



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLAÇ ARAŞTIRMA, GELİŞTİRME VE UYGULAMA ANABİLİM DALI

PROBİYOTİKLERİN ORAL MUKOZİTLER ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI VE UYGUN FORMÜLASYONUN GELİŞTİRİLMESİ

Hazırlayan
Buse KÖSE DEMİREZEN

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Doktora Tezi

Eylül 2025
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLAÇ ARAŞTIRMA, GELİŞTİRME VE UYGULAMA ANABİLİM DALI

PROBİYOTİKLERİN ORAL MUKOZİTLER ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI VE UYGUN FORMÜLASYONUN GELİŞTİRİLMESİ

Doktora Tezi

Hazırlayan
Buse KÖSE DEMİREZEN

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-
2023-12553Kodlu Projeyle Desteklenmiştir.

Eylül 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Buse KÖSE DEMİREZEN

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Probiyotiklerin Oral Mukozitler Üzerine Etkinlikliğinin Araştırılması ve Uygun Formülasyonunun Geliştirilmesi” adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi,,ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Buse KÖSE DEMİREZEN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mükerrerem Betül AYCAN

KABUL VE ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT danışmanlığında **Buse KÖSE DEMİREZEN** tarafından hazırlanan “**Probiyotiklerin Oral Mukozitler Üzerine Etkinlikliğinin Araştırılması ve Uygun Formülasyonunun Geliştirilmesi**” adlı bu çalışma; jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **İlaç Araştırma, Geliştirme ve Uygulama** Anabilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

JÜRİ

İmza

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Üye: Prof. Dr. Mükerrrem Betül AYCAN

Üye: Doç. Dr. Aysun ADAN

Üye: Doç. Dr. Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Hatice BEKCI

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../
Prof. Dr. Aydın ALAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi lisans mezunu olarak kendi eczanemi açtıktan sonra , üniversitemiz bünyesinde kurulan İlaç Araştırma , Geliştirme ve Uygulama Anabilimdalında ilk kez açılan doktora programında yer almaktan büyük mutluluk duydum. Lisans dönemimden değerli hocalarım olan ve bu süreçte de tüm bilgi , öneri ve yardımlarından dolayı başta danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Eren Demirpolat’a , dönemin anabilim dalı başkanı ve merkezin kurulumunda da büyük emekleri olan ve programa başlamamda ve doktora sürecimde beni destekleyen Prof. Dr . M.Betül Aycan’ a ; hayvan deneylerimdeki yardımlarından dolayı Dr. Mustafa Ermiş ‘e ve histoloji bölümünden çalışmalarımıza destek olan Prof. Dr. Arzu Yay ve Dr. Özge Mat’a teşekkürlerimi sunarım.

Beni tüm eğitim hayatım boyunca destekleyen , en zor anlarımda yanımda olan canım anneme, babama ve kız kardeşime , doktora sürecimi tamamlayabilmem için her daim beni destekleyen , üzüntü ve sevinçlerime ortak olan sevgili eşime ve bana sık sık mecburi küçük zorunlu molalar verdiren ama en büyük motivasyon ve neşe kaynağım olan canım tatlı kızıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2023-12553Kodlu Projeyle Desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ekim 2025 Kayseri

PROBİYOTİKLERİN ORAL MUKOZİTLER ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI VE UYGUN FORMÜLASYONUN GELİŞTİRİLMESİ

Buse KÖSE DEMİREZEN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İlaç Araştırma, Geliştirme ve Uygulama Anabilim Dalı

Doktora Tezi Eylül, 2025

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

ÖZET

Oral mukozit (OM), kemoterapi ve radyoterapinin ciddi bir komplikasyonu olup, ağız mukozasında ağrılı ülserasyonlar ve inflamasyon ile karakterizedir. Mevcut tedavi seçenekleri sınırlı etkinlik göstermekte ve rejeneratif kapasiteden yoksundur. Bu çalışmanın amacı, topikal yolla uygulanan probiyotiklerin OM sıçan modelindeki terapötik potansiyelini değerlendirmektir.

OM, Sprague-Dawley sıçanlarında 5-fluorourasil (5-FU) ve asetik asit kullanılarak oluşturuldu. Sıçanlar; *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacillus clausii*, *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum*, sukralfat, triamcinolon ve kontrol gruplarına rastgele ayrıldı. Tedaviler 5 ardışık gün boyunca uygulandı. OM şiddeti; makroskopik ve histopatolojik skorlamalar, fibrozis derecelendirmesi ve inflamatuvar belirteçler (TNF- α , IL-10, PGE₂) ile değerlendirildi.

L. acidophilus ve *L. reuteri*, kontrol grubuna kıyasla OM skorlarını anlamlı derecede azalttı. *L. acidophilus* ayrıca fibrozis ve PGE₂ düzeylerinde azalma sağladı ($p<0.05$) ve bu da anti-inflamatuvar ve antifibrotik etkiyi düşündürdü. *B. clausii* ve *B. coagulans* orta düzeyde etkinlik gösterirken, sukralfat ve triamcinolon inflamasyonu azalttı ancak doku rejenerasyonunda daha az etkili oldu. IL-10 düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Topikal olarak uygulanan probiyotikler, özellikle *L. acidophilus*, inflamasyonu modüle ederek ve mukozal iyileşmeyi destekleyerek kemoterapi kaynaklı OM'nin hafifletilmesinde önemli terapötik potansiyel sergilemektedir. Bu bulgular, klinik uygulamalarda OM yönetimi için lokalize probiyotik tedavilerinin yenilikçi ve sistemik olmayan bir yaklaşım olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: 5-Fluorourasil; Antifibrotik; Anti-İnflamatuvar; Om Skoru; Oral Mukozit; Probiyotik

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF PROBIOTICS ON ORAL MUCOSITIS AND DEVELOPMENT OF AN APPROPRIATE FORMULATION

Buse KÖSE DEMİREZEN

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Drug Research, Development and Application

Ph. D. Thesis, September, 2025

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Eren DEMİRPOLAT

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a severe complication of chemotherapy and radiotherapy, characterized by painful ulcerations and inflammation of the oral mucosa. Current treatment options have limited efficacy and lack regenerative capacity. This study aimed to evaluate the therapeutic potential of topically applied probiotics in a rat model of OM.

OM was induced in Sprague-Dawley rats using 5-fluorouracil (5-FU) and acetic acid. Rats were randomized into groups receiving topical formulations of *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacillus clausii*, *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum*, sucralfate, triamcinolone, and a control group. Treatments were administered for five consecutive days. OM severity was assessed through macroscopic and histopathological scoring, fibrosis grading, and inflammatory markers (TNF- α , IL-10, PGE2).

L. acidophilus and *L. reuteri* significantly reduced OM scores compared to controls. *L. acidophilus* also decreased fibrosis and PGE2 levels ($p < 0.05$), suggesting **anti-inflammatory** and **antifibrotic** activity. *B. clausii* and *B. coagulans* showed moderate efficacy, while sucralfate and triamcinolone reduced inflammation but were less effective in tissue regeneration. No significant differences were observed in IL-10 levels.

Topically administered probiotics, particularly *L. acidophilus*, exhibit promising therapeutic potential in alleviating chemotherapy-induced OM by modulating inflammation and promoting mucosal healing. These findings support localized probiotic therapy as a novel, non-systemic strategy for OM management in clinical practice.

Key Words: 5-fluorouracil; Antifibrotic; Anti-inflammatory; OM score; Oral Mucositis; Probiotic

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ORAL MUKOZİT	4
2.1.1. Oral Mukozitin Fizyopatolojisi	6
2.1.2. OMS (Oral Mukozit Şiddet Skalası) Nedir?	8
2.1.2.1. OMS Ölçeği ve Derecelendirmesi	8
2.1.2.2. OMS'nin Klinik Kullanımı ve Önemi	9
2.1.3. Oral Mukozitin Kemoterapi ve Radyoterapi Tedavi Seyrine Etkileri	10
2.1.4. Oral Mukozit Oluşumunu Tetikleyen Ajanlar	12
2.1.5. Oral Mukozitte Moleküler Enflamasyon Mekanizmaları	18
2.1.6. Radyoterapi ve Kemoterapiye Bağlı Oral Komplikasyonların Yönetimi	24
2.2. PROBİYOTİKLER.....	25
2.2.1. Probiyotiklerin Oral Mukoza Sağlığına Etkisi	26
2.2.2. Probiyotiklerin Oral Mukozit Tedavisindeki Rolü	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Kimyasal Ajanlar	29
3.2. Deney Hayvan Grupları	30
3.3. İlaç Uygulamaları ve Deney Dizaynı.....	31
3.4. Moleküler ve Histopatolojik Analizler	33
3.4.1. Histopatolojik Analizler İçin Ön Hazırlıklar	33

3.4.2. Hematoksilen-Eozin (Hve E) Boyama Metodu	33
3.4.3. Masson Trikrom (MT) Boyama Yöntemi	35
3.4.4. İmmunohistokimya Boyama Protokolü	36
3.4.5. Elisa Yöntemi	37
3.5. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR	41
4.1. Makroskopik Oral Mukozit ve Histopatolojik Skorlar	41
4.2. Probiyotiklerin vücut ağırlığına etkisi	50
4.3. İnflamasyon Parametreleri Üzerindeki Etki	52
4.4. Korelasyon Analizi	55
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR.....	62
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELELER

5-FU	: 5-Fluorouracil
CFU	: Colony Forming Units
COX	: Cyclooxygenase
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
H&E	: Hematoxylin and Eosin
IHC	: Immunohistochemistry
IL-10	: Interleukin-10
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MT	: Masson's Trichrome
OM	: Oral Mucositis
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TLR	: Toll-Like Receptor
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alpha

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Mukozit Oluşumu ve İlerleme Aşamaları	23
Tablo 2.2.	Oral ve İnterstinal Mukozit/İshal için Probiyotikleri Araştıran Klinik Çalışmalar	26
Tablo 3.1.	Deney grupları.....	30
Tablo 3.2.	Çalışma Takvimi	32
Tablo 3.3.	Doku Hazırlama Tekniği.....	33
Tablo 3.4.	Hematoksilen ve Eozin Boya Metodu.....	35
Tablo 3.5.	Masson Trikrom Boya Metodu	35
Tablo 3.6.	İmmunohistokimya Boyama Metodu.....	37
Tablo 4.1.	Grupların dağılımı, mortalite ve ölüm zamanına göre dağılımlar.....	43
Tablo 4.2.	Hayatta kalanlarda fibrozis skoru ile histopatolojik skor dağılımı.	44
Tablo 4.3.	Sağlıklı ve kontrol gruplarının mortalite açısından dağılımlarının karşılaştırılması.	44
Tablo 4.4.	Deney gruplarının mortalite açısından dağılımlarının karşılaştırılması.	45
Tablo 4.5.	Sağlıklı ve kontrol gruplarının histopatolojik skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.6.	Sağlıklı ve kontrol gruplarının histopatolojik skorlar açısından dağılımlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.7.	Deney gruplarının histopatolojik skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması 13.gün.....	46
Tablo 4.8.	Deney gruplarının histopatolojik skorlar açısından dağılımlarının karşılaştırılması	47
Tablo 4.9.	Sağlıklı ve kontrol gruplarının fibrozis skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.10.	Sağlıklı ve kontrol gruplarının fibrozis skorları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.11.	Deney gruplarının fibrozis skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.	48

Tablo 4.12. Deney gruplarının fibrozis skorları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.	49
Tablo 4.13. Gruplar arasında fibrozis skoru ve histopatolojik skora ait ortalama (ya da medyan) değerlerin karşılaştırılması.	50
Tablo 4.14. Sağlıklı ve kontrol gruplarının ortalama/medyan ağırlık değerleri açılarından karşılaştırılması. (1-13. Günler)	51
Tablo 4.15. Sağlıklı ve kontrol gruplarının ortalama/medyan laboratuvar değerleri açılarından karşılaştırılması.	52
Tablo 4.16. Deney gruplarının ortalama/medyan ağırlık değerleri açılarından karşılaştırılması.	53
Tablo 4.17. Deney gruplarının ortalama/medyan laboratuvar değerleri açılarından karşılaştırılması. 13. gün verisi.....	54
Tablo 4.18. Korelasyon analizleri.....	56
Tablo 4.19. Gruplara göre korelasyon analizleri	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Oral mukozanın histolojik yapısı	6
Şekil 2.2.	Oral mukozitin beş fazlı fizyopatolojisi	8
Şekil 2.3.	Kemoterapi Ajanlarının mukozit ile ilişkisi	14
Şekil 2.4.	TNF- α 'nın inflamasyon için aktive ettiği aracı yolları (TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion	20
Şekil 2.5.	IL-10'un Spesifik Reseptörle Etkileşim Mekanizmasının Şematik Gösterimi	21
Şekil 3.1.	Kullanılan ELİSA kiti ve içeriği	38
Şekil 3.2.	Microplate okuyucu ile 450 nm'de okutuldu	39
Şekil 4.1.	Histopatolojik ve fibrozis skorları	42
Şekil 4.2.	Boyalarla boyanmış yara görünüşleri	43
Şekil 4.3.	Gruplar arasında mortalite açısından karşılaştırma	45
Şekil 4.4.	Gruplar arasında histopatolojik skor açısından karşılaştırma.	47
Şekil 4.5.	Gruplar arasında fibrozis skoru açısından karşılaştırma.	49
Şekil 4.6.	Bodyweight changes of animals	51
Şekil 4.7.	Gruplar arasında ağırlık farkı açısından karşılaştırmayı gösteren box-plot grafiği	53
Şekil 4.8.	Parameters of inflammation and immunohistological staining p<0,005 for PGE ₂	54
Şekil 4.9.	Gruplar arasında PGE ₂ açısından karşılaştırmayı gösteren box-plot grafiği	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mukozit, özellikle kemoterapi ve radyoterapi gibi kanser tedavileri sırasında görülen, ağız ve gastrointestinal sistemdeki mukoza zarlarının iltihaplanmasıdır. Mukozit, genellikle hızlı bölünen epitel hücrelerinin hasar görmesiyle ortaya çıkar ve bu durum, ağrı, yaralar ve beslenme güçlükleri gibi semptomlara yol açar (Sonis, 2004).

Günümüzde mukozit tedavisinde oral bakteri yükünü azaltmak ve ikincil enfeksiyonları önlemek için sistemik veya topikal antimikrobiyal ajanların kullanımı yaygındır. Fakat topikal veya sistemik antimikrobiyallerin kullanımı sonucu oral mikrobiyotanın kontrolsüz azaltılmasının oral mukozit yönetimi için çözüm olmadığını bilinmektedir. Bunun yerine, hem oral mikrobiyota disbiyozunu hem de konakçı immün yanıtını hedefleyen terapötik bir yaklaşım, daha büyük klinik fayda sağlayabilir.

Kemoterapi ve radyasyon tedavilerinden kaynaklanabilecek komplikasyonları yönetmek için probiyotikler gibi yenilikçi terapötik stratejiler kullanılmaktadır. (Mirza 2022). Probiyotikler, “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır.

kanser tedavisine bağlı oral mukozit insidansını azaltırken, kanser tedavisini daha yüksek oranda tamamlayabilen hastalarda oral mukozit oranının azalması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Oral probiyotik ürünlerin, kanser tedavisine bağlı oral mukozit insidansını azaltırken, kanser tedavisini daha yüksek oranda tamamlayabilen hastalarda oral mukozit oranının azalması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yararlı bakteriler olarak tanımlayabileceğimiz probiyotiklerin, savunma hücrelerinin aktivite ve sayılarında ayrıca mukozaların korunmasında önemli yeri olan immunoglobulin A üretiminde artış sağladığı bilinmektedir. Bu bilgi baz alınarak,

kemoterapi/radyoterapi ya da immünoterapi tedavisi almakta olan kanser hastalarına probiyotik verilerek, tedavinin yan etkilerinde azalma ya da tedavi etkinliğinde artış olması düşünülmektedir.

Kemoterapi ve radyoterapi sonrası oluşan mukoza hasarında probiyotik kullanımı tedavide ve mukoza hasarının gelişmesini önlemede daha uygun ve etkili olması öngörülmektedir.

1.1. Amaç

Ağız içi florasının enfeksiyöz ve enflamatuar komplikasyon potansiyelini azaltmak , mukoza iyileşmesini hızlandırmak, hücre yenilenmesini artırmak ve ağız içi epitel hücresinin proliferasyonunu hızlandırmak için uygun probiyotikleri saptayarak, destekleyici maddeler ile uygun formülasyon oluşturmaadır. Bunun sonucunda kemoterapi ve radyoterapi gören hastalarda oluşan oral mukoziti tedavi etmek, oral mukozit semptomlarının şiddetini azaltmak ve tekrar gelişimini minimum düzeye getirmektir.

Ağız içi mikrobiyatasının sağlıklı düzeye gelmesini desteklemeyi ve mukozit lezyonu görülmeyen sağlıklı kişilerde de profilaktik olarak kullanılan bir ağız bakım ürünü kombinasyonu geliştirmek.

Yapılacak in vivo çalışmada 7 grup arasında karşılaştırma yapmak amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda her grup arasında ortak ve artıcı karşılaştırma yapmak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Ağız mukozası, doğumda genellikle sterildir, fakat doğum kanalından geçerken kontamine olabilir. Doğum sonrası 8-12 saatte büyük olasılıkla anneden gelen viridans streptokoklar üstünlük sağlar ve yaşam boyu kalıcı florada bu üstünlük devam eder. Yaşamın erken dönemlerinde aerob ve anaerob stafilokoklar, Gr-diplokoklar (*Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*), difteroidler ve bazen laktobasiller buna eklenir. Dişler çıkmaya başlayınca vibriolar ve laktobasillerle birlikte anaerob spiroketler, *Prevotella* türleri (özellikle *Prevotella melaninogenica*), *Fusobacterium* türleri, *Rothia* türleri ve *Capnocytophaga* türleri yerleşir. *Actinomyces* türleri ve bazen çeşitli protozoonlar erişkinde normal tonsil dokusunda ve gingivalarda normal olarak bulunur. Ağız boşluğunda mayalar (*Candida* türleri) bulunur (Gupta ve ark., 2019).

Oral mukoza membranında bozulmanın sebepleri aşağıdaki nedenlere bağlı oluşabilir:

- Yetersiz beslenme
- Yetersiz ağız hijyeni
- Entübasyon
- Nazogastrik tüp
- Kanser
- Travma
- Stres
- Sigara
- İlaçlar (immünsüpresif ilaçlar, neoplastik ilaçlar v.s.)
- Enfeksiyon (Viral enfeksiyonlar) (Hong ve ark., 2019).

Kanser, kemoterapi ve oral mukozit ilişkisini değerlendirecek olursak; kemoterapi kanserin tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemler arasında yer alır ve kanserli hücrelerin gelişmesini ve çoğalmasını önlemek amacıyla kullanılır. Kemoterapi, kanserli hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini önlerken normal hücrelere de zarar vermektedir. Kemoterapinin bu sitotoksik zararından en fazla etkilenen oral mukoza epitel hücreleridir (Sonis, 2004).

Oral mukoza epitel hücreleri, diğer hücrelere göre daha hızlı bölünebilme özelliğine sahip olduğu için kemoterapik ajanlar oral mukoza hücrelerinin büyüme ve olgunlaşmasını baskılayarak ağız ve boğazdaki primer mukozal bariyeri bozmaktadır. Bunun sonucu olarak gelişen mukoza bariyerinde bozulma, epitel hücrelerde zayıflama, eritem, ödem, kanama, sık ülserasyonlar, ses kısıklığı, konuşma güçlüğü, çiğneme ve yutma güçlüğü ile karakterize olan oral mukozit; kemoterapi ve radyoterapi alanındaki uygulamalarda sıklıkla karşılaşılan, hastaların yaşam kalitesini ve genel sağlık durumlarını olumsuz yönde etkileyen, hastanın beslenmesini ve tedaviye uyumunu azaltan, ağız içinde yaralarla karakterize olan istenmeyen bir durumdur (Mirza ve ark., 2022; Sonis, 1990).

Kemoterapi tedavisindeki hastalarda genellikle tedavilerinin 5 ila 10. gününde mukozit semptomları görülmeye başlar. Belirtiler şunları içerir:

Ağızda ağrı, kızarıklık veya şişlik

Bazı kaynaklarda ağız ülseri veya lezyonları olarak adlandırılan ağız yaraları

Ağızda kanama

Ağız içinde beyaz irin lekeleri

Daha koyu tükürük sıvısı ve ağızdaki artan mukus (Gupta ve ark., 2019; Hong ve ark., 2019).

