi antienflamatuar ajanların oral mukozitte etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (Celkan, 2007, İlgenli vd., 2001; Sevinir, 2009; Kostler vd., 2001).

Kemoterapiye bağlı mukozitte infüzyon bitiminden üç hafta sonra, radyoterapiye bağlı mukozitte ise tedavinin ardından iki hafta sonra klinik ve semptomatik mukozit iyileşmesi gözlemlenmeye başlar (Kılınç, 2012).

Maalesef mukozit hem kemoterapi hem de radyoterapi alan hastalarda kaçınılmaz bir sonudur. Fakat önlenmesi ve tedavisi için bahsedildiği üzere pek çok yöntem kullanılmaktadır. Sık sade su ya da salin, bikarbonatlı su ile yapılan gargaranın olduğu iyi bir ağız hijyen politikası yadsınamayacak bir fayda sağlayacaktır. Önerilen çok sayıda ajana karşın çocuk hastalarda mukozitin önlenmesindeki etkileri üzerine güçlü bilimsel kanıtlarla bu ajanlar desteklenememiştir. Tedavide onkoloji merkezleri kendi deneyimleri doğrultusunda farklı protokolleri kullanmakta ve denemektedirler (Kılınç, 2012).

2.2.1. Bitkisel İlaçlar

Bitkiler doğal tedaviler ve alternatif tıp alanlarında antimikrobiyal aktivitelerinin vermiş olduğu özellikler ile temel oluşturmaktadırlar (Yiğit ve Yiğit, 2008). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre geleneksel bitkisel tıptan %80’lik bir oran ile insanlar birinci basamak sağlık hizmeti olarak faydalanmaktadır (Vahid-Dastjerdi vd., 2014; Kumar vd., 2013). Periodontal problemler ve diş çürükleri önlenabilir rahatsızlıklardan olmasına rağmen yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Palombo, 2011). Bitkisel ürünler alternatif tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak diş hekimliği için de kullanılabilir ürünler arasına girmiştir (Nimma vd., 2017).

Kanser tedavisi alan hastalarda mukozitin önlenmesi için doğal veya bitkisel çözümlerin arasında aloe vera, papatya, bal, kefir, karadut şurubu gibi ürünler kullanılabilir. Antienflamatuvar özelliklerinden dolayı aloe veranın ciddi mukozitin önlenmesinde faydalı olduğuna dair zayıf da olsa kanıtlar bulunmaktadır (Puataweepong vd., 2009). Balın yara iyileşmesine etkisi bulunduğu bilinmektedir. Mukozit için de bal ile yapılan çalışmalarda önleme konusunda yararlı olduğuna dair kanıtlar vardır (Worthington vd., 2011), bir diğer çalışmada ise mukozitin şiddetinde azalma sağladığı gözlemlenmiştir (Khanal vd., 2010). Arı sütü ve propolis ile ilgili de destekleyici ve tamamlayıcı ürün olarak kullanılması önerilmektedir, fakat bu konuda yeterli kanıt literatüre sunulmamıştır (Benderli ve Deniz 2011, Benderli vd., 2014).

Kanser hastalarının son yıllarda yöneldiği bitkisel çözümlerden biri olan papatyanın antibakteriyel ve antiseptik etkileri bilinmektedir. Metotreksat ile tedavi gören hastalardaki mukozitin tedavisinde papatya suyunun etkisi gösterilmişken (Mazokopakis vd., 2005), bir başka çalışmada ise önleyici etkisinin olmadığı saptanmıştır (Fidler vd., 1996).

Ilıman iklim kuşağında yetiştirmeye uygun olan ve meyvemsi üzüksü meyveler grubunda yer alan yaban mersini antioksidant kapasitesi, antosiyanin oranının yüksekliği ve içerdiği diğer fenolik bileşiklerden dolayı taze meyve ve sebzeler içerisinde önem arz etmektedir. (Prior vd., 1998). İçeriğinde antioksidant aktiviteye katkıda bulunan

kuersetin, kamferol, klorogenik asit, prosiyanidin, mirisetin, epikateşin, kateşin ve resveratrol gibi fenolikler ve C vitamini açısından kıymetli bir kaynaktır (Giovanelli ve Buratti, 2009). İçeriğindeki bileşenleri ile mukozit tedavisinde kullanılması için ümitvar bir bitki olsa da henüz literatürde bu konuda yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır.

2.2.2. *Eugenia jambolana*

Hindistan yerli ağacı olan Java eriği (*Eugenia jambolana*) özellikle Asya alt kıtasında ve Güney Amerika, Madagaskar gibi tropikal bölgelerde yetişmektedir. Olgunlaştığı zaman siyah-mor arası meyve vermektedir. Java eriğinin içeriği antosiyanin, delfinidin, petunidin ve malvidin-diglukositler yönünden zengindir (Veigas vd., 2007; Sharma vd., 2008). Hem posası hem de çekirdeğinden alınan ekstrakt uzun yıllardır medikal amaçla kullanılmaktadır. Son yıllarda antosiyanin yönünden zengin bitkilerin antikanser özelliklerine dair kanıtlar güçlense de Java eriği ile ilgili yeterince bilgi bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Java eriği kanserin hem önlenmesi hem de tedavi edilmesinde etkisi olan antineoplastik (Barh ve Viswanathan, 2008; Li vd., 2009), radyoprotektif (Jagetia ve Baliga 2002), ve kemopreventif (Parmar vd., 2010) özelliklere sahiptir. İçeriğinde bulunan flavonoid, antosiyanin ve terpen gibi fitokimyasallar sayesinde çok sayıda farmakolojik etkiyi bünyesinde barındırmaktadır (Sagrawat vd., 2006).

Barth ve Viswanathan (2008) Java eriği ekstraktının *in vitro* kültüre alınmış HPV18-pozitif ve HPV16-pozitif insan servikal kanser hücrelerinde sitotoksik etkisi olduğunu göstermiştir. Bir diğer çalışmada ise Java eriği ekstraktının östrojen bağımlı (MCF-7aro) ve östrojen bağımsız (MDA-MB) meme kanseri hücrelerinde hem hücre çoğalmasını baskılayıcı hem de apoptozu tetikleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların ışığında Java eriğinin kanser tedavisinde kullanımı üzerine düşülmesi gereken bir konu haline gelmiştir.

Bir diğer çalışmada ise Java eriğinin bileşenlerinden olan ellagitannin ve onun kolonik metaboliti olan urolithin A'nın kolon kanserinde önemli rolü olan Wnt sinyalini inhibe

ettiği gösterilmiştir (Sharma vd., 2010). Ayrıca hayvan deneyleri de göstermektedir ki urolithin A sıçanlarda kolonik mukozadaki iNOS, COX-2, PGE sentaz ve PGE2 gibi inflamatuvar biyomarkörlerin ekspresyonunu düşürmüştür (Larrosa vd., 2006). Anti inflamatuvar özellikleriyle mukozada inflamasyonu düşüren Java eriği bu özelliği baz alındığında hem natürel olması hem de antikarsinojenik etkisi sebebiyle oral mukozit tedavisinde kullanılmak için önemli bir aday olarak öne çıkmaktadır.

2.2.3. *Morus nigra*

Literatürde gösterilen bir başka araştırmada önleyici mukozit tedavisi olarak kekik, adaçayı ve nane bitkilerinden faydalanılmıştır. Bu araştırma göstermektedir ki temel ağız bakımına ek olarak verilen kekik, adaçayı ve nane yağ altı suyu ile gerçekleştirilen bakım oral mukozitin önlenmesinde oldukça etkilidir (Mutluay vd., 2016). Bir diğer tamamlayıcı tedavi yaklaşımı ise karadut bitkisi ile yapılmaktadır. Karadut şurubunun oral mukoziti önlemedeki etkisinin incelendiği bir araştırmada ağız kuruluğunu ve ağız içi ağrıyı önlemede kullanılabileceği gözlemlenmiştir (Çubukçu ve Çınar, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın *Eugenia jambolana* ile ilgili parametreleri Altınbaş Üniversitesi ve International Islamic University Malaysia arasında ikili işbirliği çerçevesinde yürütülmüştür. Bu araştırma, Altınbaş Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi ve Eczacılık Fakültesi'nin ortak çalışması olup, Malezya'da yetişen *Eugenia jambolana*'dan hazırlanan ve Malezya'da bu çalışma için üretilen jel, Türkiye'de deneysel mukozit modelinde hayvanlarda denenmiştir. Jel Malezya'da Dr Susi Sukmasari yürütücülüğünde Abd. Almonem Doolanea, Omar Abdul Jabbar, Farah Natashah Mohd ve Pram Kumar A/L Subramaniam tarafından çeşitli konsantrasyonlarda *Eugenia jambolana* bitkisinden hazırlanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız *Morus nigra* (karadut şurubu(Hünnap)) eczaneden temin edilmiştir.

3.1. DENEY HAYVANLARI VE 5-FU UYGULAMASI

40 adet Sprague Dawley erişkin sıçan 3 gün karantinaya alınıp 8 farklı gruba ayrılmıştır. Çalışmada 6 aylık erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deneye başlanmadan önce hayvanların bazal ağırlıkları alınmıştır. Hayvanlara toplamda 2 kez intraperitoneal olarak 1. gün 60 mg/kg/gün, 5.gün 150 mg/kg/gün olmak üzere 5-FU verilmiştir. İlaç serum fizyolojik içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlara ise aynı süre ve dozda sadece serum fizyolojik uygulaması yapılmıştır.

Araştırmanın 5. günü steril bir insülin iğnesi yardımıyla sıçanların sağ yanak mukazası aynı kişi tarafından dışa doğru döndürülerek yanak boyunca doğrusal bir hareketle ve bunu takiben dil altı da çizilerek %20'lik asetik asit (15 ul) uygulanmıştır. Bu modelde oral mukozitin enjeksiyondan sonra 4.günü oluşması (deneyin 9. günü) öngörülmüş ve oluşan ülserasyon skorlanmıştır.

1., 5., 9., 11. ve 13. Günlerde Hayvanların ağırlığı kaydedilip, ağız mukozasındaki değişiklikler Parkins vd (1983) göre skorlanmıştır.

Kullanılan skorlama aşağıda belirtilmiştir.

Skor 0 : Normal;

Skor 0,5 : Hafif pembe;

Skor 1 : Hafif kırmızı;
Skor 2 : Koyu kırmızı;
Skor 3 : Odaklaşma;
Skor 4 : Eksuda artışı ve dudağa kısmen taşan kabuklanma;
Skor 5 : Aşırı eksuda artışı ve dudağın çoğuna taşan kabuklanma
Skorlama iki farklı değerlendirici tarafından yapılmıştır.

1.grup (Kemoterapi+asetik asit): Deneyin 1., günü sıçanlar azot protoksit gazı veya isoflurane ile anestezi sağlandıktan sonra intraperitoneal 5-FU injeksiyonu (60 mg/kg) yapılacaktır. 5. gün sıçanlara sonra sağ yanak mukazası aynı kişi tarafından dışa doğru döndürülerek yanak boyunca doğrusal bir hareketle steril bir insülin iğnesi yardımıyla çizilerek %20'lik asetik asit (15 ul) uygulanmıştır. Oral mukozitin skorlaması deneyin 5.9, 11, 13. günlerinde toplam 4 kez yapılmıştır. 13. gün kan örnekleri alınıp, sakrifiye edilip doku örnekleri alınmıştır. Hayvanların ağırlığı 2 günde bir ölçülmüş ve ağız mukozası incelenip skorlanmıştır. Denek sayısı 2 sıçandır.

2.Grup (%3 EJ jel): Mukozit oluşuktan sonra 1. Gruba ek olarak deneyin 9., 11.ve 13. Günü %3 EJ jel topikal olarak uygulanmıştır. Denek sayısı 6 sıçandır.

3. Grup (%3 EJ Jel-Profilaktik): Mukozit oluşmadan önce 1. Gruba ek olarak deneyin 1., 5., 9., 10., 11. ve 13.günü %3 EJ jel topikal olarak uygulanmıştır. Denek sayısı 6 sıçandır.

4.Grup (%5 EJ jel): Mukozit oluşuktan sonra 1.gruba ek olarak deneyin 9., 11. ve 13. günü %5 EJ jel topikal olarak uygulanmıştır. Denek sayısı 6 sıçandır.

5.Grup (%5 EJ Jel-Profilaktik): Mukozit oluşmadan önce 1.gruba ek olarak deneyin 1., 5., 9., 10., 11. ve 13. günü %5 EJ jel topikal olarak uygulanmıştır. Denek sayısı 6 sıçandır.

6.Grup (*Morus nigra*): Mukozit oluştuktan sonra 1.gruba ek olarak 9., 11., ve 13. günü *Morus nigra* (karadut şurubu (Hünnap)) topikal olarak uygulanmıştır. Denek sayısı 6 sıçan olarak planlanmıştır.

7.Grup (Kontrol grubu): Araştırmanın 5. günü steril bir insülin iğnesi yardımıyla sıçanların sağ yanak mukazası aynı kişi tarafından dışa doğru döndürülerek yanak boyunca doğrusal bir hareketle ve bunu takiben dil altı da çizilerek %20'lik asetik asit (15 ul) uygulanmıştır., 5., 9, 11 ve 13 günlerinde toplam 4 kez yapılmış ve sıçanlar 13.günde sakrifiye edilmiştir. Denek sayısı 2 sıçandır.

Deneyin 13.günü sonunda anestezi altında kalpten kan alınıp sakrifiye edilip, yanaktan da doku örneği alınmıştır. Parafin bloklar hazırlanıp 5 µm'lik kesitler alınıp hemotoksilen eosin boyama ile inflamasyon değerlendirilmiştir. Kan örneklerinde üre, glukoz, ALT, AST ve LDH; doku örneklerinde ise KAT, SOD ve MDA seviyelerine bakılmıştır.

3.2. SERUMDA BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Dekapitasyon öncesi kalpten alınan kan örnekleri, içerisinde antikoagülan madde bulunmayan kuru vakumlu tüplere alındı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm' de 15 dakika boyunca santrifüj edildi ve ayrılan serum örnekleri çalışma yapılncaya kadar -20°C' de saklandı.

3.2.1. Serum Glukoz Konsantrasyonunun Ölçülmesi

-20 C° sıcaklıktan alınan serum örnekleri oda sıcaklığında çözünene kadar bekletildi. Serum glukoz konsantrasyonu tayini için ticari kit (Biolab, Glucosa, GOD-PAP) kullanılarak spektrofotometre (BioTek) değerleri okundu. Hazırlanan tüpler vorteks ile karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi ve bekletilmiş karışım 550 nm'de ölçüm alındı (Tablo 3.2.1.1.)

Tablo 3.2.1.1. Serum glukoz konsantrasyonu ölçüm tablosu

	Örnek	Standart	Kör
Reaktif	1 mL	1 mL	1 mL
Örnek	10 µL	-	-
Standart	-	10 µL	-
Distile su	-	-	10 µL

Serum glukoz konsantrasyonu $[\text{Absorbans (örnek)}/\text{Absorbans (standard)}] \times \text{Standard konsantrasyon (100 mg/dL)}$ formülü ile hesaplandı ve sonuçlar mg/dL olarak verildi.

3.2.2. Serum Üre Konsantrasyonunun Ölçülmesi

Serum üre konsantrasyonu ticari kit (Biolabo, Urea Colorimetric Method) kullanılarak spektrofotometre yardımıyla belirlendi. Aşağıdaki tabloda hazırlanan tüpler vorteks ile karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 4 dakika bekletildi (Tablo 3.2.2.2).

Tablo 3.2.2.2. Serum üre konsantrasyonu ölçüm tablosu

	Örnek	Standart	Kör
Reaktif (1)	1 mL	1 mL	1 mL
Örnek	10 µL	-	-
Standart	-	10 µL	-
Distile su	-	-	10 µL

Bekleme süresinin sonunda tüplere kit içerisinde bulunan ve taze olarak hazırlanan reaktif (2) 1 ml olarak eklendi ve karışım vortekslendi. Oda sıcaklığında 8 dakika bekledikten sonra tüpler 600 nm’de spektrofotometrik ölçümü alındı.

Serum üre konsantrasyonunun hesaplanması için $[\text{Absorbans (örnek)}/\text{Absorbans (standard)}] \times \text{Standard konsantrasyon (40 mg/dL)}$ formülü kullanıldı ve sonuçlar mg/dL olarak verildi.

3.2.3. Serum ALT ve AST Konsantrasyonlarının Ölçülmesi

Ticari Rat ALT ELISA Kit ve Rat AST ELISA Kit (YL Biotech) kullanılarak AST ve ALT konsantrasyonları ölçüldü. Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerin ardından oluşturulan standard grafikler kullanılarak ölçülen sonuçlar U/L olarak verildi.

3.3. YANAK, BÖBREK VE KARACİĞER DOKUSUNDA BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Dekapitasyondan hemen sonra çıkarılan dokular, PBS tamponu (137 mM NaCl, 2,7mM KCl, 10mM Na₂HPO₄, 1,8 mM KH₂PO₄) ile yıkanarak tartıldı ve ependorf tüplere konularak -80° C' de ölçümler yapılana kadar saklandı. Biyokimyasal ölçümler yapılacağı gün -80'den çıkarılan dokular soğuk 150 mM KCl çözeltisiyle homojenize edilerek %10'luk doku homojenatı hazırlandı.

3.3.1. Doku Malendialdehid (MDA) Seviyelerinin Ölçülmesi

Lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA analizi için Okawa ve ark. (1978) geliştirdikleri protokol kullanıldı. Lipid peroksidasyonun yıkım ürünlerinden olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe kompleksin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümü alınmıştır. Bunun için %8,1'lik sodyum dodesil sülfat (SDS), %20 asetik asit, % 0,8 TBA 2 mmol/L tetraetoksipropan çözeltileri reaktif olarak kullanılmıştır.

Hazırlanan çözelti belirtilen tablodaki tüplere eklendikten sonra vortekslendi (Tablo 3.3.1.1). Tüpler kaynar suda 1 saat bekletildikten sonra akan musluk suyu altında soğutuldu ve 500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Pembe renkli süpernatantların absorbansları 532 nm'de okundu ve 1.1',3,3' tetraetoksipropanla hazırlanan standart grafiğinden yararlanılarak nmol/gr doku cinsinden MDA düzeyleri ölçüldü.

Tablo3.3.1.1. MDA analiz tablosu

	Numune	Kör
Homojenat	100 µl	-----
% 8,1 SDS	200 µl	200 µl
% 20'lik asetik asit	1500 µl	1500 µl
% 0,8'lik TBA	1500 µl	1500 µl
Distile su	700	800 µl

3.3.2.Doku Glutasyon (GSH) Seviyelerinin Ölçülmesi

Hücre, doku ve organ sistemlerinin bütünlüklerinin hem yapısal hem fonksiyonel olarak korunmasında görev alan GSH ölçümü yapılmıştır. Beutler vd., (1963) geliştirdikleri metod testis dokularında GSH analizi için uygundur. Bu çalışmada da bu protokol kullanılmıştır.

Analiz tüpünde bulunan GSH 5,5'-ditiyobis 2- nitrobenzoik asit (DTNB) ile reaksiyona girerek sarımsı renk verir ve bu rengin 410 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümünün alınması ile protokol çalışmaktadır. Doku homojenatları 5000 rpm'de +4 derecede 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanta %10'luk TCA çözeltisi ilave edildi ve tekrar +4 C° sıcaklıkta, 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi, bu sayede de proteinlerin çökmesi sağlandı. Açık renkli süpernatant numuneleri GSH analizinde kullanılmıştır. %10'luk triklor asetik asit, %1'lik trisodyum sitrat, %0,4'lük 5,5'-DTNB ve 0.3 molar disodyum hidrojen fosfat reaktifleri kullanılmıştır.

Deney tüpleri aşağıdaki tabloya göre hazırlanmış ve vortekslenmiştir (Tablo 3.3.2.1.). Oda sıcaklığında 5 dakika bekletilen numunelerin 401 nm'de spektrofotometrik ölçümü alındı. Glutasyon standart grafiğinden yararlanılarak µmol/gr cinsinden GSH düzeyleri bulundu.

Tablo 3.3.2.1. GSH analiz tablosu

	Numune	Kör
%10'luk Homojenat	500µl	-----
Na ₂ HPO ₄ (0,3M)	4 ml	4 ml
DTNB	500 µl	500 µl
Distile su	-----	500 µl

3.3.3.Doku Miyeloperoksidaz (MPO), Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (KAT) ve Nitrik Oksit (NO) Seviyelerinin Analizi

Sırasıyla Rat MPO ELISA Kit (YL Biotech), Rat SOD ELISA Kit (ElabScience), Rat Catalase ELISA Kit (YL Biotech) ve Total Nitric Oxide ELISA Kit (Thermofischer) ticari kitleri MPO, SOD, KAT ve NO analizi için kullanılmıştır. Kit prosedürlerine uygun olarak yapılan işlemlerin ardından oluşturulan standard grafikler örneklerdeki MPO, SOD, KAT ve NO konsantrasyonlarının ölçülmesinde kullanılmıştır. Sonuçlar MPO için ng/mL, SOD için ng/mL, KAT için ng/mL, NO için uM olarak verilmiştir.