2.1. ORAL MUKOZİT

Oral mukozitin geçmişi radyasyon ve kemoterapi kadar eskidir (Sonis, 2009). Kanser tedavisinde uygulanan radyoterapi ve kemoterapi, kanserli hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini önlerken, hızlı çoğalabilme özelliğine sahip olan oral mukoza hücrelerinin de büyüme ve gelişmesini baskılayarak mukoza bariyerini bozmaktadır. Oral mukoza bariyerindeki bozulma, epitel hücrelerinde zayıflama,

eritem, ödem, kanama ve ülserasyonlarla sonuçlanmaktadır (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Oronsky ve ark.,2018) Oral mukozit psödomembran oluşumu ile ağız mukozasının eritem, ödem, ülserasyon ve inflamasyonu olarak tanımlanır (Gümüş, 2010; Bell ve Kasi, 2022). Oral mukozit, bölgesel (radyoterapi) ya da sistemik (kemoterapi) kanser tedavisinin yaygın bir yan etkisi olarak özellikle ağız boşluğunda, yanağın hareketli mukozasında, dudaklarda, yumuşak damak ve dilin yan yüzeylerinde görülür (Vagliano ve ark.,2011; Erden, 2013; Oronsky ve ark., 2018; Razmara ve Khayamzadeh, 2019; Negrin ve Toljanic, 2021).

Oral mukozit oluşumu ağrı, yutkunma güçlüğü ve konuşma yeteneğinde bozulma ile sonuçlanabilen, hastanın yaşam kalitesini bozan, oral mukozayı yaralayan, enflamatuvar veya ülseratif lezyonlara yol açan karmaşık bir süreçtir (Babic ve Murray, 2019; Basile ve ark.,2019 ; Yayla, 2017). Oral mukozit, kanser tedavisinde bazen doz sınırlayıcı olan önemli bir toksisite olarak rapor edilir (Lalla ve ark.,2014; Elad ve ark.,2020).

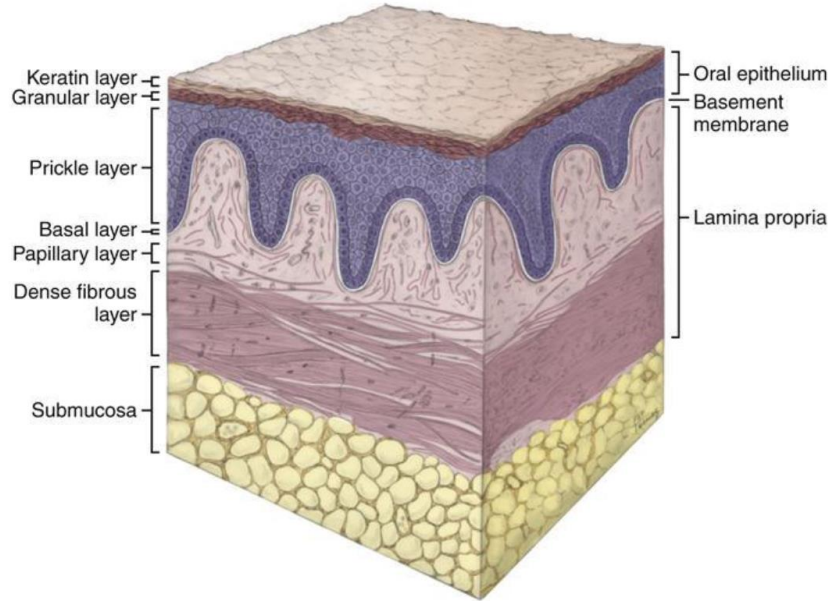
Özellikle kök hücre nakli sırasında ve baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrasında, OM sık görülen bir yan etki olarak bildirilir (Çakmak ve Nural, 2020; Vagliano ve ark.,2011).

Ağızda mukozit oluşumu sırasında dil veya diş eti gibi ağızımızın içindeki diğer dokular da etkilenebilir. Bu belirtileri yaşayan hastalar için yemek yemek acı verici bir hal alabilir ve yiyecek, içecekler için intolerans oluşması sonucu hastalar için yetersiz beslenme ve sıvı kaybı gibi istenmeyen sonuçlar doğabilir. Bunun yanı sıra hastalar yutma ya da konuşmada da sorunlar yaşayabilir (Sonis, 2004).

Mukozit için etkili, kesin sonucu olan bir tedavi bulunmamaktadır. Sadece destekleyici ve ampirik bakım önlemlerinin bulunduğu mukozitin gelişimini azaltmak veya önlemek için günümüzde; anestezi etken madde içerikli gargaralar, jel veya sprey şeklinde topikal anestezipler, benzidamin veya kortikosteroidler, ayrıca mukozal koruyucular kullanılmaktadır (Lalla ve ark., 2014; Peterson ve ark., 2011; Villa ve Sonis, 2016).

2.1.1. Oral Mukozitin Fizyopatolojisi

Oral mukoza, tunika mukoza ve tunika submukozadan oluşur. Tunika mukoza; epitel örtüsü, lamina propriya ve muskularis mukoza tabakalarını içerir (Şekil 1). Lamina propriya, bağışıklık sistem hücrelerini, kan ve lenf damarlarını içeren gevşek bağ dokusudur. Lamina propriyanın esas hücreleri olan fibroblastlar, ekstrasellüler matriksin temel maddesi olan kollajenin sentezinden sorumludur. Muskularis mukoza ise mukozayı submukozadan ayıran düz kas hücrelerinin oluşturduğu tabakadır. Muskularis mukoza genellikle düz kas hücrelerinden oluşmakla birlikte bazı bölgelerde çizgili kas hücrelerini de içerir. Tunika submukoza, çok sayıda kan ve lenf damarları ile sinir ağı içeren sıkı bağ dokusundan oluşmuştur. Lokasyona göre submukoza; yağ dokusu, minör tükürük bezleri, kas ve lenfoid doku içerebilir (Alakaya, 2013; Brizuela ve Winters, 2022; Coşkun, 2020).



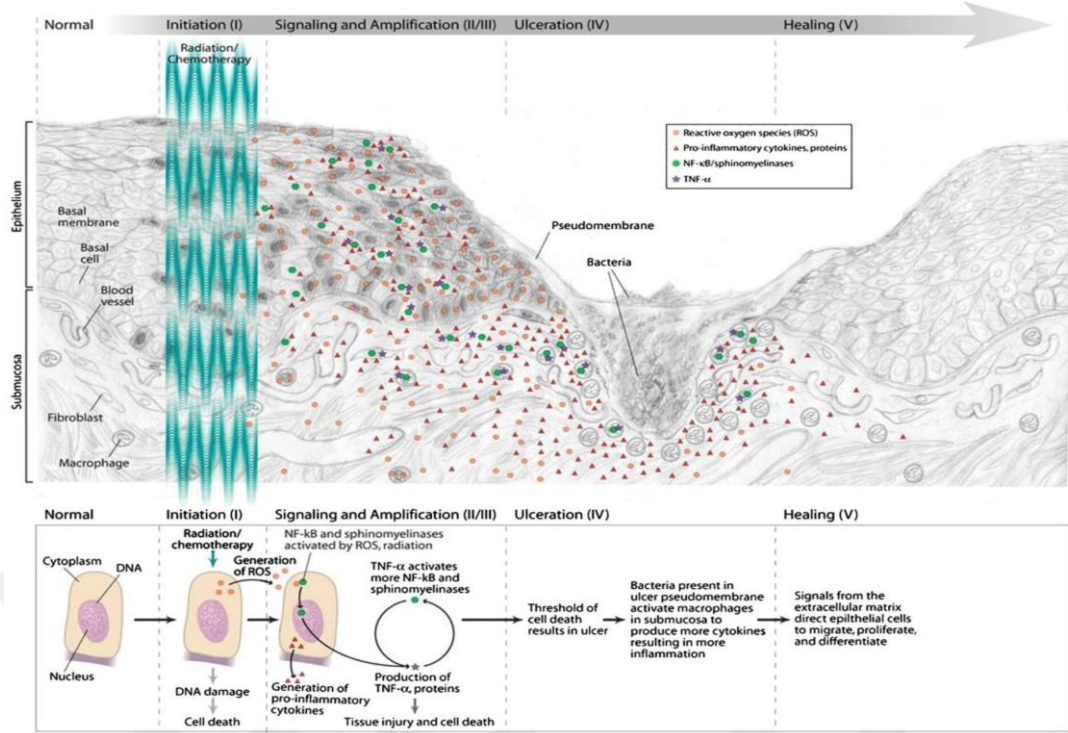
Şekil 2.1. Oral mukozanın histolojik yapısı (<https://pocketdentistry.com>)

Oral mukozanın birçok görevi bulunmaktadır. En önemli görevi, mikroorganizmalara karşı vücudu korumasıdır. Oral mukozanın koruyucu görevinin yanı sıra salgılama, duyuların algılanması ve rezorbsiyon görevleri de bulunmaktadır. Salgılama görevini büyük ve küçük tükürük bezleri aracılığıyla müsin, amilaz gibi sindirime yardımcı maddelerin salgılanmasını sağlayarak yapar. Ayrıca tükürük içinde bulunan

immünglobulinler, lokal immüitenin temel yapıları olarak mukozanın hücreselelementleri ile birlikte önemli bir koruma görevi üstlenir. Mukoza duyu algılama görevini ısı, dokunma, tat alma ve ağrı reseptörleri ile gerçekleştirir. Oral mukozanın rezorbe edebilme gibi önemli bir işlevinin olması nedeniyle çabuk etki yapması istenen ilaçların kullanımında oral mukozadan faydalanılır. Aynı zamanda, oral mukoza konuşma, yutkunma, çiğneme gibi motor fonksiyonlarda pasif olarak rol almaktadır (Brizuela ve Winters, 2022).

Oral mukozit, mukozanın tüm tabakalarını ve hücresele öğelerini içeren karmaşık bir süreçtir (Sonis ve ark., 2004). Kanser tedavisinin ikincil bir etkisi olarak görülen OM'nin fizyopatolojisini anlamak profilaksi, erken tanı, komplikasyonları yönetme ve terapötik başarıyı artırma konusunda önemli bir klinik araştırma alanıdır (Basile ve ark., 2019).

Oral mukozitin mekanik temellerinin çoğu henüz belirlenememiş olsa da, mevcut verilere dayanarak, oral mukozitin sadece epitelyal bir olay olmadığı, bundan daha fazlası olduğu belirtilmektedir. Oral mukozit, hücre dışı matriks de dahil olmak üzere, oral mukozanın bariyer hasarını içerir. Mukozitin fizyopatolojisi, beş fazlı mukozit modeli ile açıklanmıştır (Şekil 2.1). Açıklanan mukozit modeli lineer görünse de, yaralanma tüm yapılarda çok hızlı ve aynı anda meydana gelmektedir. Bu fazlar: başlangıç, haberci sinyallerin düzenlenmesi, sinyal artışı, ülserasyon ve iyileşme fazıdır (Sonis ve ark., 2004).



Şekil 2.2. Oral mukozitin beş fazlı fizyopatolojisi (Sonis, 2009).

2.1.2. OMS (Oral Mukozit Şiddet Skalası) Nedir?

Mukozadaki oral mukozit değerlendirmesini, mukozit şiddetine bağlı olarak sınıflandıran ve değerlendiren ölçeklendirme yöntemleri mevcuttur. En yaygın kullanılan oral mukozit derecelendirme ölçeklerinden biri Oral Mukozit Şiddet Skalası (Oral Mucositis Severity Scale)'dır (Sonis, 2004).

OMS, World Health Organization (WHO) tarafından geliştirilen ve oral mukozitin şiddetini sınıflandırmaya yarayan bir sistemdir. Bu ölçek, özellikle kanser tedavisi alan hastalarda ağız içi lezyonların derecesini objektif olarak belirlemeye yardımcı olur. OMS, genellikle kanser tedavisinin yan etkileri olarak ortaya çıkan oral mukozit ile ilişkili semptomları izlemek, tedavi sürecini yönlendirmek ve hastaların bakımını optimize etmek amacıyla kullanılır (WHO, 1979; Lalla ve ark., 2014).

2.1.2.1. OMS Ölçeği ve Derecelendirmesi

OMS, 0'dan 4'e kadar derecelendirilen beş seviyeli bir sistem sunar. Her seviyede ağız içi mukozit semptomlarının şiddeti artar ve buna bağlı olarak tedavi yönetimi değişebilir. OMS ölçeği şu şekilde tanımlanır (Peterson ve ark., 2011):

Grade 0 (0. derece): Mukozit yoktur. Ağız içinde herhangi bir lezyon veya semptom bulunmaz.

Grade 1 (1. derece): Hafif mukozit. Ağızda yalnızca hafif kızarıklık ve rahatsızlık mevcuttur, ancak herhangi bir lezyon bulunmaz.

Grade 2 (2. derece): Orta derecede mukozit. Ağız içinde ağrılı yaralar ve ülserler oluşmuş olabilir. Yutma veya konuşma zorlukları olabilir, ancak beslenme genellikle etkilenmez.

Grade 3 (3. derece): Şiddetli mukozit. Ağızda büyük yaralar ve açık ülserler bulunur. Bu durumda hastanın beslenmesi ve sıvı alımı ciddi şekilde etkilenebilir ve ağrı oldukça yoğundur.

Grade 4 (4. derece): Çok şiddetli mukozit. Ağız içinde çok geniş lezyonlar veya ülserler mevcuttur. Hastanın beslenmesi tamamen engellenmiş olabilir ve ciddi tıbbi müdahale gereklidir.

2.1.2.2. OMS'nin Klinik Kullanımı ve Önemi

OMS, oral mukozitin klinik izleminde ve tedavi sürecinde önemli bir araçtır. WHO'nun Oral Mukozit Şiddet Skalası, özellikle kanser tedavisi gören hastaların ağız içi sağlığını izlerken aşağıdaki amaçlar için kullanılır:

Tedavi Planlaması: Oral mukozit şiddetinin derecelendirilmesi, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur. Örneğin, grade 2 ve üzeri mukozit durumlarında topikal ağrı kesiciler, lokal antiseptikler ve beslenme desteği gibi ek tedbirler gerekebilir (Villa ve Sonis, 2016).

Hastanın Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Oral mukozit şiddetinin artması, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Şiddetli mukozit, özellikle yutma ve ağız hijyenini zorlaştırarak hastanın genel sağlığını olumsuz etkileyebilir. OMS, bu etkilerin izlenmesini ve yönetilmesini sağlar (Elting ve ark., 2003).

Tedaviye Uyumu Artırma: Mukozit şiddeti arttıkça, hastaların tedaviye uyumu azalabilir. Tedavi sürecinde hastaların ağrıları yönetilmeli ve semptomları hafifletilmelidir. OMS, tedavi sürecindeki bu değişiklikleri izlemeye yardımcı olur.

Klinik Araştırmalarda Kullanım: OMS, klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılır. Kanser tedavisi gören hastalarda oral mukozitin şiddetini objektif bir şekilde değerlendirmek için bu ölçek, tedavi protokollerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılır (Sonis ve ark., 2004).

2.1.3. Oral Mukozitin Kemoterapi ve Radyoterapi Tedavi Seyrine Etkileri

Kemoterapi, kanser tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden birisidir ve kanserli hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini önlemek amacıyla kullanılır. Kemoterapi, kanserli hücrelerin bu çoğalım ve gelişimini önleme işlevini yaparken normal hücrelere de zarar vermektedir. Kemoterapinin bu normal hücrelere olan sitotoksik zararından en fazla etkilenen hücreler, oral mukoza epitel hücreleridir. Oral mukoza epitel hücreleri diğer hücrelere göre daha hızlı bölünebilme özelliğine sahip olduğu için kemoterapik ajanlar, oral mukoza hücrelerinin büyüme ve olgunlaşmasını baskılayarak ağız ve boğazdaki primer mukozal bariyeri bozmaktadır. Bunun sonucu olarak gelişen oral mukozit, mukoza bariyerinde bozulma, epitel hücrelerde zayıflama, eritem, ödem, kanama, sık ülserasyonlar, ses kısıklığı, konuşma güçlüğü, çiğneme ve yutma güçlüğü ile karakterizedir (Sonis, 2004; Peterson ve ark., 2011).

Radyoterapi de kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Oral mukozit, bu tedavilerin en sık karşılaşılan yan etkilerinden biridir ve tedavi yönetimini önemli ölçüde etkileyebilir. OM, standart ve/veya miyeloablatif kemoterapi gören hastaların %40–100’ünü ve baş-boyun radyoterapisi alanların neredeyse tamamını etkilemektedir (Gupta ve Epstein, 2019; Lalla ve ark., 2014). OM’nin ağrılı semptomları genellikle düşük yaşam kalitesine, parenteral beslenme ihtiyacına, intravenöz analjezik kullanımına ve uzun hastanede yatışlara neden olmaktadır.

Oral mukozit, ağız içindeki mukozal dokuların iltihaplanması, yaralar, ağrı ve bazen enfeksiyonlarla kendini gösterir. şiddetli vakalarda mukozit, tedavi sürecini zorlaştırabilir ve tedavi dozları üzerinde değişiklikler yapılmasını gerektirebilir. Bu durum tedavi süresini de uzatabilmektedir. şiddetli mukozit vakalarında tedavi dozları genellikle azaltılır, tedavi ertelenir veya yönetim stratejileri değiştirilir (Villa ve Sonis, 2016). Aynı zamanda ağrı yönetimi, beslenme desteği, farmakolojik müdahaleler ve önleyici stratejiler gibi destekleyici yaklaşımlar da tedavi sürecinin

önemli parçalarıdır. Bu yaklaşımlar, hastaların tedaviye devam etmelerini sağlamak ve yaşam kalitelerini artırmak için kullanılmaktadır (Elad ve ark., 2020).

Günümüzde kemoterapi ve radyoterapi gören hastaların oral mukozit nedeniyle tedavi yönetiminde yapılan değişiklikler ve bu durumun tedavi dozlarına etkisi hakkındaki düzenlemelere aşağıda yer verilmiştir.

Kemoterapi ve radyoterapi dozlarında azaltma; Oral mukozit, kemoterapi ve radyoterapinin başlıca yan etkilerinden biri olup, bu durum tedavi yönetimini doğrudan etkileyebilir. Mukozit, ağız içi doku hasarına yol açarak şiddetli ağrı, beslenme zorlukları ve enfeksiyon riskini artırabilir. Bu da şiddetli mukozit vakalarında kemoterapi ve radyoterapi hastalarında tedavi yönetimini ve seyrini değiştirmek zorunda bırakabilir.

Oral mukozit geliştiğinde, kemoterapinin şiddeti azaltılabilir. Kemoterapi ilaçları, hızla bölünen hücreleri hedef alır ve bu durum ağız içindeki epitel hücrelerini etkileyebilir. Mukozit şiddetli hale geldiğinde, tedavi dozlarının azaltılması gerekebilir. Bu, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve tedaviye devam etmek için yapılan bir stratejidir. Ayrıca, tedavi süresinin uzatılması veya bazı tedavi seanslarının ertelenmesi de gerekebilir (Sullivan ve ark., 2021).

Özellikle baş ve boyun bölgesi için uygulanan radyoterapiler mukozite yol açar. Radyasyonun etkisiyle ağız mukozasında hücre yenilenmesi engellenir, bu da mukozit gelişimini tetikler. Şiddetli mukozit vakalarında, radyoterapi dozları genellikle azaltılır veya tedavi süresi uzatılır. Radyoterapiye bağlı mukozit şiddetli olduğunda, tedavi süreci yeniden yapılandırılabilir ve mukozit iyileşene kadar tedavi ertelenebilir (Migliorati ve ark., 2020).

Ağrı yönetimi ve beslenme tedavileri ; oral mukozit, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir, çünkü şiddetli ağrı ve beslenme zorlukları meydana gelir. Bu nedenle kemoterapi ve radyoterapi tedavisi alan hastalarda, oral mukozit nedeniyle tedavi yönetiminde ağrı yönetimi de çok önemlidir. Topikal anestezikler (lidokain gibi), ağrı kesiciler ve opioid olmayan analjezikler kullanılarak ağrı yönetilebilir (Sonis, 2020). Ayrıca, sistemik ağrı tedavileri ve bu tedavilerle ilgili düzenlemeler de yapılabilir.

Oral mukozit nedeniyle hastaların beslenme alımları kısıtlanabilir, bu da tedaviye devam etmeyi zorlaştırabilir. Ağız içindeki yaralar, hastaların normal yemek yemelerini zorlaştırabilir. Beslenme desteği sağlamak için enteral beslenme (özellikle ağız yoluyla beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda) kullanılabilir. Bu beslenme tedavisi, ağız içindeki yara iyileşmesini hızlandırmaya yardımcı olabilir. (Migliorati ve ark., 2020).