3.3.4. Doku Sitokin Düzeylerinin Analizi

Yanak, böbrek ve karaciğer dokularında IL-6, IL-10 ve IL-1 β seviyelerinin ölçümü için ticari kit olan Rat IL-6 ELISA Kit, Rat IL-10 ELISA Kit ve Rat IL-1 β ELISA kit (YL Biotech) kullanılarak gerçekleştirildi. Sitokin konsantrasyonunun belirlenmesi için kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerin ardından oluşturulan standard grafikler kullanılmıştır. Sonuçlar ng/mL cinsinden verilmiştir.

Analizler SPSS 11 (statistical Package for Social Sciences) kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar %95lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki fark ANOVA testi yapılarak belirlenmiştir.

3.4. Onay ve İzin Belgeleri

TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, çalışmayı 26.06.2019 tarihli ve 2019/99 sayılı yazısıyla onaylamıştır. (Ek 1)



4.

BULGULAR

4.1. SERUM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aşağıdaki tablolarda verilen sonuçlar belirtilen gruplara göre yapılmıştır. Bu gruplar; 1G: Kemoterapi+ AA grubu, 2G: Kemoterapi+ %3 EJ jel grubu, 3G: Kemoterapi+ Profilaktik %3 EJ jel grubu, 4G: Kemoterapi+ %5 EJ jel grubu, 5G: Kemoterapi+ Profilaktik %5 EJ jel grubu, 6G: Karadut şurubu tedavi grubu, 7G: AA Kontrol Grubu olarak düzenlenmiştir.

7 grup için ALT, AST, Üre, Glukoz değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları tablo halinde belirtilmiştir (Tablo 4.1.)

Tablo.4.1.1. 7 Grup sıçanda, ALT, AST, Üre ve Glukoz Sonuçları

Biyokimya asal parametre ler	1. Grup pozitif kontrol	2. Grup (%3 EJ jel)	3. Grup profilaktik (%3 EJ jel)	4. Grup (%5 EJ jel)	5. Grup profilaktik (%5 EJ jel)	6. Grup (<i>Morus nigra</i>)	7. Grup negatif kontrol	P Değeri
ALT	13,1±1,03	14,07±0,66	14,07±0,79	14,51±1,55	13,40±0,48	14,18±0,93	14,87±1,41	0,37
AST	27,57±3,39	16,12±3,32	11,84±1,51	14,41±3,46	18,04±2,94	14,75±1,75	21,74±0,86	<0,05*
ÜRE	73,43±6,11	45,84±9,47	46,27±5,80	56,79±2,91	60,57±4,96	61,57±6,68	40,17±4,51	<0,05*
GLUKOZ	127,33±6,25	211,90±1,73	210,78±31,19	192,75±7,04	232,97±1,89	142,26±30,67	150,76±7,15	<0,05*

* p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.1.2.Doku MDA, GSH, SOD, katalaz ve MPO (Antioksidan) Enzim Seviye Sonuçları

	1. Grup pozitif kontrol	2. Grup (%3 EJ jel)	3. Grup profilaktik (%3 EJ jel)	4. Grup (%5 EJ jel)	5. Grup profilaktik (%5 EJ jel)	6. Grup (<i>Morus nigra</i>)	7. Grup negatif kontrol	P Değer i
MDA								
Yanak	66,67	37,18± 6,89	5,39±5,39	43,85	46,54±4,90	43,59	32,56 0,05	0,05
Karaciğer	46,79	36,92± 4,84	40,34±5,96	39,57±6,88	40,77±2,90	45,98±7,48	32,81±2,92	0,02
Böbrek	54,36	45,90± 4,05	42,71±4,34	44,36±1,85	49,49±0,36	48,25±2,86	40,77	<0,05 *
GSH								
Yanak	15,36	12,77± 0,89	25,47±1,63	24,41	27,41±3,31	38,53	32,4	<0,05 *
Karaciğer	39,82	37,83± 2,39	40,47±3,59	41,50±2,93	41,09±1,19	46,72±4,82	53,5	0,05*
Böbrek	34,56	41,69± 2,49	43,33±2,30	42,20±3,33	50,54±1,67	48,30±2,43	50,76	<0,00 5*
SOD								
Yanak	1,04	1,29±0, 03	1,59±0,12	2,86±0,70	2,73	2,59±0,15	2,24	<0,05 *
Böbrek	5,73	5,06±0, 32	11,16±0,45	10,54±0,66	10,42±0,83	10,46±0,92	9,87	<0,05 *
Karaciğer	5,15	6,53±0, 85	7,06±0,70	7,23±1,65	5,04±1,13	6,35±1,45	7,89±0,27	0,18
Katalaz								
Yanak	1,26	27,37± 5,72	38,42±1,95	67,64±1,54	94,55	85,38±6,29	91,87	<0,05 *
Böbrek	3,58	79,68± 2,79	109,81±2,0 1	110,16±2,0 1	112,18±1,1 9	109,85±1,4 8	112,05	<0,05 *
Karaciğer	5,49	89,35± 1,68	95,36±2,80	103,61±1,7 9	98,05±1,79	99,32±1,58	100,29±3,9 5	<0,05 *
MPO								
Yanak	11,63	7,87	8,09±0,58	8,38±0,53	8,14	8,59±1,03	8,34	0,15

Böbrek	7,65	7,41±0,25	7,47±0,34	7,48±0,37	10,24±0,04	7,50±0,13	7,46±0,48	<0,05*
Karaciğer	11,44	9,53±1,46	8,26±1,25	8,03±0,68	7,68±0,27	8,82±1,33	7,33±0,03	0,13
NO Yanak	113,07	43,55±2,83	44,70±0,80	50,34±3,77	54,34	66,72 ±29,50	62,59	0,189
Böbrek	102,41	91,59±12,75	102,83±13,71	106,63±4,81	82,24	109,36±20,22	87,23	0,25
Karaciğer	77,11	77,68±11,50	93,54±14,91	106,50 ±5,48	173,93±35,79	177,48±31,61	92,09 ±0,28	1,09

* p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Böbrek, yanak ve karaciğer dokusu için doku MDA ve antioksidan enzim sonuçları sıçanlarda yapılan analizler sonucunda gösterilmiştir (Tablo 4.1.2)

4.2.DOKU SİTOKİN SEVİYESİ SONUÇLARI

Tablo 4.2.1. Doku IL-6, IL-10 ve IL-1 β konsantrasyon sonuçları

	1.Grup pozitif kontrol	2. Grup (%3 EJ jel)	3. Grup profilaktik (%3 EJ jel)	4. Grup (%5 EJ jel)	5. Grup profilaktik (%5 EJ jel)	6. Grup (<i>Morus nigra</i>)	7. Grup negatif kontrol	P değeri
IL-6 Yanak	2,63	1,77±0,16	1,76±0,05	1,76±0,15	1,77	1,90±0,14	1,66	<0,05*
Böbrek	3,88	2,77±0,20	2,29±0,16	2,30±0,02	2,93±0,03	2,96±0,34	2,34	<0,05
Karaciğer	2,54	2,37±0,09	2,54±0,12	2,38±0,20	2,15±0,18	2,25±0,42	2,33±0,12	0,55
IL-10 Yanak	49,78	36,59±0,89	40,02±6,75	38,00±0,66	39,81	42,73±1,5	35,73	0,29
Böbrek	46,83	44,15±6,67	45,77±3,00	45,33±4,12	43,97±0,07	38,05±6,92	20,18	<0,05*
Karaciğer	47,78	37,33±3,61	40,55±5,95	35,08±4,76	43,75±4,36	40,89±6,20	45,33±5,09	0,31
IL-1β Yanak	1019,97	685,95±26,17	706,81±88,29	662,75±51,52	522,32	370,35±106,52	357,81	<0,05*
Karaciğer	2079,89	1173,90±121,61	1756,58±185,15	2039,94±22,73	1973,84±67,72	2116,42±46,33	999,99	<0,05*
Böbrek	2050,52	2139,53 ± 20,25	2171,72± 35,07	2205,43 ±48,48	2143,35± 3,32	1918,22 ±331,63	2093,99	0,27

Doku sitokin seviyesi ile ilgili elde edilmiş sonuçlar sıçanlarda yapılan analizlerle birlikte verilmiştir (Tablo 4.2.1.)

4.3. ORAL MUKOZİT SKORLAMA

5 ve 13. Günler arası sıçanlarda yanak ve dil altı bölgesinde mukozit skorlamaları yapılmıştır. Lezyonlarla birlikte sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.3.1.)
11.gün 1. Grup 2. Hayvanda idrar yolu enfeksiyonu, 7.grup 2.hayvanda kanlı idrar, 7.grup 6.hayvanda ise çene altında yara tespit edilmiştir.

Tablo 4.3.1. Oral Mukozit Skorlama Sonuçları

		1. Grup Kontrol		2. Grup (%3 Ej jel)		3. Grup (%3 Ej jel) prof		4. Grup(%5 Ej jel)		5. Grup(%5 Ej jel) prof		6. Grup Morus Nigra		7. Grup Kontrol İzotonik	
		Yanak	Dil Altı	Yanak	Dil Altı	Yanak	Dil Altı	Yanak	Dil Altı	Yanak	Dil Altı	Yanak	Dil Altı	Yanak	Dil Altı
5. Gün 16.07.2019	1	0,5	0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0	0
	2	1	0	2	1	0	0	0,5	0	0,5	0	0	0,5	0	0
	3			0,5	0	0	0,5			0,5	0	0,5	0		
	4			0,5	0	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0,5		
	5			0,5	0	0	0	0,5	0	0	0,5	0	0		
	6			0,5	0,5	0,5	0	0	0	1	0,5	0	0,5		
9. Gün 20.07.2019	1	*3-4 DY	2	4 DY	3	4 DY	2-3	2	1	3	3-4	3-4 DY	3	0	0
	2	4-5 B+T	3	4-5 T+B	4	4 T+N+L	3	2	2	3-4 G+B	2 DY	4-5 G+T	4 yanak şiş	0	0
	3			5T	3-4	4 DY	3			4 G	2 DY	2	2		
	4			3-4 DY	2	1-2	2	3-4 DY+G	2-3	19.07.2019 Ex		4 DY	3		
	5			4 DY	2-3	3	1	3 G	2	5 G+B	3 D + N	3-4 DY	3		
	6			3	2	4-5 N	3	3-4 DY	2	3	3-4	4 DY	3		
11. Gün 22.07.2019	1	3-4 DY+ T Burunda kanama	2	3 DY	3	4 DY	2	2N+L	2	3 B+N	3	3 DY	3	0,5	0 Dil Çok Şiş
	2	4-5 B	2	4T	4	4B+T	3	3B+N+L	2	4 N+G+L+B	3 DY	5T+G+L+B Yanak Şiş	2	0	0
	3			4T	3	4B+T	3			4 N+G+L+B	2	3	3		
	4			3 DY Dil altı Şişmiş	2	4B+T+DY	3	4 N+G+L+B	3			4 B+DY	3		
	5			4 DY	3-4	2	1	3-4N+G+L	3	4 G+B	3 Dudak Burun	3 DY	2		
	6			3	2	4B	2	3 DY+B+L+N	2			4 T Dudak Altı Şiş	3		
13. Gün 23.07.2019	1	EX		0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	2	4 B+N+L+G+T	3	0	0	2	0					2 G	1	0	0
	3			EX		0	0	3B+N+L	2			2 B	0		
	4			0	0	0 T	0					2	1		
	5			EX		0	0	4T+B	3	0 G	0	2 B	0		
	6			0	0	1 G+T	0					0	0		

(*D, Dudak Lezyonu; *DY, Dudak Lezyonu Yok; *B, Beyaz Lezyon, *N, Burun Lezyonu; *L, Burun Yanı Lezyonu; *T, Dudak Altı Tüy Dökülmesi; *G, Göz)

4.4 HAYVAN AĞIRLIK TAKİBİ ve MORTALİTE

Tablo 4.4.1 Hayvan Ağırlık Takibi

Gün	1. Grup pozitif kontrol	2. Grup (%3 EJ jel)	3. Grup profilaktik (%3 EJ jel)	4. Grup (%5 EJ jel)	5. Grup profilaktik (%5 EJ jel)	6. Grup (Morus nigra)	7. Grup negatif kontrol
1. Gün	462	477,6	434,2	413,8	422,6	450,3	476,5
3. Gün	450	472,5	439,5	431 *	415,2	441	478,5
5. Gün	459	471	422,3	434	412,5	441	483
7. Gün	440	462	410,6	414,8	398	425,6	476,5
9. Gün	417,5	445,1	399,2	396,4	369,4	411,2	477,5
11. Gün	406,5	442,5	395	384	348,3	398,3	479
13. Gün	381	454,5	389,8	344,3	381,5	386	476,5
Ağırlık Farkı (1-13. Gün arası)	81	23,1	44,4	69,5	41,1	64,3	0

Deney hayvan modelindeki 1-13 günler arasındaki ağırlık takibi verilmiştir (Tablo 4.4.1.). Diğer tabloda ise grupların mortalite oranları 3. Gün itibariyle ikişer gün ara ile alınan sonuçlarla sonuçlara eklenmiştir (Tablo 4.4.2.).

Tablo 4.4.2. Mortalite Oranları

Gün	1. Grup pozitif kontrol (2 sıçan)	2. Grup (%3 EJ jel) (6 sıçan)	3. Grup profilaktik (%3 EJ jel) (6 sıçan)	4. Grup (%5 EJ jel) (6 sıçan)	5. Grup profilaktik (%5 EJ jel) (6 sıçan)	6. Grup (Morus nigra) (6 sıçan)	7. Grup negatif kontrol (2 sıçan)
3. Gün	0	0	0	1 / %16,6	0	0	0
5. Gün	0	0	0	0	0	0	0
7. Gün	0	0	0	0		0	0
9. Gün	0	0	0	0	1 / %16,6	0	0
11. Gün	0	0	0	1 / % 20	1 / % 20	0	0
13. Gün	1 / %50	2 / %33,3	0	1 / % 25	2 / %50	0	0
Total Ölüm	50%	33,30%	0	50%	4/%66,6	0	0

Bu çalışmanın amacı 2 farklı bitkisel ve insan diyetinde de kullanılabilen ürünün 5-FU kaynaklı oral mukozite karşı etkilerinin önleyici ve tedavi etkilerinin araştırılmasıdır. 5-FU çeşitli kötü huylu kanser türlerine karşı onkolojide yaygın olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Tedavi uygulanan hastaların %80'lik kısmında mukozit gelişmekte olup, bu da tedavi planını, prognozu ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Chang vd., 2012; Treister ve Sonis 2007). Abdominal ağrı, şişkinlik, ishal, hematokezi ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu gibi şikayetler, 5-FU kullanımı sonrasında oral mukozadan, alt gastrointestinal sisteme kadar mukoziti tetiklenmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Apoptoz, hiperproliferasyon ve enflamasyon da mukozal hasarı arttıran sebeplerdendir. (Logan vd., 2007). Mukozitin görülme sıklığı ve yoğunluğunu azaltmak amacıyla yapılan çalışmalara rağmen, hala kemoterapinin neden olduğu mukozit için uygun önleyici ve terapötik maddelere ihtiyacımız bulunmaktadır.

Eugenia jambolana ve *Morus nigra*, oral ve gastrointestinal mukozitin önlenmesi ve tedavisinde ümit verici ajanlar olarak görülmektedir. Bu araştırmada söz konusu olan bu bitkisel ajanların etkileri ve yeterlilikleri karşılaştırılmıştır.

5.1 *Eugenia jambolana*'nın Profilaktik Etkisi

Eugenia jambolana'nın çok sayıda farklı ekstraktlarının, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antijenotoksik, antiinflatuar, kardiyoprotektif, anti-ülserojenik, anti-kanser, kemo önleyici, anti-ülseratif, anti-alerjik, antihipoglisemik ve antidiyabetik gibi farklı farmakolojik etkilere sahiptir. Bu çalışmada, 5 FU kemoterapisi sonucunda oluşmuş olan mukozit üzerinde, *Eugenia jambolana* ekstraktının jel formunun %3 ve %5'lik olmak üzere iki farklı konsantrasyonunun koruyucu etkisi değerlendirilmiştir.

Profilaktik EJ grupları, kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman ortalama kilo kaybı % 3 EJ grubu için 44.4 g, %5 EJ grubu için 41.1 g ve kontrol grubu için 81 g olarak gözlemlenmiştir. Ortalama mukozit skorlamaları da kemoterapi uygulanan kontrol

grubu ile kıyaslandığı zaman daha düşüktür. Buna ek olarak EJ önleyici grubunda yer alan hayvanlar 9 gün sonra kilo almaya başlarken , 5-FU kemoterapi grubunda sıçanların hala kilo kaybetmeye devam ettikleri gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar EJ gruplarında mukozitin daha hafif geçtiği ve bazı profilaktik etkilerinin olduğunu desteklemektedir.

Üre serum seviyelerinin EJ grubunda, kemoterapi grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu % 3 EJ grubunda 46.3, %5 EJ grubunda 60.57 ve kemoterapi grubunda 73.4 olarak gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuçlar sıçanlardaki dehidrasyon seviyesinin EJ grubunda daha düşük olduğu, su ve besin tüketiminin daha yüksek olduğu ve iki konsantrasyon kıyaslandığı zaman eldeki parametrelere göre %3 EJ grubunun %5 EJ grubuna göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir.

EJ gruplarında glikoz seviyesi kemoterapi grubu ile kıyaslandığı zaman beklenmeyen bir artış gözlemlenmiştir (%3 EJ grubu 210.8, %5 EJ grubu; 232.96, kontrol grubu 127.325). Glikoz seviyesindeki bu artış ilerisi için bir değerlendirme gerektirmekte, EJ ekstraktının jel olarak uygulanmasının beklenmedik sistemik emilim ortaya çıkardığını düşündürmektedir. Antidiyabetik etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Pepato, 2001). Bu sonuç antidiyabetik etki ile ilgili elimizdeki bulguları destekler niteliktedir. Ancak yüksek dozda EJ ekstraktı verilen çalışmalarda tam tersi sonuçlar gösterilmiştir. Pek çok çalışmada EJ ekstraktının antidiyabetik etki gösterdiği ve glikoz seviyesini düşürdüğü gösterilmektedir (Baliga vd., 2011; Sridhar vd., 2005, Rahman ve Baishnab, 2016). AST seviyelerindeki istatistiksel olarak anlamlı sonuca rağmen EJ ve kemoterapi gruplarındaki AST değerleri normal aralıkta gözlemlenmiştir. Aynı yorum karaciğer hasarının düşmesiyle ilişkili olan ALT seviyesi için de yapılabilir.

Oksidatif stress antioksidan savunmanın eksikliği ve serbest radikallerin üretimindeki dengesizlikten kaynaklanır. Reaktif Oksijen Türleri (ROT) hücre sinyal iletiminde önemli bir role sahiptir, fakat üretimi ve tüketimi arasındaki denge bozulduğu zaman hücrede hasarlara yol açabilir.

Oksidatif stresin tayininde lipit peroksidasyonu en önemli parametrelerden birisidir. Malondialdehit hücre membranında iyon değişim mekanizmasının membran bileşenleriyle çapraz birleşme yapmasına ve bunun sonucunda iyon geçirgenliği ve enzimatik aktivitedeki değişiklik gibi negatif sonuçlara yol açabilen önemli bir lipit peroksidasyon ürünüdür. MDA aynı zamanda DNA'nın nitrojen bazı ile reaksiyona girdiği için mutajenik olarak da değerlendirilmektedir.

Yanak dokusu incelendiği zaman MDA seviyelerinde kemoterapi grubu, EJ grubu ve 7.grup olan kemoterapi de verilmeyen grupla kıyaslandığı zaman kemoterapi grubunun MDA seviyesinin oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir. %3 EJ grubunun verdiği sonuçlar daha iyi gözükmemektedir. Her ne kadar kemoterapi grubunda sadece bir hayvan kaldığından bu konuda yorum yapmak zorlaşsa da %3 EJ grubunda maksimum MDA seviyesi olan 36.6 hala kemoterapi grubundaki tek hayvanın değerinden daha düşük ölçülmüştür. Aynı sonuçlar karaciğer ve böbrekte MDA seviyeleri ölçüldüğünde de gözlemlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ise böbrek dokusunda elde edilmiştir. Tüm bu sonuçlara göre %3 EJ ve %5 EJ profilaktik jel tedavisinin oksidatif strese özellikle böbrek ve yanak dokusunda kayda değer bir düşüşe yol açtığı tezi desteklenmektedir.