Farmakolojik müdahale ve destekleyici tedavi; kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar için oral mukozit tedavisinde farmakolojik müdahaleler, tedavi sürecinde yönetimi iyileştirmek için kritik bir rol oynar. Bu tedaviler arasında şunlar bulunur:

Topikal anestezipler ve steroidler; şiddetli mukozit nedeniyle ağrı yaşayan hastalar için topikal anestezipler (lidokain gibi) ve kortikosteroidler (prednizon gibi) kullanımı yaygındır. Bu ilaçlar, inflamasyonu ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir. Topikal steroidler, inflamasyonu azaltarak mukozit semptomlarını hafifletebilir ve hastaların tedaviye devam etmelerini sağlayabilir (Sonis, 2020).

Korunma ve önleyici stratejiler; oral mukozitin tedavi sürecine etkisini azaltmak için çeşitli koruyucu stratejiler geliştirilmiştir. Bu stratejiler, tedavi başlamadan önce hastaların mukozit gelişimini engellemek amacıyla kullanılabilir.

Ağız bakımı ; kanser tedavisi sırasında ağız bakımının sıkı bir şekilde takip edilmesi, mukozit riskini azaltmada çok önemlidir. Tedavi başlamadan önce hastalara ağız hijyeninin korunmasına yönelik eğitimler verilir. Diş fırçalama, gargara yapma ve ağız içindeki enfeksiyonları engelleme gibi adımlar, mukozit gelişimini azaltabilir (Tao ve ark., 2020).

Preventif ilaçlar; kemoterapi veya radyoterapi öncesinde hastalara, mukozit gelişimini engellemeye yönelik topikal ajanlar ve tedavi öncesi ilaçlar verilebilir. Bu tür önleyici tedavi, mukozit riskini azaltabilir ve tedavi sürecinin daha verimli hale gelmesini sağlar. (Tao ve ark., 2020).

2.1.4. Oral Mukozit Oluşumunu Tetikleyen Ajanlar

Oral mukozit, çeşitli ajanlar tarafından tetiklenebilir. Bu ajanlar, genellikle kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi ve bazı biyolojik tedaviler gibi kanser tedavisi sırasında kullanılan ilaçlardır. Kemoterapi sırasında kullanılan çeşitli ilaçlar,

özellikle hızlı bölünen hücreleri hedef alır ve ağız içindeki epitel hücrelerini de etkileyebilir. Bu ilaçlar arasında en yaygın olanları 5-fluorouracil (5-FU), metotreksat, doksorubisin ve siklofosfamiddir. 5-FU gibi antimetabolitler, hücre bölünmesini engelleyerek ağız mukozasında hücre yenilenmesini bozar ve mukozit gelişimine yol açar (Kumar ve ark., 2021; Shen ve ark., 2022).

Özellikle kemoterapi sırasında kullanılan çeşitli kemoterapötik ilaçlar, özellikle hızlı bölünen hücreleri hedef alır ve ağız içindeki epitel hücrelerini de etkileyebilir. Bu ilaçlar arasında en yaygın olanları 5-FU, metotreksat, doksorubisin ve siklofosfamiddir. 5-FU gibi antimetabolitler, hücre bölünmesini engelleyerek ağız mukozasında hücre yenilenmesini bozar ve mukozit gelişimine yol açar (Kumar ve ark., 2021; Shen ve ark., 2022).

Chemotherapy agents associated with mucositis

Category	Specific Drugs
Alkylating agents	Busulfan
	Carboplatin
	Cisplatin
	Cyclophosphamide
	Ifosfamide
	Mechlorethamine
	Melphalan
	Procarbazine
	Thiotepa
Anthracyclines	Daunorubicin
	Doxorubicin
	Epirubicin
	Idarubicin
	Mitoxantrone
Antimetabolites	6-Mercaptopurine
	6-Thioguanine
	Capecitabine
	Cytarabine
	Fludarabine
	Fluorouracil
	Gemcitabine
	Hydroxyurea
	Methotexate
	Pemetrexed
	Pralatrexate
Antitumor antibiotics	Dactinomycin
	Bleomycin
	Mitomycin
Taxanes	Docetaxel
	Paclitaxel
Topoisomerase inhibitors	Etoposide
	Irinotecan
	Teniposide
	Topotecan
Molecularly targeted agents	Cabozantinib
	Cetuximab
	Erlotinib
	Everolimus
	Lenvatinib
	Palbociclib
	Panitumumab
	Regorafenib
	Sorafenib
	Sunitinib
	Temsirolimus

UpToDate®**Şekil 2.3. Kemoterapi Ajanlarının mukozit ile İlişkisi (<https://www.uptodate.com>)**

Şekil 2.3'te sunulduğu üzere birçok kemoterapi ajanının mukozit oluşumunda etkisi vardır. Bunlar içerisinde 5-FU, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır ve sıklıkla tedaviye bağlı yan etkilerden biri olan oral mukozite yol açabilir.

5-FU'nun oral mukozite neden olma mekanizmaları, hücresel ve biyokimyasal düzeydeki çeşitli süreçlerle ilişkilidir. Bu mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir:

DNA sentezinin engellenmesi; 5-FU, bir antimetabolit olarak, hücrelerin DNA sentezini inhibe eder. 5-FU, hücrede aktif form olan 5-fluorodeoksiuridin monofosfat (5-FdUMP) ve 5-fluorouridin trifosfat (5-FUTP)'ye dönüşür. 5-FdUMP, timidilat sentazı inhibe ederek deoksitimidin monofosfat (dTMP) üretimini engeller ve DNA sentezini bozar. Bu, hızlı bölünen hücrelerin (örneğin ağız mukozasında bulunan hücreler) büyümesini engeller, bu da epitel hücrelerinin hasar görmesine ve ağız mukozitinin gelişmesine yol açar. Bu mekanizma, kemoterapi sonrası mukozit gelişiminin temel biyolojik yoludur (Kumar ve ark., 2021; Lee ve ark., 2020).

Hücrel apoptoz ve iltihaplanma; 5-FU'nun hücre içindeki etkileri sadece DNA sentezinin engellenmesi ile sınırlı kalmaz, aynı zamanda apoptozu (programlanmış hücre ölümünü) tetikleyebilir. Özellikle hızlı bölünen hücrelerde bu süreç daha belirgindir. Ağız mukozasında, 5-FU'nun etkisiyle epitel hücreleri ölür, bu da doku hasarı ve iltihaplanmaya yol açar. Bunun yanı sıra, apoptozdan kaynaklanan sitokin salınımı ve inflamasyon, ağız mukozitinin daha şiddetli hale gelmesine neden olabilir (Shen ve ark., 2022; Kundu ve ark., 2021).

Serbest radikal oluşumu ve oksidatif stres ; son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, 5-FU'nun oksidatif stresin artmasına ve serbest radikal üretiminin tetiklenmesine neden olduğunu göstermektedir. Serbest radikaller, hücre zarlarını ve DNA'yı zarara uğratarak hücrel hasara yol açar. Bu durum, özellikle ağız mukozasında mukozit gelişimini hızlandırır. Oksidatif stresin ve serbest radikal oluşumunun, 5-FU'nun tedaviye bağlı yan etkilerinde, özellikle mukozit gelişiminde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Pereira ve ark., 2021; Dong ve ark., 2023).

Bağışıklık sistemi yanıtı ve enflamasyon; 5-FU'nun bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, inflamatuvar yanıtları artırarak mukozit gelişimini şiddetlendirebilir. Kemoterapi sırasında bağışıklık sistemi genellikle zayıflar, ancak aynı zamanda inflamasyonun artması, ağız mukozasında hücrel hasara ve yaralanmalara yol açar. Bağışıklık hücreleri (örneğin, makrofajlar ve T hücreleri), enflamasyonu artırarak ağız mukozasında daha fazla hasara yol açar. 5-FU'nun, bu bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırdığı ve bunun da mukozit semptomlarını şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2022).

Enflamasyon, vücudun zararlara, enfeksiyonlara veya dokusal hasara karşı verdiği biyolojik bir yanıttır ve bu süreç, bağışıklık sisteminin aktifleşmesiyle başlar. Enflamasyonun mekanizması, çeşitli moleküler ve hücrel yanıtların birleşiminden oluşur.

Başlangıç (İrritasyon veya zarara tepki); enflamasyon genellikle hücrel veya dokusal hasara karşı başlar. Enflamasyonun başlangıcı, vücudun zarara karşı tepki vermesiyle ilişkilidir ve bu süreçte bağışıklık hücreleri devreye girer. Doku hasarı veya patojenler (örneğin bakteriler veya virüsler) hasara yol açtığında, bu durum inflamatuvar moleküllerin (sitokinler, kemokinler) salınımını tetikler. Sitokinler ve kemokinler, bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine çekmek için kritik rol oynar. Sitokinler arasında özellikle IL-1 β ve TNF- α gibi moleküller, inflamasyonun başlatılmasında önemli bir yer tutar (Nieman ve ark., 2020).

Vasküler yanıt; enflamasyonun vasküler aşamasında, kan damarlarının geçirgenliği artar ve bu da ödemin (sıvı birikmesi) oluşmasına yol açar. Damar duvarlarında artan geçirgenlik, daha fazla beyaz kan hücresinin (nötrofiller ve monositler) iltihaplı bölgeye ulaşmasını sağlar. Bu aşamada, prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörler, damar genişlemesine ve sıvı birikmesine yol açar. 2021'de yapılan bir çalışmada, vasküler yanıtın sadece enfeksiyonla değil, aynı zamanda kronik hastalıklar ile de ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Kronik hastalıklar, vasküler hasarı artırarak enflamasyonun devam etmesine neden olabilir (Jiang ve ark., 2021).

Hücrel yanıt; hücrel yanıt, enflamasyonun kritik bir aşamasıdır ve burada bağışıklık hücrelerinin aktive olması, enfeksiyon bölgesine çekilmesi ve zararlı ajanları ortadan kaldırması sağlanır. Nötrofiller ve makrofajlar, ilk yanıtı veren hücrelerdir ve bu hücreler, fagositoz (hücrelerin yabancı maddeleri yutması) yaparak enfeksiyon ajanlarını temizler. 2022'de yapılan bir çalışmada, nötrofillerin inflamasyonun erken evrelerinde patojenleri temizlemekteki rolü vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra, makrofajlar inflamasyonun geç dönemlerinde, doku iyileşmesini destekleyen moleküller salgılar (Zhu ve ark., 2022). Ayrıca, proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , IL-1 β) bu dönemde yüksek seviyelerde bulunur. Bu sitokinler, bağışıklık hücrelerinin birbirini tanımasını ve enfeksiyon bölgesine doğru yönelmesini sağlar (Barczyk ve ark., 2020).

Çözölme (Resolüsyon); enflamasyonun sona ermesi ve dokuların iyileşmesi, resolüsyon adı verilen bir süreçle gerçekleşir. Bu aşamada, inflamatuvar yanıtın fazla miktarda olumsuz etkilerinden kaçınılır ve doku onarımı başlar. Resolvinler, protektinler ve maresinler gibi moleküller, inflamasyonu sona erdirir ve iyileşmeyi teşvik eder. 2021 yılında yapılan bir çalışmada, inflamasyonun çözölmesinin yalnızca patojenleri temizlemekle kalmadığı, aynı zamanda dokuların yenilenmesi ve yeniden yapılanması için kritik öneme sahip olduğu ifade edilmiştir (Gao ve ark., 2021). Bu moleküller, inflamatuvar hücrelerin aktivitelerini azaltarak dokuların yeniden yapılandırılmasını destekler. Çözölme aşamasında da pro-resolüsyon lipitleri devreye girer. Bu lipitler, inflamasyonun sonlandırılması ve dokuların onarılması için önemlidir. Aksi takdirde, enflamasyon kronikleşebilir ve uzun vadeli doku hasarına yol açabilir.

Kemoterapinin yanı sıra radyoterapi, kanser tedavisinde kullanılan bir başka önemli ajan olup, baş ve boyun bölgesinde uygulandığında ağız mukozitine yol açar. Radyoterapi, mukozal hücrelerde DNA hasarına neden olarak hücre ölümünü ve epitel yenilenmesinin engellenmesini tetikler. Ayrıca, radyasyonun indüklediği oksidatif stres ve inflamasyon da mukozit gelişimini artırabilir. Radyoterapiye bağlı mukozit, tedavinin başından itibaren birkaç gün içinde başlayabilir ve tedavi süresince giderek şiddetlenebilir (Migliorati ve ark., 2020; Trotti ve ark., 2021).

Kemoterapi ve radyoterapi dışında biyolojik ilaçlar ve immünoterapilerde, kanser tedavisinde son yıllarda önemli bir yer tutmaktadır. Bu ilaçlar, bağışıklık sistemini hedef alarak kanser hücrelerine karşı daha etkili bir yanıt oluşturur, ancak bu süreç bazen ağız mukozasında hasara yol açabilir. Örneğin, PD-1 inhibitörleri (pembrolizumab, nivolumab gibi) ve CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab gibi) gibi immünoterapi ilaçları, bağışıklık sisteminin aktivitesini artırarak mukozal dokularda inflamasyon ve hasara neden olabilir. Bu tedaviler, ağızda şiddetli yaralar ve mukozit gelişimini tetikleyebilir (Jung ve ark., 2020; Seiwert ve ark., 2021).

Hedeflenmiş tedaviler, kanser hücrelerine spesifik olarak etki eden ilaçlar olup, genetik mutasyonları hedef alır. Ancak bu ilaçlar da mukozit gelişimine neden olabilir. Örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri (erlotinib, cetuximab gibi) ağız mukozasında iltihaplanma ve lezyonların gelişmesine

yol açabilir. EGFR inhibitörleri, mukozal hücrelerde hücre yenilenmesini engelleyerek ve inflamasyonu tetikleyerek oral mukozit riskini artırır (Sacco ve ark., 2020; Wang ve ark., 2022).

Bu tedavilere ek olarak bazı antibiyotikler ve diğer tedavi ajanları, oral mukozitte etkili olabilen etken maddeler arasındadır. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotikler, bakteriyel flora dengesizliğine yol açarak ağızda mantar ve bakteriyel enfeksiyon riskini artırabilir, bu da mukozit gelişimini tetikleyebilir (Ramakrishnan ve ark., 2021).

Sonuç olarak oral mukozit, kemoterapi, radyoterapi, biyolojik ilaçlar, immünoterapi ve hedeflenmiş tedaviler gibi kanser tedavisi sırasında kullanılan çeşitli ajanlar tarafından tetiklenebilir. Bu ajanlar, hücresel yenilenmeyi engelleyerek, inflamasyonu artırarak ve bağışıklık sistemini etkileyerek ağız mukozasında hasara yol açar. Bu tedavilere bağlı oral mukozitin yönetimi, tedavi sürecindeki bu biyolojik mekanizmaları anlamak ve uygun destek tedavileri ile yönetmek açısından büyük önem taşır.

2.1.5. Oral Mukozitte Moleküler Enflamasyon Mekanizmaları

Enflamasyon, vücudun zararlı uyarıcılara (örneğin, enfeksiyonlar, yaralanmalar veya toksinler) karşı verdiği bir biyolojik tepki olup, bağışıklık sistemi tarafından başlatılır ve hedef, zararlı ajanların yok edilmesi ve doku onarımının sağlanmasıdır. Bu süreç, ağrı, kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve fonksiyon kaybı gibi klinik belirtilerle kendini gösterir (Medzhitov, 2008).

Moleküler enflamasyon mekanizmaları, bağışıklık sisteminin çeşitli hücreleri ve molekülleri aracılığıyla başlatılan ve düzenlenen karmaşık biyolojik süreçlerdir. Bu mekanizmalar, vücudun enfeksiyon, doku hasarı ya da diğer zararlı uyaranlara karşı savunma tepkilerini yönetir. Enflamasyon, erken savunma yanıtlarından kronik inflamasyona kadar farklı seviyelerde meydana gelebilir ve her aşamada farklı moleküler sinyal yolları aktif olur (Medzhitov, 2008).

Enflamasyonun moleküler mekanizmaları, çeşitli biyolojik yollar ve moleküller aracılığıyla gerçekleşir. Bunlar arasında sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı, NF- κ B yolunun aktivasyonu, NLRP3 inflammasomu, MAP kinaz yolu ve prostaglandinlerin sentezi yer almaktadır. Bu süreçler inflamasyonun başlaması,

yayılması ve çözülmesinde kritik rol oynar (Chen ve ark., 2018; Takeuchi ve Akira, 2010). Bu mekanizmaların her biri, vücudun savunma yanıtlarını yönlendirir

Çalışmamızda enflamasyonda rol oynayan inflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-10 ve PGE₂ gibi medyatörlerin de düzeyine bakılacaktır. Bu medyatörler, inflamatuvar yanıtın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar düzenlenmesinde önemli rol oynar (O'Neill ve ark., 2013; Kalinski, 2012).

Enflamasyonun başlatılmasında rol oynayan başlıca moleküller sitokinlerdir. Bu moleküller, bağışıklık hücrelerinin aktive olmasını, hareket etmesini ve hedef dokulara yönlendirilmesini sağlar. Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan proteinlerdir ve enflamasyonun erken aşamalarında büyük rol oynar (Dinarello, 2000; Turner ve ark., 2014). Başlıca proinflamatuvar sitokinler arasında TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 bulunur. Bu moleküller, hücrel yanıtı başlatır, inflamasyon bölgesine bağışıklık hücrelerini çeker ve dokuların hasar görmesini engellemeye çalışır (Akdis ve ark., 2011).

TNF- α , IL-10 ve PGE₂, oral mukozadaki inflamasyonla ilişkili önemli moleküllerdir. Bu medyatörler, inflamasyonun başlatılması, düzenlenmesi ve sonucunda oluşan doku hasarının gelişmesinde kritik roller üstlenir (Kalinski, 2012; Zhao ve ark., 2016). Bu moleküllerden kısaca bahsedecek olursak ;

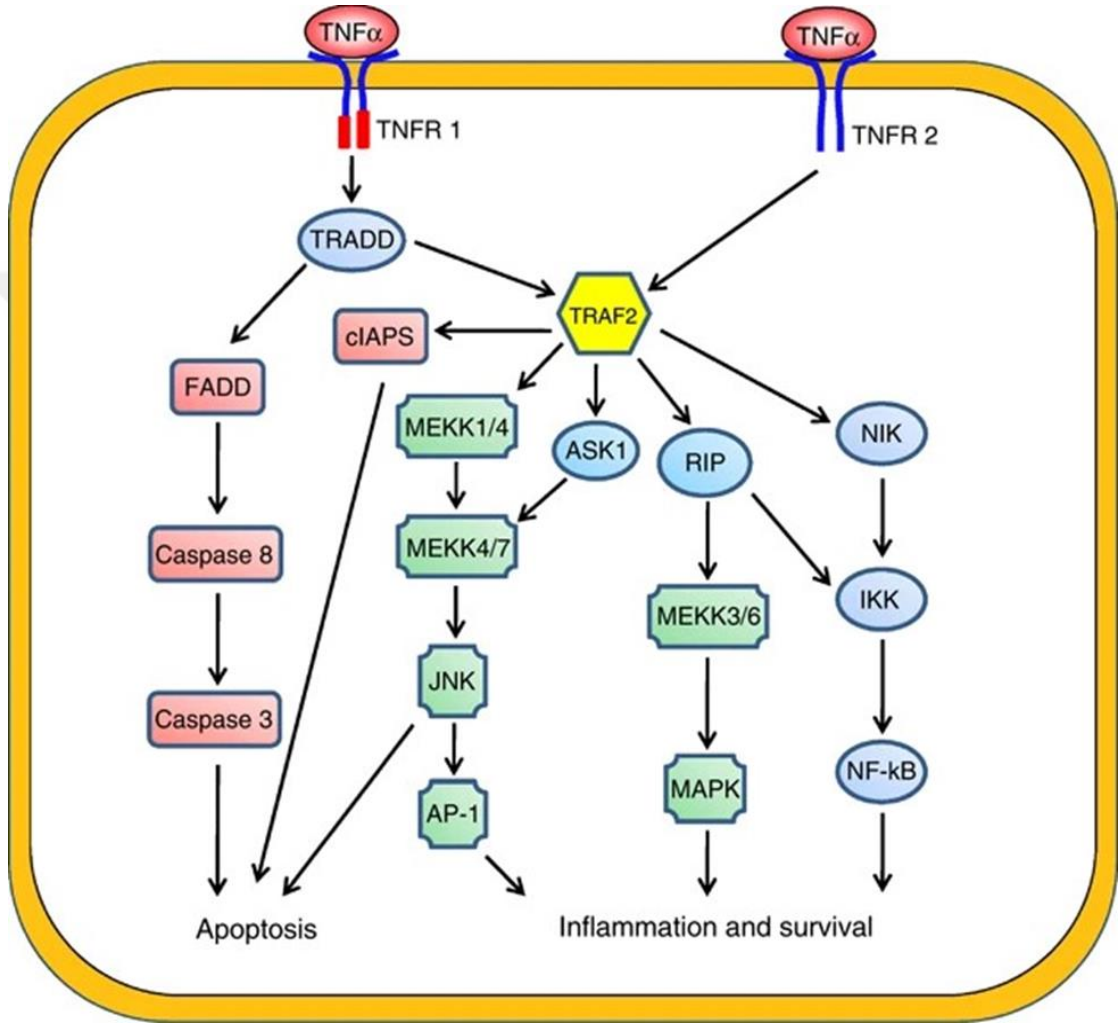
TNF- α (Tumor Necrosis Factor-Alpha) inflamasyonu başlatan ve pekiştiren başlıca pro-inflamatuvar sitokinlerden biridir. Oral mukozada, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar, travmalar ve otoimmün reaksiyonlar sonucunda aktive olur.

TNF- α 'nın oral mukozadaki rollerini sırasıyla ;enflamasyonun başlatılması, neutrofil ve makrofaj aktivasyonu, doku onarımının desteklenmesi , enflamasyonun yayılması , doku hasarı ve yıkımı olarak sıralayabiliriz.

TNF- α , oral mukozada, patojenlerin veya mekanik travmaların etkisiyle ilk savunma hücrelerinden (dendritik hücreler, makrofajlar) salınır ve böylece inflamatuvar yanıtı başlatır. TNF- α , pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını teşvik eder ve bağışıklık hücrelerinin iltihap bölgesine çekilmesine yardımcı olur.

TNF- α , neutrofil ve makrofajların aktive olmasına ve iltihap bölgesine yönlendirilmesine yardımcı olur. Bu hücreler patojenlere karşı etkili bir savunma

mekanizması oluştururken, aşırı aktive olmaları durumunda doku hasarına sebep olabilir (PubMed Central, 2018; Wikipedia: Phagocyte, 2025). Özellikle periodontal hastalıklar ve aftöz stomatit gibi oral hastalıklarda TNF- α düzeylerinde önemli artışlar gözlemlenmiştir (Chaudhuri ve ark., 2018; Teng ve Jin, 2024).



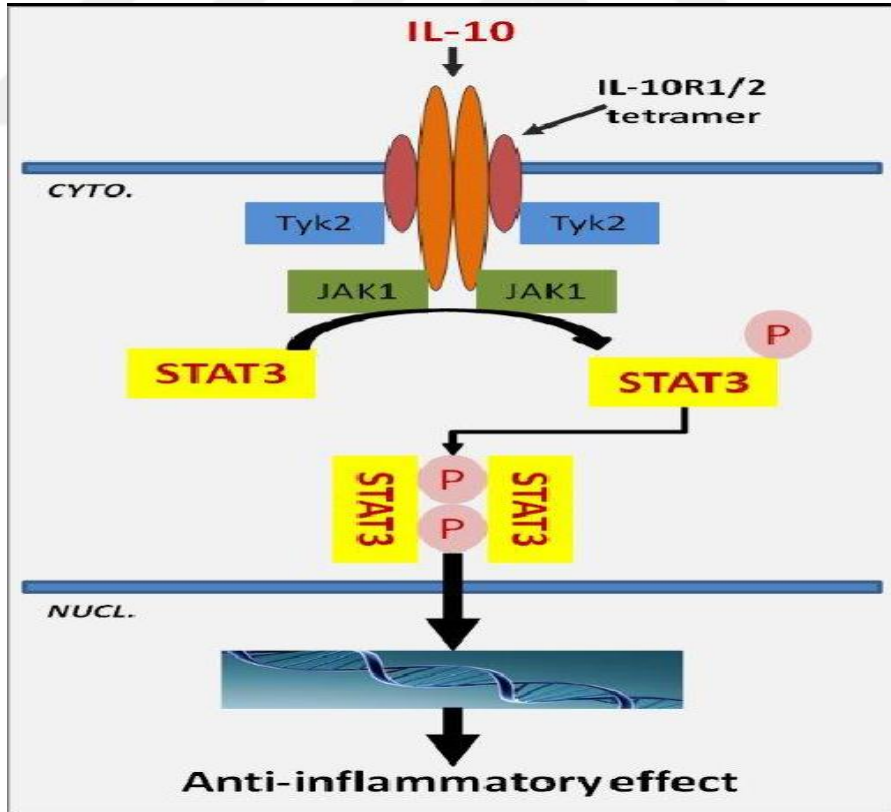
Şekil 2.4. TNF- α 'nın inflamasyon için aktive ettiği aracı yolları (TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion (Wu ve Zhou, 2019).

IL-10 (Interleukin-10), anti-inflamatuar bir sitokin olarak, immün yanıtları baskılar ve inflamasyonun dengelenmesine yardımcı olur. Oral mukozadaki aşırı inflamasyonu engellemeye yönelik kritik bir rol oynar.

IL-10'un oral mukozadaki rollerini de sırasıyla; immün yanıtın düzenlenmesi , doku onarımının desteklenmesi ,doku onarımının desteklenmesi, doku hasarı ve yıkımı olarak verebiliriz.

İmmün yanıtın düzenlenmesinde IL-10, aşırı inflamasyonu baskılayarak immün hücrelerin işlevlerini ve sitokin salınımını kontrol altında tutar. Bu mekanizma sayesinde mukozada doku hasarının önlenmesine yardımcı olur. Kemoterapi veya radyoterapi gören hastalarda, tükürükte yükselen IL-10 seviyeleri bu düzenleyici rolü yansıtabilir ve mukozitin şiddetini etkileyen önemli bir sitokin olduğunu gösterir (Kiyomi ve ark., 2022).

Doku onarımının desteklenmesinde IL-10, oral mukozadaki iyileşme süreçlerini hızlandırabilir. Bu sitokin, aşırı inflamasyonu kontrol altına alarak doku hasarını önlemeye yardımcı olur. IL-10 eksikliği veya yetersizliği ise inflamasyonun artmasına ve doku hasarının daha yaygın hale gelmesine neden olabilir (Ouyang ve ark., 2019).



Şekil 2.5. IL-10'un Spesifik Reseptörle Etkileşim Mekanizmasının Şematik Gösterimi (Kovaleva, 2015).

Prostaglandinler ise inflamasyon sırasında yağ asitlerinden sentezlenen biyolojik olarak aktif moleküllerdir. Bu moleküller COX-1 ve COX-2 enzimleri aracılığıyla üretilir ve genellikle PGE₂ (prostaglandin E2) gibi molekülleri içerir. PGE₂, damar genişlemesine, ödem oluşumuna ve bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgesine yönlendirilmesine neden olur (Ricciotti ve FitzGerald, 2011).

PGE₂, inflamasyonun önemli bir modülatörü olan bir prostaglandindir. Oral mukozadaki inflamasyon sürecinde, PGE₂ üretimi artar ve bu artış doku hasarına yol açarak klinik tablonun şiddetlenmesine neden olabilir (Kalinski, 2012; Ricciotti, 2011).

Prostaglandin E₂ (PGE₂), inflamasyonun biyokimyasal düzenleyicilerinden biri olarak hem doku onarımında hem de doku hasarında çift yönlü etkilere sahiptir. İnflamasyon bölgesinde damar genişlemesine (vazodilatasyon) yol açarak vasküler geçirgenliği artırmakta, bunun sonucunda ise immün hücrelerin iltihap alanına göçünü kolaylaştırarak inflamatuvar yanıtın güçlenmesine aracılık etmektedir. Ayrıca osteoklast ve fibroblast gibi hücrelerin aktivasyonunu indükleyerek kemik yıkımını hızlandırabilmektedir (Jiang, 2022). Klinik olarak, aftöz stomatit ve periodontal hastalıklar gibi inflamatuvar süreçlerde PGE₂ düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmektedir. Bu artış, doku yıkımını hızlandırarak iyileşme sürecini olumsuz etkilemekte ve yüksek PGE₂ seviyeleri genellikle şiddetli inflamasyonla ilişkilendirilmektedir (Jiang, 2022).

Oral mukozada inflamasyonun düzenlenmesinde temel rol üstlenen moleküler mediyatörler arasında tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlekin-10 (IL-10) ve PGE₂ öne çıkmaktadır. TNF- α , pro-inflamatuvar özellikleri ile inflamatuvar sürecin başlatılmasında kritik rol oynayan bir sitokindir. Bu molekül, immün hücrelerin aktivasyonunu ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarak inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur. Buna karşılık IL-10, anti-inflamatuvar özellikleriyle immün yanıtın aşırı aktivasyonunu baskılamakta ve inflamasyonun kontrol altına alınarak doku iyileşmesinin desteklenmesini sağlamaktadır (Moore ve ark., 2001). PGE₂ ise inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde önemli bir araçtır; fizyolojik düzeylerde inflamatuvar süreci destekleyici rol üstlenirken, aşırı üretildiğinde

dokularda geri dönüşümsüz hasara yol açabilmektedir (Kalinski, 2012; Ricciotti ve Fitz Gerald, 2011).

Bu bağlamda, TNF- α , IL-10 ve PGE₂ arasındaki denge, oral mukozada sağlıklı bir immün yanıtın korunması açısından kritik öneme sahiptir. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mekanizmalar arasındaki bu hassas dengenin bozulması, kronik inflamasyonun ortaya çıkmasına ve periodontal hastalıklar gibi yaygın oral patolojilerin ilerlemesine neden olabilmektedir. Dolayısıyla, söz konusu mediyatörlerin biyolojik işlevlerinin daha ayrıntılı olarak anlaşılması, oral hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacak ve aynı zamanda daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sunacaktır (Zhao ve ark., 2016).

Tablo 2.1. Mukozit Oluşumu ve İlerleme Aşamaları

AŞAMA	OLAY	
1. Hücresel Hasar	Kemoterapi veya Radyoterapi	Kemoterapi ve radyoterapi hücre bölünmesini hedef alır, ancak hızla bölünen hücrelere zarar verir. Ağız mukozasında epitel hücreleri hızlı bölünen hücrelerdir ve bu tedaviler, mukozanın bu bölgesinde hasara yol açar.
2. İnflamasyon ve Serbest Radikallerin Salınımı	İnflamasyon Başlangıcı	Hücresel hasar, inflammatuar yanıtı tetikler. Kemoterapi ve radyoterapi sırasında serbest radikaller ve pro-inflamatuar sitokinler (örneğin, TNF- α , IL-10, PGE ₂) salınır. Bu moleküller, daha fazla hücresel hasara yol açarak inflamasyonu artırır.
3. Epitel Hasarı ve Yara Oluşumu	Yara Oluşumu ve Doku Yıkımı	İleri seviyede inflamasyon, epitel hücrelerinin ölmesine ve bu bölgelerde yaraların oluşmasına yol açar. Doku hasarı, ağrı, kanama ve diğer semptomlarla sonuçlanır.
4. İmmün Yanıtın Aktivasyonu	İmmün Cevap ve Enfeksiyon Riski	Doku hasarı ve inflamasyon, bağışıklık hücrelerinin (makrofajlar, nötrofiller) bölgeye yönlendirilmesine neden olur. Bu aşama, enfeksiyon riskini artırabilir, çünkü mukozit yaraları açık birer enfeksiyon kapısı oluşturur.

2.1.6. Radyoterapi ve Kemoterapiye Bağlı Oral Komplikasyonların Yönetimi

Baş ve boyun radyoterapisi uygulanacak hastalar tedavi başlamadan önce tüm dental incelemelerden geçirilmeli ve tedavinin oluşturacağı yan etkiler hakkında bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır. Radyoterapi öncesinde gerekli görülen olgularda diş çekimlerinin yapılmasına karar verilmeli, ilerlemiş periodontal hastalık, enfekte veya restore edilmemiş dişler ve mekanik irritasyon oluşturan faktörler kontrol edilerek hastanın tedaviye hazırlanması sağlanmalıdır (Carl, 1981; Epstein ve ark., 2012). Ayrıca hastanın oral hijyen alışkanlıkları belirlenmeli ve preventif çalışmalara aktif katılımı sağlanmalıdır.

Tedavi sürecinde müköz membranların nemli kalmasına yardımcı olmak, bakteriyel aktiviteyi azaltmak ve mukus akümülyasyonunu kontrol etmek amacıyla radyoterapi sırasında ve sonrasında ağız irrigasyonunun düzenli yapılması önerilmektedir. Bunun yanında hastalara sigarayı bırakmaları ve alkol kullanımını en aza indirmeleri tavsiye edilmelidir. Ticari ağız gargaralarının çoğu alkol içerdiğinden mukozal dehidratasyonu artırabileceği için tercih edilmemeli, bunun yerine tuzlu su, dilüe hidrojen peroksit veya sodyum bikarbonat solüsyonları gibi basit gargaralar önerilmelidir (Lalla ve ark., 2014).

Radyoterapi ve kemoterapinin ağız ve çevresinde gözlenen birçok yan etkisi tedavinin kaçınılmaz sonuçlarıdır; ancak uygun yaklaşımlarla bu komplikasyonlar azaltılabilmektedir. Bu nedenle tüm sağlık personelinin, kanser tedavilerinin yol açtığı oral komplikasyonlar konusunda bilgi sahibi olmaları ve tedavi planına bu bilgiyi entegre etmeleri gereklidir (Elad ve ark., 2020). Baş ve boyun bölgesine uygulanan iyonizan radyasyonun en sık yan etkileri arasında oral mukozit, kserostomi, trismus, yaygın diş çürükleri ve periodontal harabiyet yer almaktadır. Ayrıca yumuşak ve sert dokularda vaskülarizasyonu etkileyen süregelen değişimler de görülmektedir (Jensen ve ark., 2010).

Kserostomi, başlıca olarak radyoterapiye bağlı tükürük bezi hasarı ile ilişkilidir. Parotis bezlerinin seröz asiner hücreleri radyasyona müsinöz hücrelere kıyasla daha duyarlıdır. Bu değişimler sonucunda salya daha viskoz hale gelir, mukozal yüzeylere yapışır ve atılımı zorlaşır. Tükürük bezi fonksiyonundaki bu bozulma mukozit gelişimi ile paralellik gösterir (Carl, 1981; Jensen ve ark., 2010). Periodontal

dokular da radyoterapiden doğrudan etkilenmekte; periodontal ligament liflerinde bozulmalar ve dolaşımda azalmalar meydana gelmektedir. Ayrıca bukkal mukoza, submandibuler bölgeler ve dilde ödem görülebilir. Çene kitlenmesi olarakta bilinen Trismus, özellikle cerrahi ile kombine radyoterapi uygulanan olgularda ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır.

Kemik dokusu da radyasyondan etkilenmektedir. Çocuk ve genç hastalarda baş-boyun radyoterapisi, maksilla ve mandibula gelişiminin bozulmasına, diş köklerinde morfolojik değişikliklere neden olabilmektedir (Carl, 1981). Tedaviye bağlı olarak tat kaybı, kronik ağız kuruluğu ve çiğneme güçlüğü gibi sorunlar ise yaşam boyu sürebilmektedir.

Vücudun bir bölümünün normal işlevlerini engelleyen cerrahi tedavi, radyoterapi veya kemoterapi, hastaları fiziksel, mental ve emosyonel olarak etkilemektedirler. Genç hastalarda dokuların rejenerasyon ve iyileşme yetenekleri yüksek dozdaki radyasyona rağmen sürebilmektedir, tat almada kayıp, kronik ağız kuruluğu ve çiğneme zorluk gibi sorunlar ise yaşam boyu birer problem olarak kalabilmektedir. (Carl, 1981).

2.2. PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, yeterli sayıda uygulandığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Hill, 2014), Probiyotiklerin anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Azad ve ark., 2018; Cristofori ve ark., 2021). Son yıllarda, probiyotiklerin kanser tedavisiyle ilişkili alanlarda kullanımı, diyare ve oral mukozit dahil olmak üzere kanser tedavisi kaynaklı toksik yan etkilerin önlenmesindeki olası yararları nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmektedir (Thomsen ve ark., 2018).

Thomsen M., Vitetta L. 4 farklı çalışmadaki oral mukozitte probiyotik kullanımı incelemişlerdir. Bu çalışmada özellikle *L.brevis* için oral mukozit etkisi araştırılsa da diğer birçok probiyotiğin radyoterapi ve kemoterapide yan etkisel olarak olumlu destekleri incelenmiştir.

Tablo 2.2. Oral ve İnterstinal Mukozit/İshal için Probiyotikleri Araştıran Klinik Çalışmalar

References	Treatment	Intervention	Cancer Site	Design	Outcomes
<i>Oral mucositis clinical studies</i>					
Sharma et al ⁹⁹	Radiotherapy plus cisplatin	<i>L. brevis</i> 2 × 10 ⁹ CFU, 6 lozenges versus placebo	HNC	RCT (n = 202), efficacy analysis = 188; CTCAE = 18; CTCAE	Decreased incidence mucositis grade 3-4 and decreased completion of therapy (92% vs 70%; P < .05)
Sharma et al ¹⁰⁵	HSCT	<i>L. brevis</i> 2 × 10 ⁹ CFU, 3-4 lozenges, no control	MM/HL/NHL/AML/RMS	Pilot, no control (n = 18); CTCAE	29% no mucositis, 19% grade 1 mucositis, 33% grade 2 mucositis, 9.5% grade 3-4 mucositis, and 65% <grade 2 dysphagia
Sharma et al ¹⁰⁰	HSCT	<i>L. brevis</i> 2 × 10 ⁹ CFU, 4-6 lozenges	CML/MM/HL/NHL/AML/RMS	Pilot, no control (n = 31); CTCAE	23% no mucositis, 19% grade 1 mucositis, 39% grade 2 mucositis, 13% grade 3 mucositis, and 7% grade 4 mucositis
Giammarco et al ¹⁰³	HSCT	<i>L. brevis</i> 2 × 10 ⁹ CFU, 6 lozenges versus OM prevention including chlorhexidine, saline rinses, and nystatin	MM	RCT (n = 16); assessment method not specified	100% mucositis; NS difference between treatments (P > .05)
<i>Radiotherapy adverse events prevention studies</i>					
Salminen et al ⁹⁷	Pelvic radiotherapy, (internal and external) 80 Gy (tumor) and 50 Gy pelvis	<i>L. acidophilus</i> NCDO 1748 + 6.5% lactulose, 2 × 10 ¹¹ CFU qd versus dietary counselling	Gynecological cancer	RCT (n = 24)	Significant reduction in incidence of diarrhea (P < .01); RR = 0.3 (95% CI = 0.11-0.81); control group all with diarrhea
Delia et al ⁹⁰	Pelvic radiotherapy (60-70 Gy)	VSL#3 1 sachet tid versus placebo	Sigmoid rectal or cervical cancers	RCT (n = 490)	Reduced incidence (124/239 [51.8%] and 77/243 [31.6%], P < .001); reduced severity 55.4% and 1.4%, P < .001; RR = 0.61 (95% CI = 0.45-0.76)
Castro et al ⁸⁸	Radiotherapy	<i>L. casei</i> Shirota B breve (strain and dose not provided) versus placebo	Prostate cancer	RCT (n = 40)	Reduction in proctitis; improved QoL; RR = 0.54 (95% CI = 0.27-1.06)
Demers et al ⁹¹	Pelvic radiotherapy (44 Gy)	<i>L. acidophilus</i> LAC-361, B longum BBS36, 1.3 × 10 ¹¹ CFU bid standard dose versus high dose versus placebo	Cervical and uterine cancers	RCT (n = 229)	Reduced incidence grade 4 diarrhea; standard dose; RR = 1.09 (95% CI = 0.76-1.59)
<i>Chemotherapy adverse events prevention studies</i>					
Osterlund et al ⁹⁶	5-FU and leucovorin	<i>L. rhamnosus</i> GG, 1-2 × 10 ¹¹ CFU + 11 g guar gum qd versus no prophylactic treatment	Colorectal cancer	RCT (n = 150)	Reduced grade 3 or 4 diarrhea (22% vs 37%, P = .027); reduced abdominal discomfort; reduced hospital care; fewer chemotherapy dose reductions due to bowel toxicity; RR = 0.58 (95% CI = 0.35-0.98)
Sharma et al ¹⁰⁶	Irinotecan and/or fluoropyrimidines	VSL#3 1 sachet bid versus placebo	Not defined	RCT (n = 202)	No significant difference in incidence of diarrhea; RR = 2.76 (95% CI 0.89-8.51)

2.2.1. Probiyotiklerin Oral Mukoza Sağlığına Etkisi

Sağlıklı oral mukozanın doğal florası, konağa karşı fiziksel ve mikrobiyal ajanlara karşı önemli bir koruma sağlamaktadır. Ancak radyoterapi sırasında bu bariyerin bozulması, mukozanın kimyasal, fiziksel ve mikrobiyal saldırılara karşı duyarlılığını artırmaktadır (Mirza, 2018). Ağız epitel bütünlüğünün kaybı ise sıklıkla mikroorganizmalar için giriş kapısı oluşturarak sistemik enfeksiyonlara ve sepsise yol açabilmektedir (Stephan, 2019). Klinik çalışmalarda kanser tedavisi sırasında oral mikrobiyotada belirgin değişiklikler gözlenmiş; özellikle Gram pozitif bakterilerden Gram negatif bakterilere doğru bir geçiş rapor edilmiştir. Hasarlı mukozada Gram negatif mikroorganizmaların artan kolonizasyonu, bakteriyel endotoksinlerin üretimini tetikleyerek inflamatuvar yanıtları şiddetlendirmekte ve oral mukozitin seyrini kötüleştiren önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Hong, 2019).