Hayvan, bitki, mantar, bakteri gibi pek çok organizmada anahtar antioksidanlardan biri olan Glutasyon serbest tiyol grubundaki bileşenlerin indirgenmesine neden olmaktadır. Glutasyon indirgenmiş form olan GSH ve yükseltgenmiş form olan GSSG olarak iki form halinde hücre ve dokularda bulunur. Hayvan hücrelerindeki konsantrasyonu 0.5-10 mM arasında değişmektedir. Genel olarak oksidatif stress altında GSH seviyesi düşer, GSSG seviyesi yükselir ve GSH/GSSG oranı azalır. GSH'nin düşmesi yüksek oksidatif stresin oluştuğunu gösterir.

GSH seviyeleri kemoterapi grubu ile EJ grupları arasında kıyaslandığı kıyaslandığı zaman yanak, böbrek ve karaciğer dokusunda ciddi bir düşüş kemoterapi grubu için sırasıyla 15.36, 34.56 ve 39.2; %3 EJ grubu için sırasıyla 25.46, 43.3 and 40.47 ve %5 EJ grubu için 27,41, 50,54,70 ve 41,09 olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar oksidatif stresin

düşürülmesinde %3 EJ ve %5 EJ gruplarının etkili olduğunu, bu iki grup arasında ise %5 EJ grubunun daha etkin grup olduğunu desteklemektedir.

Süperoksit dismutaz (SOD) oksijen metabolize eden hücrelerde yaygın olarak bulunur ve hücreleri süperoksit radikallerin zararlı etkilerinden hücrelerin korunmasına yardımcı olur. Süperoksit dismutaz seviyesindeki düşüş, yüksek oksidatif stresi gösterir. Süperoksit dismutaz seviyelerinde önemli bir düşüş kemoterapi grubunda yanak, böbrek ve karaciğer dokularında sırasıyla 1.04, 5.73 ve 5.15 olarak gözlemlenirken kıyaslamaların yapıldığı %3 EJ grubunda sırasıyla 1.58, 11.15 ve 7.95, %5 EJ grubunda ise 2.73, 10.425, 5.04 olarak gözlemlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düşüşler yanak dokusunda gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar oksidatif stresi önlemede %3 EJ ve %5 EJ gruplarının etkili olduğunu, %5 EJ grubundaki sonuçların daha iyi olduğunu göstermiştir.

Katalaz enzimi, su ve oksijen üretmek için, hücresel hidrojen peroksidi yok ederek, oksidatif stresi azaltan önemli bir antioksidan enzimdir (Nandi vd., 2019). Yanak dokusu kıyaslandığı zaman katalaz seviyesinin grup 3 için 38.42, grup 5 için 94.55 ve kemoterapi içermeyen grup 7 için 91.88 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre bu grupların katalaz seviyesi 21.26 olan kemoterapi grubu (grup 1) diğer gruplardan daha düşük görülmüştür. Grup 5'deki yükseliş ile beraber sonuçlar değerlendirildiğinde %3 EJ grubunda düşük oksidatif stress ve %5 EJ grubunda önemli derecede düşük oksidatif stress olduğunu göstermektedir. Benzer sonuçlar böbrek ve yanak dokusunda da gözlemlenmiştir.

Myeloperoksidaz (MPO) lökositler tarafından salgılanan bir hem proteindir ve hücrelerdeki oksidatif stress ve inflamasyondaki önemli rolünden dolayı son yıllarda yoğunlukla araştırılan bir moleküldür (Anatoliotakis, 2013). Yüksek MPO seviyesi hastalıklı dokularda yüksek nötrofil infiltrasyonunun belirteci olarak kabul edilmektedir. MPO enzimi nötrofillerde yoğun olarak bulunmakta ve H₂O₂'den HOCl (Hipoklorit) üretilmesine sebep olmaktadır. Kemoterapi grubu ile profilaktik %3 EJ grubu kıyaslandığı zaman kemoterapi grubunda daha yüksek görülen MPO seviyeleri yanakta 11.63, böbrekte 7.65 ve karaciğerde 11.44 olarak ölçülürken %3 EJ grubu için yanakta

8.08, böbrekte 7.47 ve karaciğerde 8.26 olarak ölçülmüştür. %5 EJ grubunda sonuçlar yanak, böbrek ve karaciğerde sırasıyla 8.14, 10.235 ve 7.68 olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar %3 EJ grubunun %5 EJ grubu ile kıyaslandığı zaman daha düşük oksidatif stress gösterdiğini desteklemektedir.

Normal endotelyumun bir ürünü olan Nitrik oksit (NO) normal endotelyal ve vasküler fonksiyonun temel belirleyicisidir. Enflamasyon sırasında damarlardan NO üretimi ciddi oranda artmakta ve diğer ROS ürünleriyle bir araya geldiklerinde oksidatif stresin miktarının artmasına sebep olmaktadır. Yanak dokusundaki NO seviyelerine bakıldığında zaman kemoterapi grubunun en yüksek seviyeye sahip olduğu, %3 EJ ile %5 EJ arasında ise daha az NO seviyesi içeren grubunun %5 EJ grubu olduğu gösterilmiştir.

Oral mukozitin patogenezi, başlangıç, birincil vasküler yanıt, büyüme sinyali, ülserasyon ve iyileşme olarak 5 farklı faz şeklinde kendini göstermektedir. 5FU gibi kemoterapötik ajanlar, ROS oluşumuna yol açarak, submukoza ve epitelyumun farklı sinyal yollarını aktive etmektedir (Sonis, 2004). O² gibi ROS ürünleri, farklı mekanizmalar ile oksidatif strese neden olmakta ve oral mukozitin başlangıcı ve ilerlemesinin patogenezinde rol oynamaktadır (Siomek vd., 2006). Bu nedenle, ROS ürünlerinin ve oksidatif stresin azaltılması,

oral mukozitin başlanmasını ve ilerlemesini engellemede önemli olmaktadır. Sıçanlarda yaptığımız çalışmalar %3 EJ jel ekstraktının bu konuda önleyici etkisini destekler sonuçlar vermektedir.

Eugenia jambolana'nın oksidatif stress ve oral mukozitteki etkileri literatürde çalışılmamış olmasına rağmen oksidatif stresi düşürmedeki etkisi diyabet, kardiovasküler hastalıklar gibi yapılan çalışmalarda daha önceden gösterilmiş ve bilinen bir konudur. EJ'nın oksidatif stres üzerindeki etkileri pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar *Eugenia jambolana* sıvı tohum ekstraktının diyabet tarafından tetiklenmiş oksidatif stresi önlemede glimepiride göre daha etkili olduğunu göstermiştir (Raval vd., 2004). *Eugenia jambolana* tohum ekstraktının (EJSE) yüksek kolestorel diyeti üzerinde hiperlipidemya ve hiperkolestorelemyanın miktarındaki kardiyak ve hepatik oksidatif strese koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Sankhari vd.,

2012). *In vitro* çalışmada ayrıca E. Jambolana meyve özütünün H2O2 tarafından indüklenmiş oksidatif stress ve sıçan Leydig hücrelerindeki apoptozda hücre koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Anand vd., 2013).

IL6, IL10, IL β gibi nükleer faktörlerin dokulardaki ekspresyonu, T yardımcı hücrelerin enflamatuvar cevabının indikatörü olarak gösterilmektedir. Bu farklılıklar IL6 ve IL β için daha anlamlıdır. Yanak dokusundaki enflamasyon sonuçları daha anlamlıyken böbrek ve karaciğer için aynı durum geçerli değildir. Tüm sonuçlarımız bir araya getirildiğinde enflamatuvar cevap profilaktik grupta daha düşük iken, %3 EJ ve %5 EJ için bir farklılık gözükmemektedir. Sadece IL β için sonuçlar %5 EJ ile kıyaslandığı zaman %3 EJ lehinedir.

Bundan önce yapılan çalışmalar inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), romatoid artrit, sepsis ve en önemlisi mukozit gibi enflamatuvar hastalıkların patogenezinde TNF, IL-6 ve IL-1 β proenflamatuvar sitokinlerinin bulunduğunu göstermiştir (Shanahan ve Targan, 1992 ; Isomaki ve Punnonen, 1997 ; Keefe vd., 2000 ; Sonis, 2004 ; Sonis, 2007 ; Logan vd., 2007). Özellikle sitotoksik ilaç uygulaması ile NF κ B ifadesinin artması ve proinflamatuvar sitokin (TNF, IL-6, ve IL-1 β) seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu verilerin desteklemesiyle Logan vd. (2008) serum NF κ B, TNF, IL-6, and IL-1 β seviyelerinin mukozite sebep olduğu bilinen 3 farklı kematerapötik ilacın uygulanmasından sonra ciddi bir şekilde yükseldiğini raporlamıştır (Logan vd., 2008 ; Logan vd., 2009). Ek olarak IL-10 reseptör aktivasyonu doku hasarı sırasında pek çok enflamatuvar kontrol genini de indüklemektedir. IL-10 proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, monosit ve makrofajlardaki kostimulatör moleküller, nötrofiller ve T hücrelerinin ekspresyonunu baskılayarak enflamatuvar süreci kontrol altına almaktadır (Asadullah vd., 2003 ; Moore vd., 2001)

Yapılmış olan tedavi planlarına göre %3 ve %5 EJ konsantrasyonu ve Morus nigra olmak üzere 3 farklı müdahale test edilmiştir. Profilaktik grupta yapılan çalışmalara göre EJ ekstraktının oral mukoziti başlattığı bilinen oksidatif stres ve enflamasyonun şiddetini azaltarak oral mukoziti önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda profilaktik çalışmadaki gibi %3 ve %5 EJ konsantrasyonu kullanılmış ve bu

solüsyonların 5-FU kaynaklı oral mukozite karşı etkisi *Morus nigra* ile kıyaslanmıştır. Bu profilaksi hayvan modeli olarak sıçanlara, tedavinin 11. gününde lokal olarak uygulanmıştır. 11. günde tedavi grubundaki sıçanların mukozit skorlarının 3-4 arasında değiştiği gözlemlenmiştir.

5.2 Tedavi Gruplarında Değerlendirme

Kilo kaybının en düşük olduğu grup 37.66 gram olarak %3 EJ grubu olarak gözlenmiş ve bu grubu sırasıyla 57.6g ile %5 EJ, 63.5 g ile *Morus nigra* grubu takip etmiştir. *Morus nigra* uygulanan grupta ortalamanın üstünde kilo kaybı olan bir hayvandan ötürü bu grubun ortalama kilo kaybı oranı etkilenmiştir. *Morus nigra* uygulanan grupta ölüm oranı 0 iken bu oran %3 EJ için %33.3, %5 EJ için %40, kemoterapi kontrol grubunda %50 olarak gözlemlenmiştir.