Oral mukozit, kanser tedavilerinin yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biri olmasına rağmen, günümüzde yönetimi ve tedavisi halen yeterli düzeyde değildir. Bağırsak mukozitinde olumlu sonuçlar veren probiyotiklerin, oral mukozitte de benzer şekilde fayda sağlayabileceği öngörülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, probiyotiklerin oral mukoza sağlığını desteklemede ve mukozit tedavisinde potansiyel bir biyoterapötik ajan olarak rol üstlenebileceğini göstermektedir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi yararlı mikroorganizmaların, yalnızca gastrointestinal sistem üzerinde değil, aynı zamanda oral mukozada da koruyucu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir.

Probiyotiklerin oral sağlık üzerine etkileri üç temel başlıkta öne çıkmaktadır. İlk olarak, mikrobiyota dengelemesi yoluyla, oral mukozada sağlıklı bakteri florasının korunmasına yardımcı olur. Radyoterapi veya kemoterapi gibi tedaviler sırasında bozulan mikrobiyota, patojen mikroorganizmaların çoğalmasına yol açabilirken; probiyotikler, faydalı bakterilerin artmasını sağlayarak patojenlerin baskılanmasına katkıda bulunmaktadır (Stamatova ve Lichtenstein, 2008). İkinci olarak, probiyotikler anti-inflamatuar etkiler göstermekte ve bağışıklık yanıtlarını düzenleyebilen biyoaktif bileşikler üretebilmektedir. Oral mukozit sıklıkla yoğun inflamasyonla seyreden bir tablo olduğundan, probiyotiklerin iltihaplanmayı azaltıcı etkileri, mukozit tedavisinde klinik açıdan önemli görülmektedir. Yapılan çalışmalar, probiyotiklerin oral inflamasyonu hafifletebileceğini ve mukozit gelişimini önleyebileceğini ortaya koymaktadır (Vinderola ve ark., 2019). Üçüncü olarak, probiyotikler bağışıklık yanıtının düzenlenmesi üzerinde etkili olmaktadır. Oral mukoza, vücudun en geniş mukozal yüzeylerinden biri olarak dış etkenlere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Probiyotikler, lokal immün yanıtı uyararak mukozal savunmayı güçlendirmekte, bu da hem mukozit tedavisinde hem de genel mukoza sağlığının korunmasında kritik rol oynamaktadır (Ouweland ve ark., 2002).

2.2.2. Probiyotiklerin Oral Mukozit Tedavisindeki Rolü

Oral mukozit tedavisinde probiyotiklerin rolünü araştıran klinik ve preklinik çalışmalar, bu tedavi yaklaşımının potansiyel faydalarını ortaya koymaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri, bağışıklık sisteminde zayıflamaya, ağız mikroflorasında dengesizliklere ve doğrudan mukozal hasara yol açarak

mukozitin daha şiddetli seyretmesine neden olabilmektedir. Bu bağlamda, probiyotiklerin oral mukozit tedavisindeki etkileri farklı mekanizmalar üzerinden değerlendirilmektedir. Nitekim Stojanovic ve ark. (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotiklerin kemoterapi gören hastalarda oral mukozit gelişimini ve şiddetini anlamlı düzeyde azalttığı, hastalarda semptomların hafiflediği bildirilmiştir.

Kemoterapi ve radyoterapi, ağız florasında bozulmaya yol açarak kandida, streptokoklar ve diğer patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalmasına zemin hazırlamaktadır. Probiyotikler ise bu patojenlerin baskılanmasını sağlayarak ağız sağlığının korunmasına ve mukozit gelişiminin önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum, probiyotiklerin ağız içi mikrofloranın dengelenmesi yoluyla mukozit semptomlarını hafifletici etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Stamatova ve Lichtenstein, 2008). Bunun yanı sıra, probiyotiklerin mukozit nedeniyle ortaya çıkan ağrıyı azalttığı ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği de rapor edilmiştir. Kuo ve ark. (2019) tarafından yapılan klinik bir çalışmada, probiyotiklerin radyoterapi sonrası ağız içi lezyonlara bağlı ağrıyı hafifletmede etkili olduğu, bağışıklık sistemini destekleyerek bu faydayı sağladığı belirtilmiştir.

Şiddetli oral mukozit, hastaların beslenme ve sıvı alımını zorlaştırarak genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Probiyotiklerin kullanımı, özellikle oral kanser tedavisi gören hastalarda yutma güçlüğünü ve beslenme sorunlarını azaltarak destekleyici bir rol üstlenebilir. Sindirim sistemine olan olumlu etkilerinin yanı sıra, oral mukozada da iyileşmeyi destekleyerek genel beslenme durumunun korunmasına katkı sağladığı bildirilmektedir (Vinderola ve ark., 2019). Ayrıca probiyotiklerin bağışıklık yanıtını güçlendiren özellikleri, oral mukozit tedavisinde ayrı bir önem taşımaktadır. Liu ve ark. (2022), probiyotiklerin mukozal savunmayı güçlendirdiğini ve bağışıklık sistemini desteklediğini; Peng ve ark. (2022) ise inflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin baskılanmasının mukozit tedavisinde kritik bir hedef olduğunu vurgulamışlardır. Bu bağlamda probiyotikler, söz konusu mekanizmaları modüle ederek inflamasyonu azaltmakta ve mukozal iyileşmeyi desteklemektedir (Xia ve ark., 2021; Liu ve ark., 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Kimyasal Ajanlar

5-Fluorouracil 99 % (HPLC), powder 5 g Sigma Aldrich F6627-5G

Acetic Acid (Glacial) 100 % For Analysis Emparta® Acs UN2789 8 (3), II - Merck 101830.2500 (2.5 Lt)

Sükralfat (Antepsin 1g/5mL oral süspansiyon- Bilim Ilac)

Triamsinolon (Kenacort-A Orabase %1 -Deva ilac)

Probiyotik jel grupları (*L. acidophilus* ATCC 4356, *B. clausii* ATCC 21537, *B.coagulans* ATCC 7050, *L. reuteri* ATCC 23272, and *L. plantarum* ATCC 8014 oral jel kremleri -Valentis Biotechnology, Kayseri)

Rompun (xylazine) %2 25 ML

Ketamin (Alfamine) (%10 50mL/şişe)

Potato Dextrose Broth Conda Lab 1261

Mrs Broth Low pH Conda Lab 1431

Agar-Agar, Kobe I Powdered Roth 5210.2

LB Broth (Lennox) 500 g Conda Lab CND-1231

Malt Extract 500 g Conda Lab 1708

Entellan New For Microscopy Merck 107961.0500 (500 ml)

Pbs tablet

Mayer Hematoksilen Stain HST-HEM-1000 (1 Litre)

Eosin Y-Solution 0.5 % Aqueous For Microscopy Merck 109844.1000 (1 litre)

Xylene (isomeric mixture) Merck 108297.2500 (2,5 litre Pbs Tablet -

PGE₂(Prostaglandin E₂) ELISA Kit 96T Reactivity: Universal E-EL-0034

3.2. Deney Hayvan Grupları

Çalışmamız için Erciyes Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulundan onay alınmıştır (onay numarası: 03.08.2022; 22/169). Deneyler Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin laboratuvar hayvanları bakımına ilişkin kılavuzlarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmada, 53 adet erkek 200 -250 gr ağırlığında Wistar albino ırkı erişkin rat Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi ve araştırma süresince burada barındırıldı. Deney hayvanları araştırma süresince 12 saat aydınlık karanlık ortamda, 24±1°C ortam sıcaklığında, konvansiyonel koşullarda, ad libitum su ve yem ile beslendi.

Bu çalışmada yetişkin sıçanlar 9 farklı grupta incelenecektir. Kontrol grupları ile farklı beş probiyotiğin etkinlikleri karşılaştırıldı.

Tablo 3.1. Deney grupları

Grup no	Deney Grubu	Grup başına hayvan sayısı	Kullanılan toplam hayvan sayısı
1	5-FU+ <i>B. clausi</i>	6	6
2	5-FU+ <i>B.coagulans</i>	6	6
3	5-FU	6	6
4	5-FU+ <i>L. reuteri</i>	6	6
5	5-FU+ <i>L.Plantarum</i>	6	6
6	5-FU+ Pozitif kontrol grubu (antepsin çözeltisi)	6	6
7	5-FU+ Pozitif kontrol grubu (kenacort)	6	6
8	5-FU+ <i>L. acidophilus</i> ,	6	6
9	<i>Sağlıklı</i>	2	2

3.3. İlaç Uygulamaları ve Deney Dizaynı

5-FU uygulaması ilk gün 60 mg/kg/gün olarak, 5.gün ise 150 mg/kg/gün intraperitoneal olarak uygulandı. Çalışmanın 5.gününde steril bir insulın iğnesi yardımıyla yanakta yara oluşturuldu ve dil altına %20 asetik asit (15 ul) uygulandı. Bu modelde, oral mukozit, enjeksiyondan 4 gün sonraya tekabül eden deneyin 9.gününde gerçekleşti ve ülserasyon skorlamaları da buna göre alındı. 9 ila 13. Günler arası oluşturulan 9 gruptan 3. gruba hiçbir madde kullanılmaksızın sadece 5-FU in çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik verildi bu grup sonrasında kontrol grubu olarak bekletildi. 1.,2., 4., 5. Ve 8., gruplara epitel hasarı ve enflamatuvar etkiyi azaltıcı etkinliği öngörölün 4 farklı probiyotik ağız içine lokal olarak uygulandı.6. gruba ise mevcutta oral mukozit tedavisinde kullanılan antepsin çözeltisi verildi. Son olarak 7. Gruba ise mevcutta oral mukozit tedavisinde kullanılan sükralfat çözeltisi verilerek hepsinde de bu maddelerle ağız içi yıkama yapıldı. Kendi aralarında ülserasyon skorlarındaki azalmaya göre etkinlik karşılaştırılması yapıldı ve sonucunda en etkin gruplar tespit edildi. Deney gruplarına aşağıdaki tabloda yer verilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışma Takvimi

ÇALIŞMA TAKVİMİ VE DEĞERLENDİRME													
Uygulama	1. gün	2. gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün	8.gün	9.gün	10.gün	11.gün	12.gün	13.gün
	Pazar	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma
5-FU	X				X								
Asetik asit					X								
OMDS									X	X	X	X	X
Hayvan ağırlığı	X				X				X	X	X	X	X
Genel durum									X	X	X	X	X
Kit ölçümü													X (Doku örneği)

3.4. Moleküler ve Histopatolojik Analizler

Çalışmamızdaki mukozit oluşumu ve tedavi derecesi de bu skorlama baz alınarak histopatolojik analizlerle Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Histoloji ve Embriyoloji bölümü tarafından yapılacak, mukozitteki küçülmeye göre antienflamatuar etkinin başarısı ve etkililik çalışmaları değerlendirildi.

3.4.1. Histopatolojik Analizler İçin Ön Hazırlıklar

Işık Mikroskobu için Dokuların Hazırlanması

5-Fluorouracil (5-FU) ile oluşturulan oral mukozit modelinde sıçanların yanak içi dokuları anestezi altında alınarak %10'luk formaldehit tespit solüsyonu içerisine alındı. Sıçanlardan elde edilen dokular formaldehit solüsyonu içerisinde 15-20 gün boyunca +4°C'de bekletildi. Tespit edilen dokulardan formaldehitin uzaklaştırılması için 1 saat akan çeşme suyu altında bekletildi. Daha sonra doku takibi sürecinde alkol serilerinden geçirilerek (%50, %70, %80, %90, %96, %100) dehidrate edildi. Dehidre olan dokular ksilen (Ksilen-I, Ksilen-II, Ksilen-III) ile şeffaflaştırılarak eriyik parafin içine alındı. Dokular parafin içerisine gömülerek kesit alma işlemleri için blok haline getirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.3. Doku Hazırlama Tekniği

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	Çeşme suyu	1 saat	7	%100 Alkol	1 saat
2	%50 Alkol	1 saat	8	%100 Alkol	1 saat
3	%70 Alkol	1 saat	9	Ksilen	30 dakika
4	%80 Alkol	1 saat	10	Ksilen	30 dakika
5	%96 Alkol	1 saat	11	Ksilen	30 dakika
6	%100 Alkol	1 saat	12	Eriyik parafin (67 °C)	1 gece

3.4.2. Hematoksilen-Eozin (Hve E) Boyama Metodu

Deney gruplarına ait parafin bloklardan mikrotom (Leica RM) cihazında 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine alınan kesitler, 67°C'de etüvde 1 gece bekletildi. Daha sonra 15 dakika üç değişim ksilenden (I-II-III) geçirildi. Dereceli

azalan %100'den %50'ye kadar alkol serilerinde 10 dakika bekletilerek dehidrate edildi. Çeşme suyunda yıkandıktan sonra 5 dakika Hematoksilen boya solüsyonu içerisinde bekletilip akarsuda 5 dakika yıkama işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra lamlar 3 dakika boyunca Eozin boya solüsyonu içerisinde bekletildi. %70, %80, %96'ya dereceli artan etil alkol serilerinden 1'er dakika geçirilip 3 kez 20 dakika ksilen ile şeffaflandırma yapıp entellan ile kapatıldı (Tablo 3.2). Boya metodu tamamlanan tüm preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX-53, Tokyo, Japan) altında incelenerek histolojik görüntüler elde edildi. Histopatolojik özellikler kullanılarak oral mukozitin puanlaması şiddetine göre (derece 1-5) yapıldı (Mardani ve ark., 2016);

- 1, vazodilatasyon olmaksızın epitel ve bağ dokusu, hücre infiltrasyonu ve kanama yok, ödem, ülser ve apse yokluğu;
- 2, ayrı vazodilatasyon, yeni epitelizasyon alanları, yüksek sayıda mononükleer lökosit içeren ayrı hücre infiltrasyonu ve kanama, ödem, ülser ve apselerin olmaması;
- 3, orta derecede vazodilatasyon, epitelyal hidrolik dejenerasyon (vakuolizasyon), polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu orta derecede hücresel infiltrasyon, hemorajik alanların varlığı, ödem ve ara sıra küçük ülserler ve apse yokluğu;
- 4, belirgin vazodilatasyon, yüksek sayıda polimorfonükleer lökosit içeren belirgin hücre infiltrasyonu, hemorajik alanların varlığı, ödem ve sonuçta ülserasyon ve apsenin olmaması;
- 5, şiddetli vazodilatasyon ve nötrofiller, apseler ve geniş ülserlerle birlikte inflamatuvar infiltrasyon.

Tablo 3.4. Hematoksilen ve Eozin Boya Metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (67°C)	1 gece	14	Eozin	3 dk
2	Ksilen I	15 dk	15	Akarsu	5 dk
3	Ksilen II	15 dk	16	%50 Alkol	1 dk
4	Ksilen III	15 dk	17	%70 Alkol	1 dk
5	Absolu Alkol I	10 dk	18	%80 Alkol	1 dk
6	Absolu Alkol II	10 dk	19	%96 Alkol	1 dk
7	%96 Alkol	10 dk	20	Absolu Alkol I	1 dk
8	%80 Alkol	10 dk	21	Absolu Alkol II	1 dk
9	%70 Alkol	10 dk	22	Absolu Alkol III	1 dk
10	%50 Alkol	10 dk	23	Ksilen I	20 dk
11	Akarsu	5 dk	24	Ksilen II	20 dk
12	Hematoksilen	5 dk	25	Ksilen III	20 dk
13	Akarsu	5 dk	26	Kapatma	

3.4.3.Masson Trikrom (MT) Boyama Yöntemi

Oral mukozit modelinde yanak içi dokularına ait preparatlarda kollajen liflerin gösterilebilmesi için Masson boyama metodu uygulandı. Kesitlere ait lamalar deparafinizasyon işlemi için 67°C'lik etüvde 1 gece bekletildikten sonra ksilene alındı ve MT boyama metodu uygulandı (Tablo 3.3). MT ile boyanan preparatlar Olympus BX53 ışık mikroskobu (Tokyo, Japonya) kullanılarak görüntüler elde edildi. Fibrozis miktarı ve fibroblast olgunlaşma düzeyleri de 0= yok, 1= hafif, 2= orta ve 3= belirgin şeklinde skorlandı (Gul Satar ve ark., 2017; Guzel ve ark., 2019).

Tablo 3.5. Masson Trikrom Boya Metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (67 °C)	1 gece	7	Akarsu	5 dk	13	Distile su	3 dk
2	Ksilen I/ II/ III	20 dk	8	Asit Fuksin	5 dk	14	Asetik asit	2 dk
3	Absolu Alkol I/ II	5 dk	9	Distile su	3 dk	15	%96 Alkol	2 dk
4	%96/80/ 70/ 50 Alkol	5 dk	10	Fosfomolibdik asit	5 dk	16	Absolu Alkol	2 dk
5	Akarsu	2 dk	11	Kurutma	5 dk	17	Ksilen I/ II/ III	20 dk
6	Hematoksilen	5-8 dk	12	Anilin Blue	5 dk	18	Kapatma	

3.4.4. İmmunohistokimya Boyama Protokolü

Bu çalışmada tüm sıçan gruplarına ait yanak içi dokularında TNF- α ve IL10 immünoreaktivite yoğunluğu avidin-biyotin-peroksidaz tekniği kullanılarak analiz edildi. 5 μ m kalınlığındaki preparatlar 67°C'de 1 gece inkübe edildi. Deparafinizasyon için dokular dereceli alkol solüsyonlarından geçirildi ve dehidrate edilen dokulardan alkolün uzaklaştırılması için distile su kullanıldı. Sonraki adımlarda boyama kiti olarak Ultravision Detection System HRP (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanıldı. Preparatlardaki dokulara TNF- α (1:500) (Elabscience, E-AB-68252) ve IL10 (1:700) (Elabscience, E-AB-70235) poliklonal primer antikor damlatılarak 1 gece +4°C'de bekletildi. Ertesi gün kesitler biotin sekonder antikor ile 10 dakika inkübe edildi ve ardından yıkama yapıldı. 10 dakika boyunca streptavidin peroksidaza maruz bırakıldı. Yıkama işlemi tekrarlandı. İmmünreaktiviteyi göstermek için 3 dakika DAB kromojen uygulandı ve son olarak nükleus boyaması için Gill III ile muamele edildi (Tablo 3.4). Boyanan kesitler Olympus BX53 mikroskobu (Tokyo, Japonya) kullanılarak incelendi ve preparatlardan X20 büyüklüğünde görüntüler çekildi. Her gruba ait preparatlardan rastgele 10 alan seçildi. TNF- α ve IL10 immünoreaktivite yoğunluğu Image J software programı kullanılarak fotoğraflar üzerinde yapıldı.

Tablo 3.6. İmmunohistokimya Boyama Metodu

1. İnkübasyon (67 °C)	1 gece
2. Ksilen	5 dakika x 3
3. %96 Alkol	3 dakika x 4
4. Distile su	2 dakika
5. Antijen geri kazanımı	Sitrat Tamponunda, 250 °C, 10 dakika
6. Distile su	2 dakika
7. PBS	5 dakika
8. Hidrojen peroksit blok	12 dakika
9. PBS	2 dakika
10. Protein blok (UV block)	5 dakika
11. Primer antikor	1 gece
12. PBS	5 dakika
13. Sekonder antikor	10 dakika
14. PBS	5 dakika
15. Streptevadin Peroksidaz	10 dakika
16. PBS	5 dakika
17. DAB kromojen	3 dakika
18. PBS	5 dakika
19. Distile su	2 dakika
20. Gill hematoksilin	5 dakika
21. Distile su	2 dakika

3.4.5.Elisa Yöntemi

Deney gruplarına ait serum örneklerindeki Prostaglandin E2 (PGE₂) (Elabscience, E-EL-0034) seviyeleri ELİSA testi (Şekil 3.1) kullanılarak değerlendirildi. 96'lık plate içerisine her bir kuyucuğa 50 µL standartlar ve örnekler yüklendi. Daha sonra üzerine 50 µL Biotin Ab eklenerek 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi. Üreticinin talimatlarına göre 3 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Her bir kuyucuğa 100 µL HRP eklendi ve 37 °C'de 30 dakika tekrar inkübe edildi. İnkübasyondan çıkan plate 5 kez yıkanarak örneklerin üzerine 90 µL substrat reaktifi eklendi. 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi. Etüvden çıkan plate üzerine son olarak 50 µL stop solüsyonu eklendi ve mikropate okuyucu (Şekil 3.2) (Thermo Scientific, ABD) ile 450 nm dalga boyunda okutuldu.



Şekil 3.1. Kullanılan ELİSA kiti ve içeriği



Şekil 3.2. Microplate okuyucu ile 450 nm’de okutuldu

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler SPSS 25.0 yazılımı (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Deskriptif veriler sayısal verilerde ortalama, standart sapma ve medyan şeklinde, nominal ya da sıralı değişkenlere ait dağılımlar ise sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar Ki Kare testi ve Fisher’s Exact Test ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov Testi ile analiz edildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenler açısından iki grup arasındaki farklılıklar Mann Whitney U testi ile, çoklu gruplar arasındaki farklılıklar ise Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile, sıralı değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Gerekli yerlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Korelasyon analizlerinde korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı p değeri ile, korelasyonun gücü ise Pearson katsayısı (r) ve Spearman katsayısı (ρ) ile belirlendi. Korelasyon gücü için şu kriter kullanıldı (Akoğlu):

r veya $\rho = 0 \Rightarrow$ Korelasyon yok

$0 < r$ veya $\rho < 0,3 \Rightarrow$ Zayıf korelasyon

$0,3 \leq r$ veya $\rho < 0,7 \Rightarrow$ Orta düzeyde korelasyon

$0,7 \leq r$ veya $\rho < 1 \Rightarrow$ Güçlü korelasyon

r veya $\rho = 1 \Rightarrow$ Mükemmel korelasyon

Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. Turk J Emerg Med. 2018;18 (3):91-93. doi: 10.1016/j.tjem.2018.08.001.



4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Oral Mukozit ve Histopatolojik Skorlar

Çalışma süresi boyunca yara modeli nedeniyle kontrol, sukralfat, triamcinolon ve *L. acidophilus* gruplarından birer hayvan; *B. clausii* ve *L. reuteri* gruplarından ikişer hayvan; *L. plantarum* grubundan ise üç hayvan hayatını kaybetmiştir.

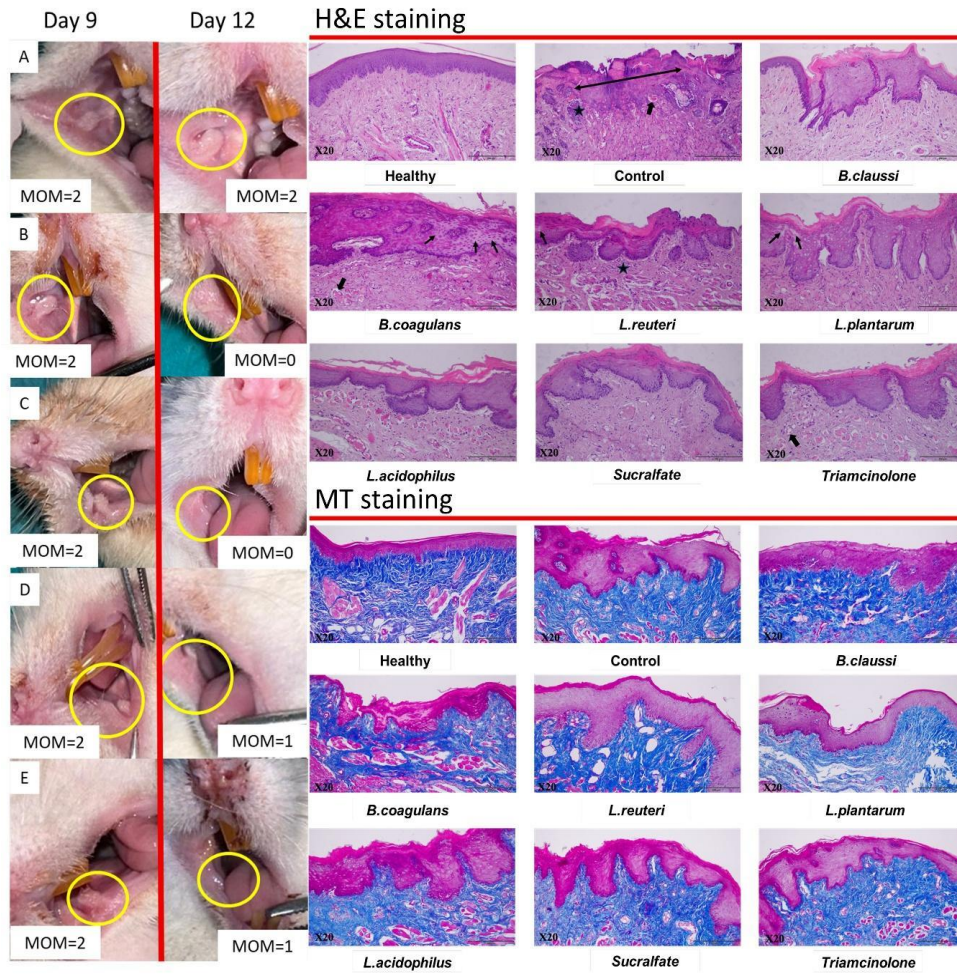
Makroskopik OM skorları açısından bakıldığında, kontrol grubunda skorun tedavi boyunca değişmeden 2 seviyesinde kaldığı gözlemlenmiştir. Araştırma ürünleri ile tedavi sonrası en belirgin iyileşme *L. acidophilus* ve *L. reuteri* gruplarında görülürken, triamcinolon ve sukralfat gruplarında skorlar 1'e düşmüştür (Şekil 4.2).

Histokimyasal boyamalar, sağlıklı grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ülserasyon, vazodilatasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığı göstermiş; bu da önemli düzeyde doku hasarı ve iltihabı işaret etmiştir. Buna karşılık, *L. acidophilus*, sukralfat ve *B. clausii* ile tedavi edilen gruplarda bu patolojik bulgular ya görülmemiş ya da belirgin şekilde azalmıştır. Bu durum, söz konusu tedavilerin mukozal doku üzerinde koruyucu bir etki göstermiş olabileceğini, inflamasyonu azalttığını, ülserasyonları önlediğini ve genel doku iyileşmesini desteklediğini göstermektedir (Şekil 4.2).

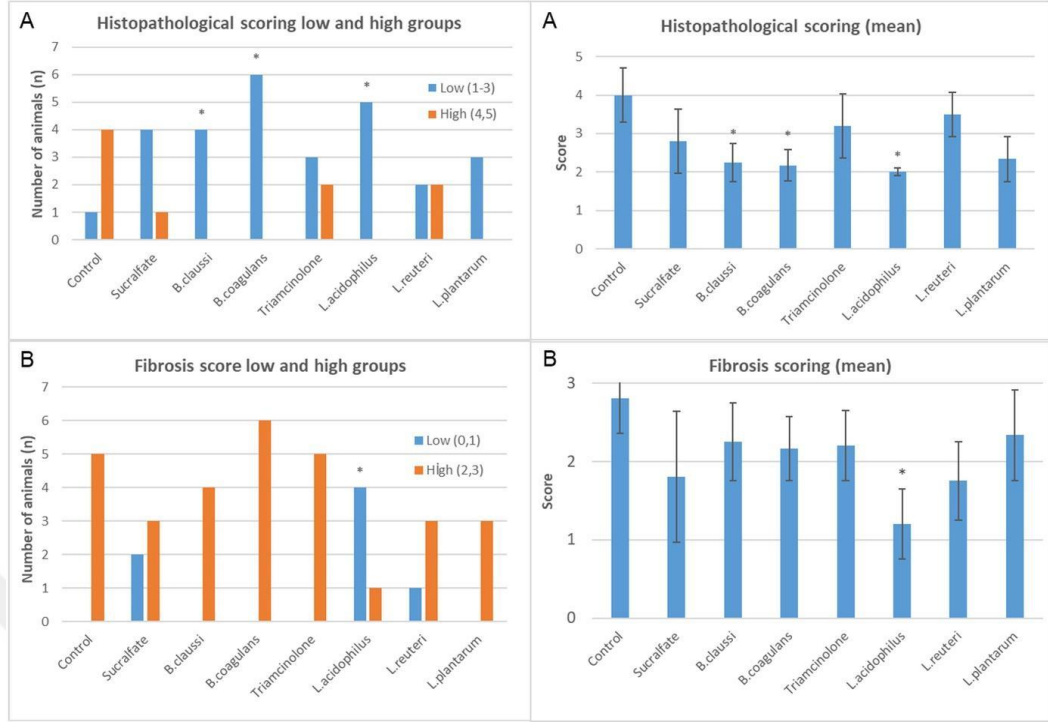
Dört günlük tedavi sonrası düşük ve yüksek skor alan hayvan sayısı değerlendirildiğinde, *B. clausii*, *B. coagulans* ve *L. acidophilus* gruplarında histopatolojik skorlar anlamlı şekilde yüksek (4-5) seviyeden düşük (1-3) seviyeye düşmüştür (kontrol grubuna kıyasla, $p=0.022$). Özellikle *L. acidophilus* grubunda yüksek düzeyde fibrozis skoru (2-3 puan) olan hayvanların oranı %20 olup, bu oran kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p=0.008$) (Şekil 4.1 ve Tablo 4.1).

Kontrol grubunda kollajen artışı ve fibröz doku varlığı belirgin şekilde gözlemlenmiştir. Yoğun mavi boyanma, kollajen birikimini ve buna bağlı olarak fibrozis ile doku yeniden yapılanmasını göstermektedir. Bu durum, söz konusu grupta daha fazla doku hasarı ve inflamasyon olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, *L. acidophilus* grubunda fibröz dokuda azalma gözlenmiştir. Kollajen lifleri daha az yoğun görünmekte olup, bu durum probiyotik tedavinin fibrozisi azaltmış ve doku iyileşmesini desteklemiş olabileceğini göstermektedir. Daha hafif mavi boyanma, kollajen birikiminde azalma ve buna bağlı olarak daha iyi doku iyileşmesi ile daha az nedbeleşme (skar oluşumu) anlamına gelebilir (Şekil 4.2).

Tablo 4.1'e göre, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki tüm hayvanların fibrozis skorları yüksek düzeyde (2-3) olup, bu oran sağlıklı gruba kıyasla anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.048$).



Şekil 4.1. Histopatolojik ve fibrozis skorları



Şekil 4.2. Boyalarla boyanmış yara görünüşleri

Çalışma süresi dahilinde deney hayvanlarının 11'i (%22,0) öldü. Deneklerin biri (%2,0) 9. günde, biri (%2,0) 10. günde, ikisi (%4,0) 11. günde, yedisi (%14,0) 12. günde öldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların dağılımı, mortalite ve ölüm zamanına göre dağılımlar.

Gruplar	n	%
Sağlıklı	2	4
Kontrol	6	12
Antepsin	6	12
Bacillus clausii	6	12
Bacillus coagulans	6	12
Kenakort	6	12
Lactobacillus acidophilus	6	12
Lactobacillus reuteri	6	12
Lactobacillus plantarum	6	12
Toplam	50	100
	n	%
Yaşayan	39	78,0
Ölen	11	22,0
9 gün	1	2,0
10 gün	1	2,0
11 gün	2	4,0
12 gün	7	14,0
Toplam	50	100

Hayatta kalan deneklerin 30'unun (%76,9) histopatolojik skoru düşük (1-3 puan), dokuzunun (%23,1) skoru ise yüksek (4-5 puan) idi. Histopatolojik skoru 1 olan iki denek de sağlıklı gruptaki hayvanlardı. Hayatta kalan deneklerin dokuzunun (%23,1) fibrozis skoru düşük (0-1 puan), 30'unun (%76,9) skoru ise yüksek (2-3 puan) idi. Fibrozis skoru 0 olan tek denek sağlıklı gruptaki bir hayvandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hayatta kalanlarda fibrozis skoru ile histopatolojik skor dağılımı.

Fibrozis			Histopatolojik skor dağılımı		
Skor	n	%		n	%
Düşük (0-1)	9	23,1	Düşük (1-3)	30	76,9
Yüksek (2-3)	30	76,9	Yüksek (4-5)	9	23,1
Toplam	39	100	Toplam	39	100
Skor	n	%	Skor	n	%
0	1	2,6	1	2	5,1
1	8	20,5	2	18	46,2
2	21	53,8	3	10	25,6
3	9	23,1	4	8	20,5
			5	1	2,6
Toplam	39	100	Toplam	39	100

Kontrol grubunda bir denek çalışma süresinde ölmüşken sağlıklı gruptaki hayvanlarda ölen olmadı. Gruplar arasında mortalite oranları benzer bulundu ($p>0,999$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sağlıklı ve kontrol gruplarının mortalite açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Yaşayan		Ölen		Toplam
	n	%	n	%	n
Sağlıklı	2	100,0	0	0,0	2
Kontrol	5	83,3	1	16,7	6
Toplam	7		1		8

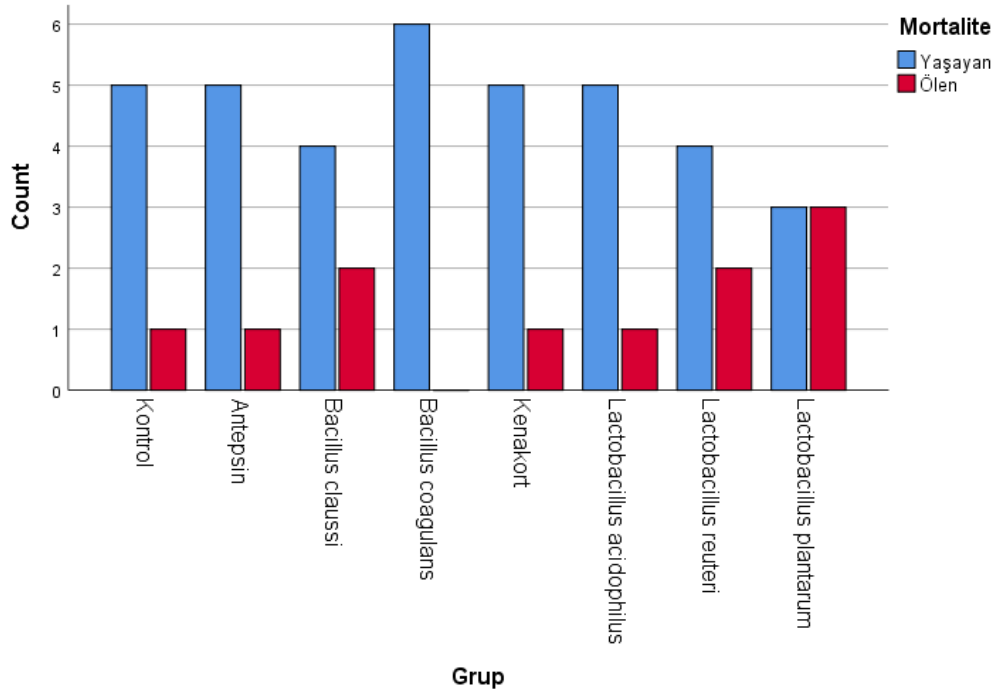
$p>0,999$. Fisher's Exact Testi uygulanmıştır.

Deney süresince *Bacillus coagulans* uygulanan gruptaki deneklerin hepsi hayatta kaldı ancak *Lactobacillus plantarum* grubunda üç (%50,0), *Lactobacillus reuteri* ve *Bacillus clausii* gruplarında ise ikişer (%33,3) hayvan ilk 12 gün içerisinde öldü. Gruplar arasında mortalite oranları benzer bulundu ($p=0,594$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Deney gruplarının mortalite açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Yaşayan		Ölen		Toplam
	n	%	n	%	
Kontrol	5	83,3	1	16,7	6
Antepsin	5	83,3	1	16,7	6
<i>Bacillus clausii</i>	4	66,7	2	33,3	6
<i>Bacillus coagulans</i>	6	100,0	0	0,0	6
Kenakort	5	83,3	1	16,7	6
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	5	83,3	1	16,7	6
<i>Lactobacillus reuteri</i>	4	66,7	2	33,3	6
<i>Lactobacillus plantarum</i>	3	50,0	3	50,0	6
Toplam	37		11		48

p=0,594. Ki kare testi uygulanmıştır.



Şekil 4.3. Gruplar arasında mortalite açısından karşılaştırma.

Hayatta kalanlar içinde kontrol grubunda dört (%80) hayvanın örneklerinden yapılan histopatolojik incelemede skorlar Yüksek (4-5) düzeyinde iken sağlıklı gruptaki iki denekte de skor 1 idi. Gruplar arasında fark anlamlı bulunmadı (p=0,143) (Tablo 4.5).

Skorlar tek tek incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,072) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Sağlıklı ve kontrol gruplarının histopatolojik skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Histopatolojik skor				Toplam
	Düşük (1-3)		Yüksek (4-5)		
	n	%	n	%	n
Sağlıklı	2	100,0	0	0,0	2
Kontrol	1	20,0	4	80,0	5
Toplam	3		4		7

p=0,143. Fisher's Exact Testi uygulanmıştır.

Tablo 4.6. Sağlıklı ve kontrol gruplarının histopatolojik skorlar açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

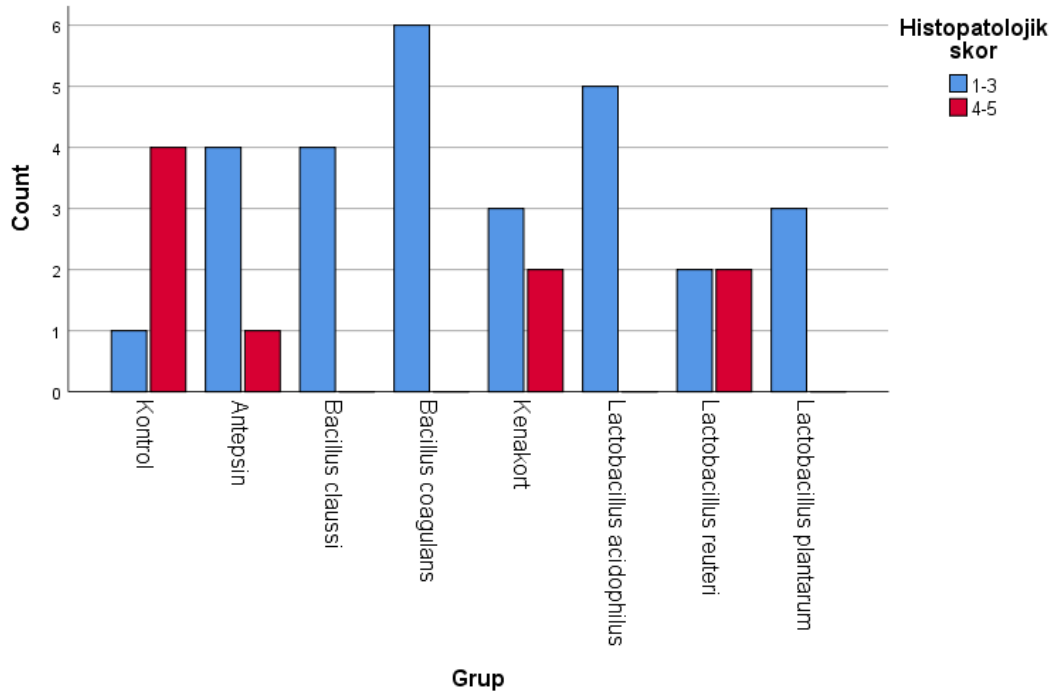
Gruplar	Histopatolojik skor										Toplam		
	1		2		3		4		5			Düşük (1-3)	Yüksek (4-5)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n		
Sağlıklı	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2	0
Kontrol	0	0,0	0	0,0	1	20,0	3	60,0	1	20,0	5	1	4
Toplam	2		0		1		3		1		7		

p=0,072. Ki kare testi uygulanmıştır.

Tablo 4.7. Deney gruplarının histopatolojik skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması 13.gün

Gruplar	Histopatolojik skor				Toplam
	Düşük (1-3)		Yüksek (4-5)		
	n	%	n	%	n
Kontrol	1	20,0	4	80,0	5
Antepsin	4	80,0	1	20,0	5
Bacillus clausii	4	100,0	0	0,0	4
Bacillus coagulans	6	100,0	0	0,0	6
Kenakort	3	60,0	2	40,0	5
Lactobacillus acidophilus	5	100,0	0	0,0	5
Lactobacillus reuteri	2	50,0	2	50,0	4
Lactobacillus plantarum	3	100,0	0	0,0	3
Toplam	28		9		37

p=0,022. Ki kare testi uygulanmıştır.



Şekil 4.4. Gruplar arasında histopatolojik skor açısından karşılaştırma.