Deneyin 13. gününün sonunda oral mukozit skorlamaları tekrar yapılmış ve %3 EJ için 1, %5 EJ için 2, *Morus nigra* grubu için 1-2 arasında ve kemoterapi kontrol grubu için 3-4 arasında hesaplanmıştır.

Bu sonuçlar *Morus nigra* grubu ve %3 EJ grubunun indüklenmiş oral mukozitin tedavisinde diğer gruplara oranla daha başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir. ALT, AST ve üre gibi serum biyokimyasal parametrelerde yapılan çalışmada grup 1 (kemoterapi + asetik asid) üre sonuçları dışında geri kalan 3 tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. 1. Gruptaki üre sonucu farklılığından bu grubun diğer gruplara göre daha az su ve gıda tükettiği ve dehidrasyona uğradıkları ile klinik olarak açıklanabilir. Glukoz seviyesinde ise $211,89 \pm 137,63$ ile açıklanamayan farklılıklar not edilmiştir.

Tedavi gruplarındaki oksidatif parametreler incelendiği zaman yanak dokusunda MDA seviyesinin en düşük olduğu grup %3 EJ grubu olarak gözlemlendi. MDA'nın en yüksek olduğu *Morus nigra* grubunda (grup 7) ise bu sonuç hala kemoterapi + asetik asit grubu olan 1. gruptan daha az gözlemlendi. Bu sonuçlar oksidatif stresin seviyesini düşürmek için %3 EJ uygulamasının desteklendiğini göstermektedir.

Sürpriz bir sonuç olarak GSH seviyesinin en düşük olduğu %3 EJ grubu bu konuda kemoterapi grubunu (grup 1) da geride bırakırken %5 EJ grubu daha yüksek sonuçlar ortaya koymuştur. En yüksek GSH seviyesi ise Morus nigra grubunda gözlenmiştir. Morus nigra grubu MDA seviyesi en yüksek grup olmasına rağmen GSH seviyesinde de en yüksek grup olması Morus nigra antioksidan aktivitesini göstermektedir. Aynı çıkarım %3 EJ grubu dışında kalan gruplar için de yapılabilir.

SOD seviyesinin en düşük olduğu grup %3 EJ grubu olarak gözlemlense de bu seviye hala kontrol grubundan daha yüksektir. SOD seviyesinin en yüksek olduğu gruplar %5 EJ ve Morus nigra grupları olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre profilaktik tedavilerin antioksidan özelliklerinde ibre %5 EJ ve Morus nigra grubundan yanadır.

Katalaz seviyesinin en yüksek olduğu grup Morus nigra grubu olarak görülmüştür. Bu grubu %5 EJ, ve %3 EJ grubu takip etmekte ve tüm bu grupların sonuçları hala kemoterapi + asetik asit grubuna oranla daha yüksek görülmektedir. Katalaz sonuçları düşük oksidatif stres ve muhtemel antioksidan etkisi konusunda tedaviler arasında sırasıyla Morus nigra grubu ve %5 EJ grubundan yana olan iddiamızı destekler niteliktedir.

MPO seviyesi en düşük olan %3 EJ grubunu %5 EJ ve Morus nigra grubu takip etmektedir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen bundan önce çalışılan ve profilaktik tedavilerin antioksidan etkilerini gösteren anlamlı parametreleri destekleyici veriler ortaya sunmaktadır.

Yanak dokusundaki NO konsantrasyonları incelendiği zaman, en düşük NO seviyesi, %3 EJ grubunda, en yüksek seviye ise Morus nigra grubunda gözlemlenmiştir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen en yüksek seviye olan Morus nigra grubu grubunun NO seviyesi kontrol grubundan daha düşüktür. Bu sonuçlar tedavi gruplarında oksidatif stresin düşürüldüğünü göstermektedir.

Bazı sonuçlarda anlamlı farklılıklar gözlemlenmese de tüm tedavi gruplarında oksidatif stress parametrelerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Veriler bütün olarak ele alındığında

Morus nigra grubunun geri kalan profilaktik tedavilere kıyasla en yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Enflamatuvar cevap parametreleri olan IL-6, IL-10 ve IL- β parametreleri arasında kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman tedavi gruplarında IL-6 ve IL- β parametrelerinin anlamlı olarak düştüğü gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar tedavilerin anti enflamatuvar etki göstereceğine dair hipotezimizi destekler niteliktedir.

Tedavi grupları kıyaslandığı zaman en düşük IL- β seviyesinin 370.34 ile anlamlı oranda *Morus nigra* grubunda olduğu görülmektedir. Bu grubu, 662.742 ile %5 EJ jel ve 685.955 ile %3 EJ jel grupları sırasıyla takip etmektedir. Bu sonuçlar en yüksek anti enflamatuvar etkinin *Morus nigra* grubunda olduğunu ortaya koymaktadır. *Eugenia jambolana*'nın anti enflamatuvar etkileri ile ilgili çalışmalar hali hazırda önceden literatürde ortaya koyulmuştur.

Karadut yaprak ekstraktının anti mikrobiyal etkisinin çalışıldığı bir araştırmada, eldeki veriler Karadut yaprak ekstraktının proenflamatuvar öğelerinin ve sitokinlerin etkisini baskılayarak hastalığı hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir (Park vd., 2013).

Bütün sonuçlar değerlendirildiği zaman tedavi gruplarından, en yüksek antioksidan, anti inflamatuvar etki, iyileşmiş klinik tablo ve azalmış mortalite, *Morus nigra* grubunda olduğu görülmektedir. Diğer profilaksi ajanları daha düşük antioksidan ve anti inflamatuvar etkiye sahip olup mortalitesi de daha yüksektir. Tüm bu profilaktik ajanlar ilerisi için yapılabilecek değerlendirme ve araştırmalar için kıymetli sonuçlar vermiştir. Bu etkiler ileriki çalışmalarda araştırılabilir. Tıp literatüründe bu çalışmada kullanılan bitkilerin direkt olarak 5-FU tarafından indüklenmiş oral mukozite karşı etkisinin çalışıldığı bir başka araştırma bulunmamaktadır. Kullandığımız bitkilerin bir kısmının oral mukozit ve radyoterapi kaynaklı oral mukozite karşı etkileri literatürde bazı hayvan ve klinik araştırmalarda mevcuttur.

Doğan vd. (2017) yaptıkları çalışmada Karadut pekmezi grubunda oral mukozit vakalarının sayı ve ciddiyetinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Deney ve kontrol grupları

arasında yaşam kalitesi ölçeği sonuçlarına göre ciddi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Buna mukabil olarak Karadut pekmezinin radyasyondan kaynaklı mukozitte baş ve boyun kanserinden muzdarip hastalarda kullanışlı bir profilaktik tedavi olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada ise Karadut şurubu ve kalsiyum fosfat solüsyonunun oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Harman vd., 2019)

MDA, GSH, SOD, Katalaz, MPO, NO gibi oksidatif parametreler ve IL 6, IL 10, IL β gibi enflamatuvar parametrelerden alınan sonuçlar incelendiği zaman EJ ekstraktının konsantrasyonunun yükseltilmesi düşük oksidatif stress ve inflamatuvar cevabı ile ilişkilidir. Ancak ölüm oranı %3 EJ için 0 iken %5 EJ için %66.6.

%3 EJ'nın önleyici etkisi önemli olarak gözlemlenmiş ve ölüm oranının sıfır olması önleyici stratejiler konusunda bu konsantrasyonu öne çıkarmıştır. %3 ile %5 arası konsantrasyonların çalışılması faydalı olacaktır.

Mukozit, kanser tedavisinin temel doz sınırlayıcı etkilerinden biri olan kanser hastalarında yaygın olarak görülen ülseratif iltihaplanma sürecidir. Profilaksinin ve mukozit tedavisinin geliştirilmesi, kemoterapi tedavisi gören hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve daha iyi sağlık sonuçları sağlamak için çok önemlidir. Çalışmamızda, sıçanlarda 5FU ile indüklenen mukozite karşı % 3 EJ profilaktik jel grubunun profilaksi için güvenli ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavi grupları arasında ise, *Morus nigra* çok iyi bir antioksidan ve antienflamatuar, daha iyi klinik tablo ve daha düşük mortalite göstermiştir. Bu ürünlerin etkisini ve yan etkilerini ölçmek için daha fazla hayvan ve insan çalışması yapılmalıdır. Kemoterapi hastalarında mukozit sonucu oluşan ağrının azaltılmasında ve buna bağlı gelişen komplikasyonların önüne geçilmesinde bir ürün geliştirmenin ilk yolu bu olacaktır.

REFERANSLAR

Akdemir N (2003). Kanser Tedavileri ve Hemşirelik Bakımı, İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı, I Baskı, İstanbul, 265.

Alvarez, E., Fey, E. G., Valax, P., Yim, Z., Peterson, J. D., Mesri, M., ... & Lichenstein, H. S. (2003). Preclinical characterization of CG53135 (FGF-20) in radiation and concomitant chemotherapy/radiation-induced oral mucositis. *Clinical cancer research*, 9(9), 3454-3461.

Anand, H., Misro, M. M., Sharma, S. B., & Prakash, S. (2013). Cytoprotective effects of fruit pulp of *Eugenia jambolana* on H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis in rat Leydig cells in vitro. *Andrologia*, 45(3), 145-157.

Anatoliotakis, N., Deftereos, S., Bouras, G., Giannopoulos, G., Tsounis, D., Angelidis, C., ... & Stefanadis, C. (2013). Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(2), 115-138.

Anwar, S., Crouch, R. A., Awadh Ali, N. A., Al-Fatimi, M. A., Setzer, W. N., & Wessjohann, L. (2017). Hierarchical cluster analysis and chemical characterisation of *Myrtus communis* L. essential oil from Yemen region and its antimicrobial, antioxidant and anti-colorectal adenocarcinoma properties. *Natural product research*, 31(18), 2158-2163.

Arends, J. (2018). How to feed patients with gastrointestinal mucositis. Current opinion in supportive and palliative care, 12(2), 168-173.

Asadullah, K., Sterry, W., & Volk, H. D. (2003). Interleukin-10 therapy—review of a new approach. *Pharmacological reviews*, 55(2), 241-269.

Ataç, A. S. (2009). Oral and Dental Care in Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Pediatric Dentist. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 19(1).

Baliga, M. S., Bhat, H. P., Baliga, B. R. V., Wilson, R., & Palatty, P. L. (2011). Phytochemistry, traditional uses and pharmacology of *Eugenia jambolana* Lam.(black plum): a review. *Food Research International*, 44(7), 1776-1789.