Histopatolojik skorların tüm gruplara göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,105$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Deney gruplarının histopatolojik skorlar açısından dağılımlarının karşılaştırılması

Gruplar	Histopatolojik skor								Toplam
	2		3		4		5		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kontrol	0	0,0	1	20,0	3	60,0	1	20,0	5
Antepsin	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0	5
Bacillus clausii	3	75,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	4
Bacillus coagulans	5	83,3	1	16,7	0	0,0	0	0,0	6
Kenakort	1	20,0	2	40,0	2	40,0	0	0,0	5
Lactobacillus acidophilus	5	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5
Lactobacillus reuteri	0	0,0	2	50,0	2	50,0	0	0,0	4
Lactobacillus plantarum	2	66,7	1	33,3	0	0,0	0	0,0	3
	18		10		8		1		37

$p=0,105$. Ki kare testi uygulanmıştır.

Kontrol grubundaki tüm hayvanlarda fibrozis skorları Yüksek (2-3) puanda idi ve bu oran sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti ($p=0,048$) (Tablo 4.9.). Fibrozis skorlarının genel dağılımına bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,072$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Sağlıklı ve kontrol gruplarının fibrozis skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Fibrozis skoru				Toplam
	Düşük (0-1)		Yüksek (2-3)		
	n	%	n	%	n
Sağlıklı	2	100,0	0	0,0	2
Kontrol	0	0,0	5	100,0	5
	2		5		7

$p=0,048$. Fisher's Exact Test uygulanmıştır.

Tablo 4.10. Sağlıklı ve kontrol gruplarının fibrozis skorları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Fibrozis skoru								Toplam
	0		1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sağlıklı	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2
Kontrol	0	0,0	0	0,0	1	20,0	4	80,0	5
	1		1		1		4		7

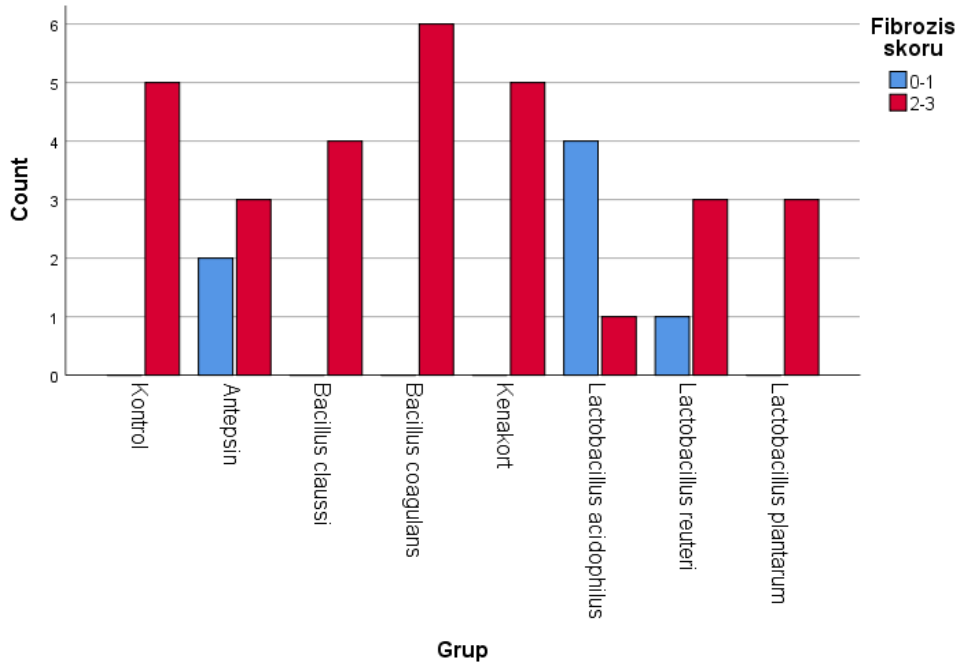
$p=0,072$. Ki kare testi uygulanmıştır.

Lactobacillus acidophilus uygulanan grupta fibrozis skoru yüksek (2-3 puan) olanların oranı (%20), Kontrol, *Bacillus clausii*, *Bacillus coagulans* ve Kenakort gruplarına göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,008$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Deney gruplarının fibrozis skor grupları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Fibrozis skoru				Toplam
	Düşük (0-1)		Yüksek (2-3)		
	n	%	n	%	n
Kontrol	0	0,0	5	100,0	5
Antepsin	2	40,0	3	60,0	5
<i>Bacillus clausii</i>	0	0,0	4	100,0	4
<i>Bacillus coagulans</i>	0	0,0	6	100,0	6
Kenakort	0	0,0	5	100,0	5
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4	80,0	1	20,0	5
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1	25,0	3	75,0	4
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0	0,0	3	100,0	3
	7		30		37

$p=0,008$. Ki kare testi uygulanmıştır.



Şekil 4.5. Gruplar arasında fibrozis skoru açısından karşılaştırma.

Lactobacillus acidophilus uygulanan grupta fibrozis skoru 1 olanların oranı (%80), Kontrol, Bacillus clausii, Bacillus coagulans ve Kenakort gruplarına (tümü %0) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,011$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Deney gruplarının fibrozis skorları açısından dağılımlarının karşılaştırılması.

Gruplar	Fibrozis skoru						Toplam
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Kontrol	0	0,0	1	20,0	4	80,0	5
Antepsin	2	40,0	2	40,0	1	20,0	5
Bacillus clausii	0	0,0	3	75,0	1	25,0	4
Bacillus coagulans	0	0,0	5	83,3	1	16,7	6
Kenakort	0	0,0	4	80,0	1	20,0	5
Lactobacillus acidophilus	4	80,0	1	20,0	0	0,0	5
Lactobacillus reuteri	1	25,0	3	75,0	0	0,0	4
Lactobacillus plantarum	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3
	7		21		9		37

$p=0,011$. Ki kare testi uygulanmıştır.

Kontrol grubunda ortalama (ya da medyan) fibrozis skoru ($p=0,0033$) ve histopatolojik skor ($p=0,042$) sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 13).

Deney grupları arasında ortalama (ya da medyan) fibrozis skoru ($p=0,016$) ve histopatolojik skor ($p=0,002$) açılarından anlamlı farklılık saptandı. Ancak Bonferroni düzeltmesi sonrasında yapılan post-hoc analizlerindeki ikili karşılaştırmaların hiçbirinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

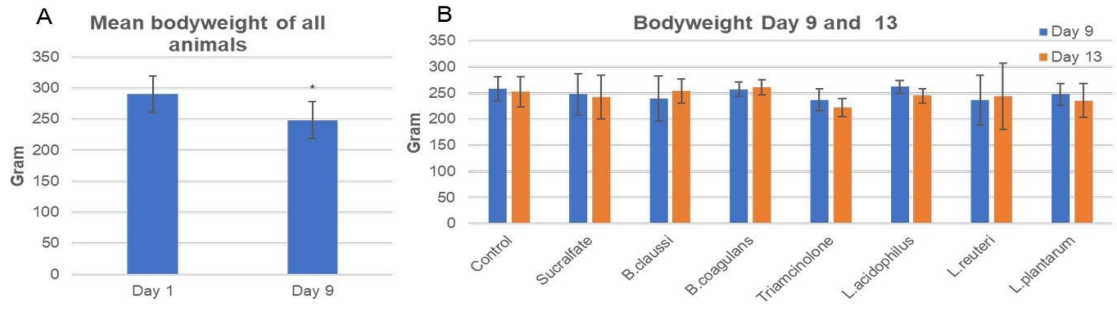
Tablo 4.13. Gruplar arasında fibrozis skoru ve histopatolojik skora ait ortalama (ya da medyan) değerlerin karşılaştırılması.

Grup	Fibrozis skoru			Histopatolojik skor		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Sağlıklı	0,50	0,71	0,50	1,00	0,00	1,00
Kontrol	2,80	0,45	3,00	4,00	0,71	4,00
p	0,033			0,042		
Grup	Fibrozis skoru			Histopatolojik skor		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Kontrol	2,80	0,45	3,00	4,00	0,71	4,00
Antepsin	1,80	0,84	2,00	2,80	0,84	3,00
Bacillus clausii	2,25	0,50	2,00	2,25	0,50	2,00
Bacillus coagulans	2,17	0,41	2,00	2,17	0,41	2,00
Kenakort	2,20	0,45	2,00	3,20	0,84	3,00
Lactobacillus acidophilus	1,20	0,45	1,00	2,00	0,00	2,00
Lactobacillus reuteri	1,75	0,50	2,00	3,50	0,58	3,50
Lactobacillus plantarum	2,33	0,58	2,00	2,33	0,58	2,00
p	0,016			0,002		

4.2. Probiyotiklerin vücut ağırlığına etkisi

;deneyin ilk gününden başlayarak OM modelinin oluşturulduğu dokuzuncu güne kadar, tüm hayvanların ortalama vücut ağırlığı **289g±28'**den **248g±29'a** düşmüştür (**$p<0.05$**) (Şekil 3A'da gösterilmiştir).

Dokuzuncu günden itibaren deney grupları oluşturulmuş ve probiyotik uygulanan hayvanlar da dahil olmak üzere tüm gruplarda, 9. gün ile 13. gün arasındaki ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, her bir grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 3B'de gösterilmiştir).



Şekil 4.6. Bodyweight changes of animals

Sağlıklı grup ve kontrol grupları hayvanların ilk ağırlıkları ortalaması açısından benzerdi ($p=0,317$). Kontrol grubunda ortalama ağırlık kaybı sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti ($p=0,046$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Sağlıklı ve kontrol gruplarının ortalama/medyan ağırlık değerleri açılarından karşılaştırılması. (1-13. Günler)

Gruplar	1. gün ağırlık (gram)			13. gün ağırlık (gram)			1-13 gün arası ağırlık kaybı (gram)			1-13 gün arası ağırlık kaybı (%)		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Sağlıklı	321	7,1	321	322,5	7,8	322,5	3,0	1,4	3,0	0,9	0,4	0,9
Kontrol	304,2	20,1	305	274,7	28,5	268,9	46,5	27,4	50,5	15,4	8,8	17,7
p	0,317			0,065			0,046			0,046		

$p<0,05$ Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.14. Sağlıklı ve kontrol gruplarının ortalama/medyan ağırlık değerleri açılarından karşılaştırılması.

Gruplar	1. gün ağırlık (gram)			Ağırlık kaybı (gram)			Ağırlık kaybı (%)			Ortalama ağırlık (gram)		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Sağlıklı	321	7,1	321	3,0	1,4	3,0	0,9	0,4	0,9	322,5	7,8	322,5
Kontrol	304,2	20,1	305	46,5	27,4	50,5	15,4	8,8	17,7	274,7	28,5	268,9
p	0,317			0,046			0,046			0,065		

4.3.İnflamasyon Parametreleri Üzerindeki Etki

IL-10 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark varmış gibi görünse de (**p=0.046**), Bonferroni düzeltmesiyle yapılan post-hoc karşılaştırmalar sonucunda hiçbir grubun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği belirlenmiştir (Şekil 4'te gösterilmiştir).

PGE₂ düzeyleri incelendiğinde ise, **sukralfat**, **triamcinolon** ve **L. acidophilus** gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (**p<0.05**).

Sağlıklı grup ve kontrol grupları hayvanların ortalama (ya da medyan) PGE₂, TNF- α , IL-10 değerleri açılarından benzer bulundu (her biri için p>0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Sağlıklı ve kontrol gruplarının ortalama/medyan laboratuvar değerleri açılarından karşılaştırılması.

	PGE ₂ (pg/mL)			TNF- α (pg/mL)			IL-10 (pg/mL)		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Sağlıklı	1061,2	77,9	1061,2	65960,9	678,6	65960,9	62913,2	2143,7	62913,2
Kontrol	1720,4	159,2	1711,2	91312,7	9872,3	95016,3	88653,3	8536,3	89879,3
p	0,064			0,053			0,053		

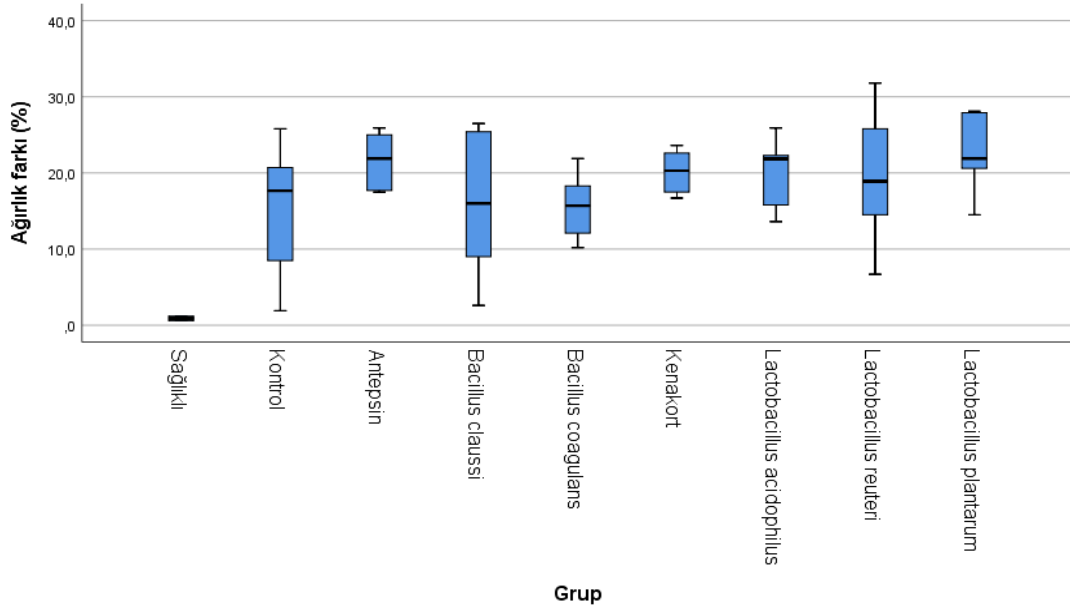
Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

Deney grupları ortalama (ya da medyan) ilk gün ağırlığı, ağırlık kaybı ve ortalama ağırlık değerleri açılarından benzer bulundu (her biri için p>0,05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Deney gruplarının ortalama/medyan ağırlık değerleri açılarından karşılaştırılması.

Gruplar	1. gün ağırlık (gram)			Ağırlık kaybı (gram)			Ağırlık kaybı (%)			Ortalama ağırlık (gram) 13. Gün		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Kontrol	304,2	20,1	305,0	46,5	27,4	50,5	15,4	8,8	17,7	274,7	28,5	268,9
Antepsin	296,2	42,0	290,0	63,7	9,1	65,0	21,7	3,6	21,9	258,5	38,3	248,4
Bacillus clausii	268,5	32,0	278,0	41,7	24,8	40,5	15,9	9,8	16,0	245,4	37,3	259,6
Bacillus coagulans	298,0	20,0	295,0	47,3	14,2	47,0	15,7	4,2	15,7	270,4	13,3	272,9
Kenakort	274,3	18,6	270,0	55,5	9,1	56,5	20,2	3,0	20,3	242,7	16,7	238,3
Lactobacillus acidophilus	298,2	12,8	295,0	61,5	15,6	64,5	20,2	4,6	21,9	266,8	8,0	266,7
Lactobacillus reuteri	278,7	39,3	278,5	52,3	19,0	53,0	19,4	8,9	18,9	250,8	45,9	254,1
Lactobacillus plantarum	301,0	25,1	292,5	68,3	17,3	67,5	22,5	5,1	21,9	263,3	22,3	262,0
p	0,243			0,241			0,414			0,407		

Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır.

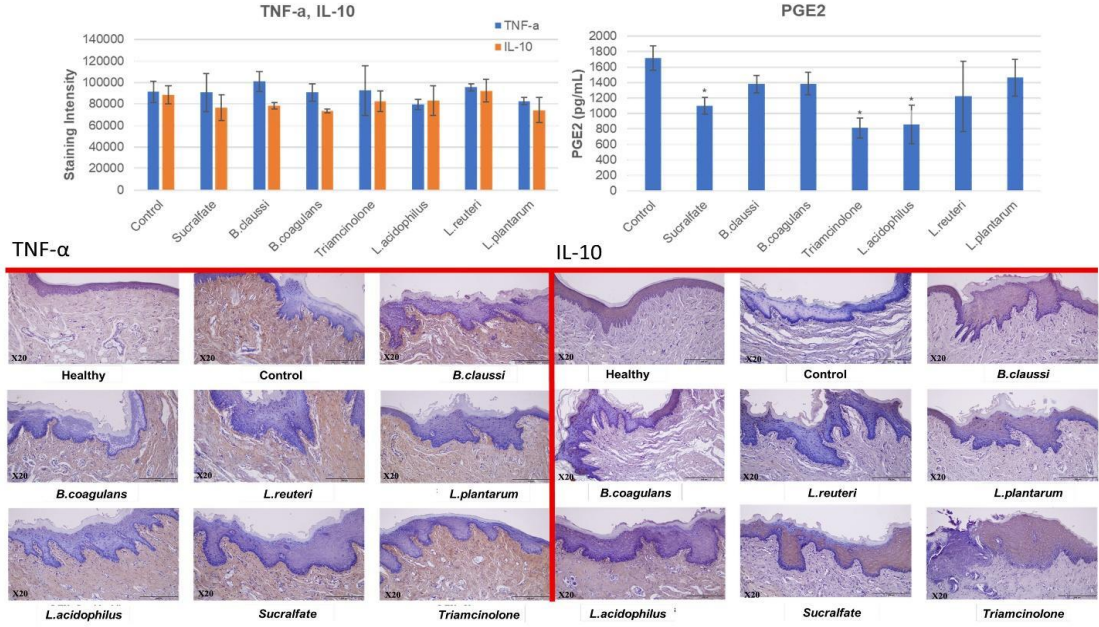


Şekil 4.7. Gruplar arasında ağırlık farkı açısından karşılaştırmayı gösteren box-plot grafiği.

Antepsin, Kenakort ve Lactobacillus acidophilus gruplarında ortalama (ya da medyan) PGE₂ kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu (p=0,001).

Ortalama (ya da medyan) IL-10 açısından gruplar arasında anlamlı farklılık var gibi görünse de (p=0,046), Bonferroni düzeltmesi sonrasında yapılan tek tek

karşılaştırmalarda hiçbir grubun diğer gruplara göre anlamlı farklılık göstermediği görüldü (Tablo 4.17).

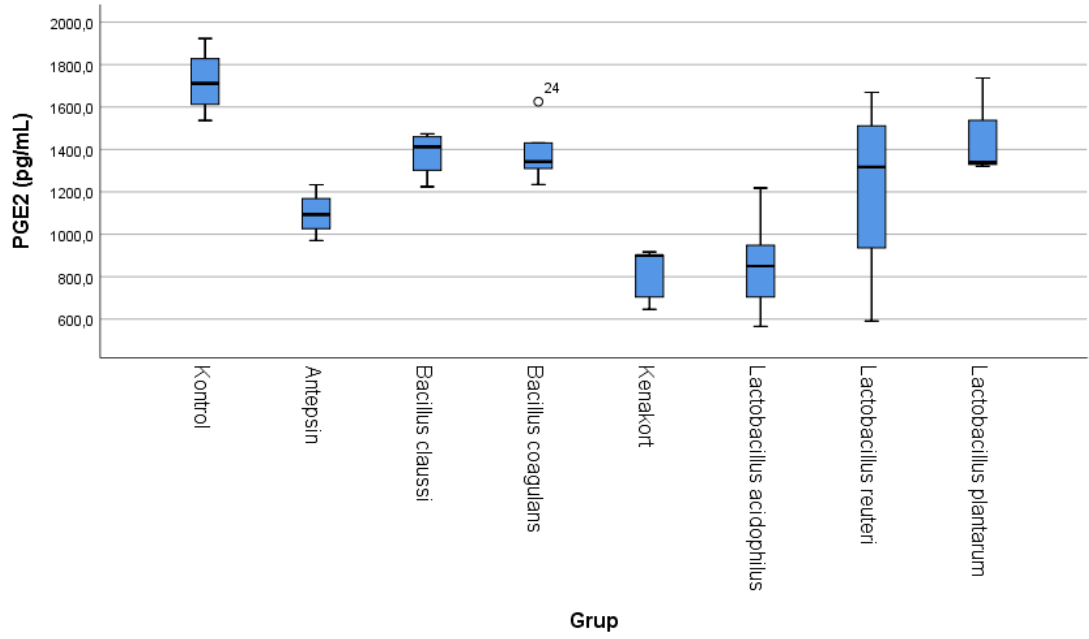


Şekil 4.8. Parameters of inflammation and immunohistological staining $p < 0,005$ for PGE_2

Tablo 4.17. Deney gruplarının ortalama/medyan laboratuvar değerleri açılardan karşılaştırılması. 13. gün verisi

Gruplar	PGE ₂ (pg/mL)			TNF-α (pg/mL)			IL-10 (pg/mL)		
	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan	Ort.	SS	Medyan
Kontrol	1720,4	159,2	1711,2	91312,7	9872,3	95016,3	88653,3	8536,3	89879,3
Antepsin	1097,4	107,8	1093,1	90699,2	17879,6	89025,7	76714,6	11858,8	74318,7
Bacillus clausii	1380,8	111,7	1412,6	101093,8	9376,1	99102,5	78405,6	3049,0	78141,5
Bacillus coagulans	1388,6	149,8	1342,7	90712,1	8306,4	93238,7	73553,9	1843,6	73290,7
Kenakort	813,4	128,2	900,1	92641,0	23220,3	82805,3	82661,3	9723,6	84545,7
Lactobacillus acidophilus	857,3	248,6	849,8	79601,8	5062,8	80182,3	83284,1	13634,4	74745,7
Lactobacillus reuteri	1223,6	454,2	1316,9	95504,5	3507,0	94632,2	92378,6	10362,8	88968,4
Lactobacillus plantarum	1465,1	235,2	1338,0	82643,7	3253,2	81484,7	74208,3	11698,8	72628,0
p	0,001			0,079			0,046		

Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.