Barh, D., & Viswanathan, G. (2008). *Syzygium cumini* inhibits growth and induces apoptosis in cervical cancer cell lines: a primary study. *ecancermedicalscience*, 2.

Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.

Beutler, E. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *J. lab. clin. Med.*, 61, 882-888.

Bowen, J. M., Gibson, R. J., & Keefe, D. M. (2011). Animal models of mucositis: implications for therapy. *T*

Bowen, J. M., Gibson, R. J., Keefe, D. M., & Cummins, A. G. (2005). Cytotoxic chemotherapy upregulates pro-apoptotic Bax and Bak in the small intestine of rats and humans. *Pathology*, 37(1), 56-62. *The journal of supportive oncology*, 9(5), 161-168.

Brown, C. G., & Yoder, L. H. (2002). Stomatitis: An Overview: Protecting the oral cavity during cancer treatment. *AJN The American Journal of Nursing*, 102, 20-23.

Büntzel, J., Glatzel, M., Kuttner, K., Weinaug, R., & Fröhlich, D. (2002, January). Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. In *Seminars in Radiation Oncology* (Vol. 12, No. 1, pp. 4-13). WB Saunders.

Cauwels, R. G., & Martens, L. C. (2011). Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 12(2), 118-123.

Celkan T. Kanserli çocuklarda mukozit. *Klinik Gelişim* 2007;20:195-198.

Chang, C.-T., Ho, T.-Y., Lin, H., Liang, J.-A., Huang, H.-C., Li, C.-C., Lo, H.-Y., Wu, S.-L., Huang, Y.-F., & Hsiang, C.-Y. (2012). 5-Fluorouracil Induced Intestinal Mucositis via Nuclear Factor- κ B Activation by Transcriptomic Analysis and In Vivo Bioluminescence Imaging. *PLoS ONE*, 7(3), e31808

Chansky, K., Benedetti, J., & Macdonald, J. S. (2005). Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(6), 1165-1171.

Cihan, Y. B., & Deniz, K. (2011). Sıçanlarda radyasyona bağlı oral mukozitte propolisin etkisi. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*, 21(1), 32-41.

Cohrs, R. J., Martin, T., Ghahramani, P., Bidaut, L., Higgins, P. J., & Shahzad, A. (2015). Translational medicine definition by the European Society for Translational Medicine.

Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England journal of medicine*, 372(9), 793-795.

ÇAKUR, B., MİLOĞLU, A. G. D. Ö., & HARORLI, A. (2006). RADYOTERAPİ VE KEMOTERAPİ GÖREN HASTALARDA ORAL BAKIM. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2006(3), 50-55.

Çubukçu, Ç. E., Baytan, B., & Güneş, A. M. (2006). Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi: güncel yaklaşımlar. *Güncel pediatri*, 4(2), 52-55.

Çubukçu NÜ, Çınar S. Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Oral Mukozitler Önlenebilir mi? MÜSBED, 2012; 2(4):155-163

Çubukçu ÇE. Pediatrik kanser hastalarında oral mukozit ve ağız sağlığı. Güncel Pediatri 2005;3:67-69.

Dastjerdi, E. V., Abdolazimi, Z., Ghazanfarian, M., Amdjadi, P., Kamalinejad, M., & Mahboubi, A. (2014). Effect of Punica granatum L. flower water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iranian Journal of Public Health*, 43(12), 1688.

Dazzi, C., Cariello, A., Giovanis, P., Monti, M., Vertogen, B., Leoni, M., ... & Marangolo, M. (2003). Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Annals of oncology*, 14(4), 559-563.

Demir Doğan, M., Can, G., & Meral, R. (2017). Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(12), 971-979.

Dörr, W., & Kummermehr, J. (1990). Accelerated repopulation of mouse tongue epithelium during fractionated irradiations or following single doses. *Radiotherapy and Oncology*, 17(3), 249-259.

Eilers, J., & Epstein, J. B. (2004, February). Assessment and measurement of oral mucositis. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 20, No. 1, pp. 22-29). WB Saunders.

EREN, M., AKYÜZ, C., YALÇIN, B., VARAN, A., KUTLUK, M. T., & BÜYÜKPAMUKÇU, M. (2007). Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilişkili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimülan faktörün ağız bakımındaki yeri. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 17(2), 70-78.

Fadıloğlu Ç (2003). Kanser Ve Bakım, II Ege Dahiliye Günleri, 26-29 Mart, Atatürk Kültür Merkezi, Meta Basım Matbaacılık, İzmir,123.

Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA (1948) Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 238: 787 – 793

Fayle, S. A., & Curzon, M. E. (1991). Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent*, 13(5), 289-295.

Fidler, P., Loprinzi, C. L., O'Fallon, J. R., Leitch, J. M., Lee, J. K., Hayes, D. L., ... & Michalak, J. C. (1996). Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 77(3), 522-525.

Fillion, L., G  linas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer nursing*, 26(2), 143-154.

Fortner, B., Okon, T., Schwartzberg, L., Tauer, K., & Houts, A. C. (2003). The Cancer Care Monitor: psychometric content evaluation and pilot testing of a computer administered system for symptom screening and quality of life in adult cancer patients. *Journal of pain and symptom management*, 26(6), 1077-1092.

Gilman A (1946) The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. *Science* 103: 409 – 436

Giovanelli, G., & Buratti, S. (2009). Comparison of polyphenolic composition and antioxidant activity of wild Italian blueberries and some cultivated varieties. *Food Chemistry*, 112(4), 903-908.

Graydon, J. E., Bubela, N., Irvine, D., & Vincent, L. (1995). Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer nursing*, 18(1), 23-28.

Harman, M., Ovayolu, N., & Ovayolu, O. (2019). The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: a non-randomized controlled trial: A Turkish study-NON-RANDOMISED TRIAL. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 69(6), 811-816.

Hashemipour, M. A., Lotfi, S., Torabi, M., Sharifi, F., Ansari, M., Ghassemi, A., & Sheikhshoae, S. (2017). Evaluation of the effects of three plant species (*Myrtus Communis* L., *Camellia Sinensis* L., *Zataria Multiflora* Boiss.) on the healing process of intraoral ulcers in rats. *Journal of Dentistry*, 18(2), 127.

Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, P., Mooren, D., Griesbach, L., DUSCHINSKY, R., ... & Scheiner, J. (1957). Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 179(4561), 663-666.

Hwang, D., Popat, R., Bragdon, C., O'Donnell, K. E., & Sonis, S. T. (2005). Effects of ceramide inhibition on experimental radiation-induced oral mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(3), 321-329.

Ilgenli, T., Ören, H. A. L. E., & Uysal, K. A. M. E. R. (2001). The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: prevention and management. *Turk J Cancer*, 31(3), 93-105.

Institute NC (Assessed 25th May 2016) Oral complications of chemotherapy and head /neck radiation

Isomäki, P., & Punnonen, J. (1997). Pro-and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Annals of medicine*, 29(6), 499-507.

Ito, F., Sono, Y., & Ito, T. (2019). Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants*, 8(3), 72.

Joyston-Bechal, S. (1992). Prevention of dental diseases following radiotherapy and chemotherapy. *International dental journal*, 42(1), 47-53.

Kambek, S., & AKAL, N. (2000). Kemoterapi alan çocuklarda dişhekimliği yaklaşımı.

Keefe, D. M. K., Brealey, J., Goland, G. J., & Cummins, A. G. (2000). Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut*, 47(5), 632-637.

Keefe, D. M., & Gibson, R. J. (2006). The combination of oral and small intestinal mucositis, pediatrics and biomarkers: a particularly tricky problem!. *Cancer biology & therapy*, 5(10), 1282-1284.

Khanal, B., Baliga, M., & Uppal, N. (2010). Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(12), 1181-1185.

Kılınç, G. (2012). Çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi ilişkili oral komplikasyonlar. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(1), 75-83.

Köstler, W. J., Hejna, M., Wenzel, C., & Zielinski, C. C. (2001). Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 51(5), 290-315.

Kuiken, N. S., Rings, E. H., Blijlevens, N. M., & Tissing, W. J. (2017). Biomarkers and non-invasive tests for gastrointestinal mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 25(9), 2933-2941.

Kumar, G., Jalaluddin, M. D., Rout, P., Mohanty, R., & Dileep, C. L. (2013). Emerging trends of herbal care in dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 7(8), 1827.

Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North*

Larrosa, M., González-Sarriás, A., García-Conesa, M. T., Tomás-Barberán, F. A., & Espín, J. C. (2006). Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(5), 1611-1620.

Lee, C. H., Hyun, M. K., Jang, E. J., Lee, N. R., Kim, K., & Yim, J. J. (2013). Inhaled corticosteroid use and risks of lung cancer and laryngeal cancer. *Respiratory medicine*, 107(8), 1222-1233.
America, 52(1), 61-77.

Li, L., Adams, L. S., Chen, S., Killian, C., Ahmed, A., & Seeram, N. P. (2009). Eugenia jambolana Lam. berry extract inhibits growth and induces apoptosis of human breast cancer but not non-tumorigenic breast cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(3), 826-831.

Logan, R. M., Gibson, R. J., Sonis, S. T., & Keefe, D. M. (2007). Nuclear factor- κ B (NF- κ B) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral oncology*, 43(4), 395-401.

Logan, R. M., Stringer, A. M., Bowen, J. M., Yeoh, A. S. J., Gibson, R. J., Sonis, S. T., & Keefe, D. M. (2007). The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. *Cancer treatment reviews*, 33(5), 448-460.

Logan, R. M., Stringer, A. M., Bowen, J. M., Gibson, R. J., Sonis, S. T., & Keefe, D. M. (2009). Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered?. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 63(2), 239-251.

Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, 3(5), 330.

Lucena, S. R., Salazar, N., Gracia-Cazaña, T., Zamarrón, A., González, S., Juarranz, Á., & Gilaberte, Y. (2015). Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *International journal of molecular sciences*, 16(10), 25912-25933.

Mazokopakis, E. E., Vrentzos, G. E., Papadakis, J. A., Babalis, D. E., & Ganotakis, E. S. (2005). Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomedicine*, 12(1-2), 25-27.

McPartlin, A., Grimaldo, C., Lyons, J., Burke, D., Mitra, S., & Choudhury, A. (2014). Successful delivery of chemotherapy to treat small-cell prostate cancer in a patient undergoing haemodialysis. *Clinical Kidney Journal*, 7(6), 593-594.

Michalska, M., Schultze-Seemann, S., Bogatyreva, L., Hauschke, D., Wetterauer, U., & Wolf, P. (2016). In vitro and in vivo effects of a recombinant anti-PSMA immunotoxin in combination with docetaxel against prostate cancer. *Oncotarget*, 7(16), 22531.

M Logan, R., M Stringer, A., M Bowen, J., J Gibson, R., T Sonis, S., & MK Keefe, D. (2008). Serum levels of NF- κ B and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer biology & therapy*, 7(7), 1139-1145.

Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, 19(1), 683-765.

Mougeot, J. L. C., Bahrani-Mougeot, F. K., Lockhart, P. B., & Brennan, M. T. (2011). Microarray analyses of oral punch biopsies from acute myeloid leukemia (AML) patients treated with chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(4), 446-452.

Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

Nimma, V. L., Talla, H. V., Bairi, J. K., Gopaldas, M., Bathula, H., & Vangdoth, S. (2017). Holistic healing through herbs: effectiveness of Aloe vera on post extraction socket healing. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 11(3), ZC83.

Nourzadeh, M., Amini, A., Fakoor, F., Raoof, M., & Sharififar, F. (2017). Comparative antimicrobial efficacy of Eucalyptus galbie and Myrtus communis L. extracts, chlorhexidine and sodium hypochlorite against Enterococcus faecalis. *Iranian endodontic journal*, 12(2), 205.

Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Olsen, I. H., Knigge, U., Federspiel, B., Hansen, C. P., Skov, A., Kjær, A., & Langer, S. W. (2014). Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *Journal of Cancer*, 5(8), 628.

Otmani, N. (2007). Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(3).

Palombo, E. A. (2011). Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases. *Evidence-based complementary and Alternative Medicine*, 2011.

- Park, E., Lee, S. M., eun Lee, J., & Kim, J. H. (2013). Anti-inflammatory activity of mulberry leaf extract through inhibition of NF- κ B. *Journal of Functional Foods*, 5(1), 178-186.
- Parkins, C.S., Fowler, J.F., Yu, S., A murine model of lip epidermal/mucosal reactions to X-irradiation. *Radiother. Oncol.* 1983 1:159–165
- Parmar, J., Sharma, P., Verma, P., & Goyal, P. K. (2010). Chemopreventive action of *Syzygium cumini* on DMBA-induced skin papillomagenesis in mice. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11(1), 261-5.
- Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G., & Jordan, R. C. K. (1998). Scoring oral mucositis. *Oral oncology*, 34(1), 63-71.
- Patil, Y., Amitay, Y., Ohana, P., Shmeeda, H., & Gabizon, A. (2016). Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity. *Journal of Controlled Release*, 225, 87-95.
- Pepato, M. T., Folgado, V. B. B., Kettelhut, I. C., & Brunetti, I. L. (2001). Lack of antidiabetic effect of a *Eugenia jambolana* leaf decoction on rat streptozotocin diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34(3), 389-395.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2009;20:174-177.
- Peterson, D. E., & Lalla, R. V. (2010). Oral mucositis: the new paradigms. *Current opinion in oncology*, 22(4), 318.
- Prior, R. L., Cao, G., Martin, A., Sofic, E., McEwen, J., O'Brien, C., ... & Mainland, C. M. (1998). Antioxidant capacity as influenced by total phenolic and anthocyanin content,

maturity, and variety of *Vaccinium* species. *Journal of agricultural and food chemistry*, 46(7), 2686-2693.

Puataweepong, P., Dhanachai, M., Dangprasert, S., Sithatani, C., Sawangsilp, T., Narkwong, L., ... & Intragumtornchai, T. (2010). The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomed*, 3(4), 375-382.

Pulito, C., Cristaudo, A., La Porta, C., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), 1-15.

Rahman, F., & Baishnab, S. (2016). Comparative study of *Eugenia jambolana* seed and pulp for antidiabetic action on alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 5(4), 1308.

Rajkumari, J., Dyavaiah, M., Sudharshan, S. J., & Busi, S. (2018). Evaluation of in vivo antioxidant potential of *Syzygium jambos* (L.) Alston and *Terminalia citrina* Roxb. towards oxidative stress response in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of food science and technology*, 55(11), 4432-4439.

Raval, Jeetendra & Prasad, Maheshchandra & Parmar, Hitesh & Patel, Jignesh & Vihol, Dr & Patel, Jatin & Kalyani, Irshadullakhan. (2020). AMELIORATIVE EFFECTS OF EUGENIA JAMBOLANA SEEDS AQUEOUS EXTRACT ON DIABETES INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS. 58. 232-235.

Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., ... & Sonis, S. T. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(S9), 2026-2046.

Sankhari, J. M., Jadeja, R. N., Thounaojam, M. C., Devkar, R. V., & Ramachandran, A. V. (2012). *Eugenia jambolana* seed extract supplementation attenuates cardiac and hepatic oxidative stress and pathophysiological changes in hypercholesterolemic rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 12(2), 99-106.

Sagrawat H, Mann AS, Kharya MD (2006). Pharmacological potential of *Eugenia jambolana*: a review. *Pharmacognosy Magazine*, 2, 96-105.

Scully C, Epstein J.B. Oral Health Care for the Cancer Patient: Reviews. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32B: 281 – 92

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiology, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head and Neck*. 2004;1: 77-84.

Scully, C., Sonis, S., & Diz, P. D. (2006). Oral mucositis. *Oral diseases*, 12(3), 229-241.

Sevinir B. Mukozit. *Pediatric Onkoloji kitabı (1) içinde* Ed: Özkan A, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2009;1283- 1300.

Shanahan, F., & Targan, S. (1992). Medical treatment of inflammatory bowel disease. *Annual review of medicine*, 43(1), 125-133.

Sharma, M., Li, L., Cerver, J., Killian, C., Koor, A., & Seeram, N. P. (2010). Effects of fruit ellagitannin extracts, ellagic acid, and their colonic metabolite, urolithin A, on Wnt signaling. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(7), 3965-3969.

Sharma, B., Viswanath, G., Salunke, R., & Roy, P. (2008). Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food chemistry*, 110(3), 697-705.

Siomek, A., Tujakowski, J., Gackowski, D., Rozalski, R., Foksinski, M., Dziaman, T., ... & Olinski, R. (2006). Severe oxidatively damaged DNA after cisplatin treatment of cancer patients. *International journal of cancer*, 119(9), 2228-2230.

Smith, C. L., Geier, M. S., Yazbeck, R., Torres, D. M., Butler, R. N., & Howarth, G. S. (2008). Lactobacillus fermentum BR11 and fructo-oligosaccharide partially reduce jejunal inflammation in a model of intestinal mucositis in rats. *Nutrition and cancer*, 60(6), 757-767.

Sonis, S. T. (1998). Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral oncology*, 34(1), 39-43.

Sonis, S. T., Eilers, J. P., Epstein, J. B., LeVeque, F. G., Liggett Jr, W. H., Mulagha, M. T., ... & Mucositis Study Group. (1999). Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer*, 85(10), 2103-2113.

Sonis, S. T. (2004). A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*, 2(1), 21-32

Sonis, S. T. (2004). Oral mucositis in cancer therapy. *The journal of supportive oncology*, 2(6 Suppl 3), 3-8.

Sonis, S. T. (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*, 5(9 Suppl 4), 3-11.

Sonis, S. T., Tracey, C., Shklar, G., Jenson, J., & Florine, D. (1990). An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 69(4), 437-443.

Sridhar, S. B., Sheetal, U. D., Pai, M. R. S. M., & Shastri, M. S. (2005). Preclinical evaluation of the antidiabetic effect of *Eugenia jambolana* seed powder in streptozotocin-diabetic rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38(3), 463-468.

Stein, K. D., Denniston, M., Baker, F., Dent, M., Hann, D. M., Bushhouse, S., & West, M. (2003). Validation of a modified Rotterdam Symptom Checklist for use with cancer patients in the United States. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(5), 975-989.

Stone, R., Fliedner, M. C., & Smiet, A. C. (2005). Management of oral mucositis in patients with cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 9, S24-S32.

Touaibia M. Composition and anti-inflammatory effect of the common myrtle (*Myrtus communis* L.) essential oil growing wild in Algeria. *Phytotherapie*. 2017:1-6.

Hashemipour MA, Lotfi S, Torabi M, Sharifi F, Ansari M, Ghassemi A, Sheikhshoaie S.

Treister, N., & Sonis, S. (2007). Mucositis: biology and management. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 15(2), 123-129.

Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2000) 47:13–47. doi:10.1016/S0360-3016(99)00559-3

Vanhoecke, B., Bateman, E., Mayo, B., Vanlancker, E., Stringer, A., Thorpe, D., & Keefe, D. (2015). Dark Agouti rat model of chemotherapy-induced mucositis: establishment and current state of the art. *Experimental Biology and Medicine*, 240(6), 725-741.

Veigas, J. M., Narayan, M. S., Laxman, P. M., & Neelwarne, B. (2007). Chemical nature, stability and bioefficacies of anthocyanins from fruit peel of *Syzygium cumini* Skeels. *Food Chemistry*, 105(2), 619-627.

Villa, A., & Sonis, S. T. (2016). Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 17(13), 1801-1807.

Watkins, B., Pouliot, K., Fey, E., Tuthill, C., & Sonis, S. (2010). Attenuation of radiation- and chemoradiation-induced mucositis using gamma-d-glutamyl-L-tryptophan (SCV-07). *Oral diseases*, 16(7), 655-660.

Wen, S., Fu, X., Li, G., He, L., Zhao, C., Hu, X., ... & Hu, X. (2016). Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. *Anti-Cancer Drugs*, 27(5), 447-456.

Wohlschlaeger, A. (2004). Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 21(5), 281-287.

Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Bryan, G., Furness, S., Glenny, A. M., Littlewood, A., ... & Khalid, T. (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).

Wymenga, A. N. M., Van der Graaf, W. T. A., Spijkervet, F. L. K., Timens, W., Timmer-Bosscha, H., Sluiter, W. J., ... & Mulder, N. H. (1997). A new in vitro assay for quantitation of chemotherapy-induced mucositis. *British journal of cancer*, 76(8), 1062-1066.

Yang IA, Shaw JG, Goddard JR, Clarke M, Reid DW. Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(3):339-50. 16.

Yayla, E. M., Izgu, N., Ozdemir, L., Erdem, S. A., & Kartal, M. (2016). Sage tea–thyme–peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Complementary therapies in medicine*, 27, 58-64.

YILMAZ, M. Ç. (2007). Mukozit yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 17(4), 241-246.

Yiğit, D., & Yiğit, N. (2008). Antibacterial activity of black mulberry (*Morus nigra*) fruits and leaves. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 39-48.

Youngblood M, Williams P D, Eyles M, Warning J, Runyon S (1994). A Comparison Of Two Methods Of Assessing Cancer Therapy- Related Symptoms, *Cancer Nursing*, 17(1): 37-44.