Şekil 4.9. Gruplar arasında PGE₂ açısından karşılaştırmayı gösteren box-plot grafiği.

4.4. Korelasyon Analizi

Yapılan korelasyon analizlerinde ağırlık kaybı ile ölüm zamanı arasında ile pozitif yönlü ve yüksek derecede anlamlı korelasyon olduğu ($p=0,012$; $r=0,723$); histopatolojik skorun ağırlık kaybı ($p=0,002$; $r=0,478$) ve IL-10 düzeyi ($p<0,001$; $\rho=0,563$) ve TNF- α düzeyi ($p=0,035$; $\rho=0,338$) ile pozitif yönlü ve orta derecede anlamlı korele olduğu; fibrozis skorunun PGE₂ düzeyi ($p=0,01$; $\rho=0,425$), TNF- α düzeyi ($p=0,026$; $\rho=0,355$) ve ağırlık kaybı ($p=0,014$; $\rho=0,391$) ile pozitif yönlü ve orta derecede anlamlı korele olduğu saptandı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Korelasyon analizleri.

Gruplar		Histopatolojik skor	Fibrozis skoru	PGE ₂ (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Ölüm zamanı (gün)
PGE ₂ (pg/mL)	rho ya da r	0,162	0,425				
	p	0,346	0,010				
TNF- α (pg/mL)	rho ya da r	0,338	0,355	0,076			
	p	0,035	0,026	0,658			
IL-10 (pg/mL)	rho ya da r	0,563	0,225	0,047	0,405		
	p	<0,001	0,169	0,784	0,011		
Ağırlık kaybı (gram)	rho ya da r	0,478	0,391	-0,021	0,035	0,222	0,723
	p	0,002	0,014	0,902	0,834	0,174	0,012

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır (rho), Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır (r).

Her bir deney grubuna göre ağırlık kaybı ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 4.19’da gösterildi. Grupların hiçbirinde anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.19. Gruplara göre korelasyon analizleri

Gruplar			PGE ₂	TNF- α	IL-10
Kontrol	Ağırlık farkı	r	-0,339	0,167	0,288
		p	0,661	0,788	0,638
Antepsin	Ağırlık farkı	r	0,909	0,519	0,400
		p	0,091	0,370	0,505
Bacillus clausii	Ağırlık farkı	r	0,782	-0,453	0,122
		p	0,218	0,547	0,878
Bacillus coagulans	Ağırlık farkı	r	0,382	-0,807	0,321
		p	0,525	0,052	0,535
Kenakort	Ağırlık farkı	r	0,016	-0,168	0,399
		p	0,980	0,788	0,505
Lactobacillus acidophilus	Ağırlık farkı	r	-0,624	0,519	-0,463
		p	0,261	0,370	0,432
Lactobacillus reuteri	Ağırlık farkı	r	-0,042	0,429	0,698
		p	0,958	0,571	0,302
Lactobacillus plantarum	Ağırlık farkı	r	-0,949	0,030	-0,166
		p	0,204	0,981	0,894

5. TARTIşMA

Ağız mukoziti (OM), kemoterapi ve radyoterapinin en yıpratıcı yan etkilerinden biri olmaya devam etmekte olup, kanser hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Tedavinin önemli unsurları arasında ağrı yönetimi, ağız hijyeninin sağlanması, yeterli beslenmenin desteklenmesi, iltihabın azaltılması ve kalori alımının sürdürülmesi yer almaktadır.

Oral mukozit tedavisi, özellikle kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda büyük bir önem arz eder. Oral mukozit tedavisinde kullanılan ürünler günümüzde sınırlı sayıdadır ve yeterli tedavi neredeyse kullanılan müstahzarlar ve geleneksel tedaviler ile tamamen tedavi edilememektedir.

Probiyotikler oral mukozit patogeneğinde bozulan mikrobiyota dengesinin yeniden kurulmasına, inflamatuvar süreçlerin hafifletilmesine ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sağlayarak umut verici bir destekleyici tedavi seçeneğı olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada oluşturduğumuz, 5-fluorourasil (5-FU) ve asetik asit ile oluşturulan sıçan modelinde, oral mukozit üzerine probiyotik tedavilerin (özellikle *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus clausii* ve *Lactobacillus reuteri*) geleneksel tedaviler olan sukralfat ve triamkinolon ile karşılaştırmalı olarak etkinliğini araştırdık.

Elde edilen sonuçlar, özellikle *L. acidophilus* ve *L. reuteri*'nin kontrol grubuna kıyasla histopatolojik ve fibrosis skorlarında anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir. Bu bulgu, probiyotiklerin bağırsak ve ağız mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek inflamasyon ve bağışıklık yanıtlarını modüle edebileceğini bildiren önceki çalışmalarla da uyumludur (Shu ve ark., 2020; Liu ve ark., 2022). Özellikle *L. acidophilus*, *B. clausii* ve *L. reuteri*, bukkal mukozadaki histopatolojik

lezyonların ve fibrozisin şiddetini anlamlı düzeyde azaltarak OM için etkili tamamlayıcı tedaviler olma potansiyelini ortaya koymuştur.

Probiyotikler hem klinik hem de preklinik modellerde, ağırlıklı olarak oral yolla uygulanarak kapsamlı biçimde araştırılmıştır. Faz II klinik bir çalışmada, *L. acidophilus* içeren bir probiyotik karışımı verilen hastalarda OM şiddetinin azaldığı, ağız ağrısının azaldığı ve beslenme durumunun daha iyi korunduğu bildirilmiştir (Xia ve ark., 2021). Benzer şekilde, çalışmamızda probiyotikle tedavi edilen hayvanlarda mukozal hasarın azaldığı ve ağrıya bağlı davranışların daha az gözlemlendiği saptanmıştır. Probiyotik takviyesi, bağışıklığı baskılanmış ve deneysel mukozit oluşturulmuş sıçanlarda hem oral hem de bağırsak inflamasyonunu azaltmış, bağışıklık yanıtını iyileştirmiştir. Bu durum, oral yolla verilen probiyotiklerin kemoterapiye bağlı bağırsak hasarına karşı koruyucu etkilerini gösteren diğer çalışmalarla da paralellik göstermektedir (Gerhard ve ark., 2017).

Bu çalışmanın ayırt edici yönü, önceki çalışmalardan farklı olarak, probiyotiklerin doğrudan mukozal lezyonlara topikal olarak uygulanmasıdır. Özellikle *Lactobacillus acidophilus*, sukralfat ve triamkinolon gruplarında PGE_2 düzeylerinde düşüş gözlemlenmiştir. *L. acidophilus*'un OM üzerindeki terapötik etkisi, kısmen PGE_2 düzeylerini düşürme yeteneğine bağlanabilir. Bu azalma, siklooksijenaz (COX) yolunun modülasyonuna işaret edebilir ve COX inhibitör özelliklere sahip probiyotik kaynaklı metabolitlerin araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. PGE_2 , siklooksijenaz yoluyla üretildiği için, probiyotiklerin bu enzimi inhibe eden maddeler üretilip üretilmediği incelenmelidir. PGE_2 modülasyonuna ek olarak, probiyotiklerin nükleer faktör kappa-B, toll-like reseptörleri veya MAPK yolları gibi mukozal inflamasyonun önemli düzenleyicilerini etkileyip etkilemediği de ilerideki çalışmalarla araştırılmalıdır.

Ayrıca, ülserasyon tedavisi ve mukozal koruma açısından bilinen bir tedavi olan sukralfat, inflamasyonu azaltma ve iyileşmeyi destekleme yönünde olumlu etkiler göstermiştir. Histopatolojik ve makroskopik skorlar bu durumu desteklemektedir (Coppini ve ark., 2024). Sukralfatın hasarlı mukoza dokusu üzerinde koruyucu bir bariyer oluşturma yeteneği literatürde belgelenmiştir ve bu çalışmada da OM şiddetini azaltma yönündeki etkisi doğrulanmıştır (Alalwani ve ark., 2022).

Sukralfat, anlamlı ülserasyonları önlemede etkili olmuş ve kemoterapi kaynaklı OM'nin olumsuz etkilerini azaltmada önemli rol oynamıştır. Geleneksel olarak OM tedavisinde kullanılan sukralfat ve triamkinolona rağmen, bu çalışmada topikal olarak uygulanan probiyotiklerin inflamasyonu azaltma ve doku yenilenmesini teşvik etme açısından daha fazla hedefe yönelik ve çok yönlü bir yaklaşım sunduğu görülmektedir.

Anti-inflamatuar özellikleriyle bilinen bir kortikosteroid olan triamkinolon da OM şiddetini azaltmada etkili olmuştur. Bu bulgu, kortikosteroidlerin inflamasyon ve ağrıyı yönetmedeki terapötik rolüyle uyumludur (Coppini ve ark., 2024). Ancak, triamkinolonun etkisi probiyotiklerle kıyaslandığında daha az belirgin kalmış ve bu durum, triamkinolonun semptomları hafifletmede yararlı olsa da doku yenilenmesi ve inflamasyon üzerindeki etkisinin probiyotikler veya sukralfat kadar kapsamlı olmadığını düşündürmektedir.

Ayrıca, probiyotiklerin sistemik inflamasyonu azaltmada da etkili olduğu gözlemlenmiş, özellikle mukozal dokulardaki ağrı ve şişlikle ilişkilendirilen PGE₂ düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüştür (Magalhães ve ark., 2020). Ancak, gruplar arasında IL-10 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu durum, probiyotiklerin TNF- α ve PGE₂ gibi inflamasyon belirteçlerini etkileyebileceğini, fakat bağışıklık sistemi üzerindeki doğrudan etkilerinin netleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Justino ve arkadaşlarının yaptığı preklinik bir çalışmada, oral probiyotiklerin pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β ve CXCL-1 düzeylerini azalttığı, anti-inflamatuar IL-10 düzeyini ise artırdığı bildirilmiştir (Justino ve ark., 2015).

Vücut ağırlığı açısından, tüm deney gruplarında OM indüksiyonunu takiben kilo kaybı gözlemlenmiş, bu durum kemoterapi ve mukozitin sistemik etkileriyle uyumlu bulunmuştur (Al-Rudayni ve ark., 2020). Ancak, tedavi grupları arasında kilo geri kazanımı bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç, tedavilerin oral semptomları ve histopatolojik hasarı azaltmasına rağmen genel sağlık üzerindeki etkilerinin, özellikle kilo açısından sınırlı olabileceğini göstermektedir. Bu durum, lokal tedavilerin sistemik etkisinin kısıtlı olabileceğini ve mukozit yönetiminde ek beslenme desteğine ihtiyaç duyulabileceğini düşündürmektedir.

L. reuteri'nin peri-implant mukoziti olan hastalarda klinik parametreleri iyileştirdiği ve sitokin düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (Galofre ve ark., 2018). Ayrıca, *B. clausii* UBBC07 suşunun radyoterapiye bağlı OM gelişen baş-boyun kanserli hastalarda belirtileri hafiflettiği ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (Mirza ve ark., 2022). Matsuo ve arkadaşları ise *Lactobacillus plantarum*'un epitel iyileşmesini desteklediğini ve PGE₂ düzeylerini azalttığını belirtmiştir. Ancak, bu çalışmada *L. plantarum*, *L. reuteri* ve *B. clausii* ile ilgili olarak literatürle tamamen paralel bulgular elde edilmemiştir. Bu farklılıklar, bakteriyel canlılık, suş özgüllüğü veya taşıyıcı matriks gibi değişkenlerden kaynaklanıyor olabilir. Topikal uygulama, bazı suşlar için yeterli mukozal yapışma ya da penetrasyon sağlamıyor olabilir. Ayrıca, lokal bağışıklık mikroçevresi ve mikrobiyota kompozisyonu da suşa özgü etkinliği etkilemiş olabilir. Gelecek çalışmalarda farklı uygulama yolları (oral vs. topikal) karşılaştırılmalı ve suşların oral mukozaya yapışma ve kalıcılık özellikleri değerlendirilmelidir.

Bu çalışmanın başlıca sınırlamalarından biri, sitokin gen ekspresyon analizinin yapılmamış olmasıdır. Bu tür analizler, probiyotiklerin transkripsiyon düzeyindeki düzenleyici etkilerine daha fazla ışık tutacaktır. Ayrıca, kısa süreli tedavi protokolü, kronik OM sürecindeki iyileşmeyi tam olarak yansıtmayabilir. Klinik ortama uyarlanması durumunda, topikal probiyotik yaklaşımı sistemik olmayan, iyi tolere edilen ve uygulanması kolay bir tedavi yöntemi olarak ön plana çıkabilir; özellikle sistemik tedavilere toleransı düşük olan hastalarda umut vadetmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, kemoterapi kaynaklı oral mukozitin yönetiminde probiyotikler, sukralfat ve triamkinolonun potansiyelini ortaya koymaktadır. Özellikle *L. acidophilus* ve *L. reuteri*, histopatolojik ve inflamatuvar parametreleri iyileştirme konusunda önemli bir potansiyel göstermiştir ve bu durum, bu suşları OM yaşayan kanser hastaları için umut verici tamamlayıcı tedaviler hâline getirmektedir. Sukralfat da mukozit şiddetini azaltma konusunda etkili bulunmuş ve klinik kullanımı desteklenmiştir. Triamkinolon ise semptomların hafifletilmesinde etkili olsa da, doku yenilenmesi açısından probiyotikler ve sukralfata kıyasla daha sınırlı bir etki göstermiştir.

Elde edilen bulgular, özellikle *L. acidophilus*'un inflamatuvar yanıtı modüle etme ve kemoterapi kaynaklı doku hasarını azaltma potansiyelini desteklemektedir. Bu veriler, mukozal rejeneratif tıpta topikal probiyotik tedaviler için yeni bir yol açmaktadır.

Topikal probiyotik uygulamaları, anti-inflamatuvar, bariyer koruyucu ve rejeneratif etkileri bir araya getiren yeni bir tedavi stratejisi sunabilir. İnsan çalışmalarında etkinliği kanıtlanırsa, bu tür yaklaşımlar sistemik tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği hastalarda hızla klinik uygulamaya geçebilir. Etkililik, güvenlik ve hasta bazlı sonuçları değerlendirmek için ileri düzey klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Gelecek çalışmalar, probiyotiklerin etkilerini nasıl ortaya koyduğunu daha iyi anlamaya yönelik mekanizma çalışmaları ile birlikte, kombinasyon tedavilerini araştırarak OM tedavi sonuçlarını daha da geliştirmeyi hedeflemelidir.

7.KAYNAKLAR

- Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, Duan S, Eiwegger T, Eljaszewicz A, Ferstl R, Frei R, Garbani M, Globinska A, Hess L, Huitema C, Kubo T, Komlosi ZI, Konieczna P, Kovacs N, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127(3);701-721.
- Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int*, 2018;2018;8063647.
- Barczyk AJ, Thorley AJ, Laurent GJ. The role of pro-inflammatory cytokines in inflammation and disease. *Clin Immunol*, 2020;218;108522.
- Carl W. Oral and dental care for cancer patients receiving radiation and chemotherapy. *Quintessence Int*, 1981;9;861-869.
- Carl W. Oral complications of cancer therapies: A review. *J Prosthet Dent*, 1981;46(2);156-161.
- Chaudhuri K, Nair KK, Ashok L. Salivary levels of TNF- α in patients with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2018;12(1);45-49.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 2018;9(6);7204-7218.
- Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body. *Front Immunol*, 2021;12;578386.
- Çıtlak K, Kapucu S. Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: Kanıta dayalı uygulamalar. *Hacettepe Univ Hemşirelik Fak Derg*, 2015;2;70-77.
- Di Palma G, Inchingolo AM, Latini G, Ferrante L, Nardelli P, Malcangi G, Trilli I, Inchingolo F, Palermo A, Inchingolo AD. The effectiveness of curcumin in treating oral mucositis related to radiation and chemotherapy: A systematic review. *Antioxidants*, 2024;13(10);1160-1169.

- Di Palma G, Inchingolo AM, Latini G, Ferrante L, Nardelli P, Malcangi G, Trilli I, Inchingolo F, Palermo A, Inchingolo AD. The effectiveness of curcumin in treating oral mucositis related to radiation and chemotherapy: A systematic review. *Antioxidants*, 2024;13(10);1160.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*, 2000;118(2);503-508.
- Dong Y, Li C, Wang X, Chen H, Zhou Q. Oxidative stress and inflammation in chemotherapy-induced oral mucositis. *Free Radic Biol Med*, 2023;176;66-74.
- Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, Bowen J, Gibson R, Saunders DP, Zadik Y, Elting L, Spijkervet FKL, Brennan MT, Ariyawardana A. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 2020;126(19);4423-4431.
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*, 2012;62(6);400-422.
- Gao L, Zhang H, Qian F, Chen H, Wang G. Resolution of inflammation and tissue repair: New insights into therapeutic potential. *Nat Rev Immunol*, 2021;21(3);127-141.
- Garg K, Agarwal N, Singh SK. Role of interleukin-10 in the regulation of inflammation in oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 2018;47(3);245-252.
- Gerhard R, De Paula TP, Andrade F, Cunha F. Oral probiotics attenuate chemotherapy-induced mucosal damage in immunosuppressed rats. *Benef Microbes*, 2017;8(4);645-656.
- Gupta A, Epstein JB. Oral mucositis in cancer patients: Current status and future directions. *J Pain Symptom Manage*, 2019;57(3);513-524.
- Gupta NSY, Quah SY, Cheong YK, Loo WP, Lee CK. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis. *In Vivo*, 2019;33;1563-1568.
- Gümüş S. Ratlarda 5-florourasil ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan kantaron yağı, sumak ekstresi, lokal steroid (triamsinolon asetonid) ve klorheksidinin iyileőtirici etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Isparta*, 2010; s.:1-120.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Pineiro M, Sanders ME, Shanahan F, Szajewska H, Travis S, Tuohy KM. Expert consensus document: The scope

and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014;11;506-514.

Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, Salner AL, Schauer PK, Joshi P, Fox E, Brooks J, Strauss J, Hernandez BY, Chen CT, Chapman C, Mallya S, Li E, Giuseppetti A, DeSantis T, Kelley ST, Strauss SM. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*, 2019;7;66.

Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, Salner AL, Strauss J. Microbiome changes during cancer therapy: Implications for oral mucositis. *Oral Dis*, 2019;25(2);556-564.

Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NNF, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, Treister N, Brennan MT. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*, 2010;18(8);1061-1079.

Jiang Y, Wang J, Li H, Chen J, Xu X. Vascular inflammation and atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic strategies. *J Clin Med*, 2021;10(7);1531.

Jung YS, Park JH, Kim SH, Lee JS. Oral mucositis induced by immune checkpoint inhibitors: A review. *Oral Dis*, 2020;26(7);1411-1418.

Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol*, 2012;188(1);21-28.

Kawasaki T, Kawai T, Akira S. Toll-like receptor signaling pathways. *Nat Rev Immunol*, 2017;17(5);282-297.

Kiyomi A, Yoshida K, Arai C, Usuki R, Yamazaki K, Hoshino N, (ve diğer yazarlar). Salivary inflammatory mediators as biomarkers for oral mucositis and oral mucosal dryness in cancer patients: A pilot study. *PLoS One*, 2022;17(4);e0267092.

Kumar S, Chaudhry K, Rao M, Sharma S, Pandey A, Gupta A. Pathophysiology and management of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021;147(3);743-755.

Kundu S, Gupta A, Singh PK, Verma A, Sharma M. Mechanisms of oral mucositis induced by chemotherapy and the role of inflammatory mediators. *J Clin Med*, 2021;10(13);2902.

- Kuo MY, Chen TC, Cheng YS, Lin HY, Tsai YL, Hsu CL. Effects of probiotics on radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 2019;27;1139-1146.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher J, Sonis ST, Elad S. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 2014;120(10);1453-1461.
- Lee MH, Kim JW, Park JH, Lee HJ, Shin JY, Cho YS. The mechanisms of oral mucositis induced by chemotherapeutic agents. *Front Oncol*, 2020;10;1553.
- Liu Y, Wang J, Li X, Zhang W, Chen Z. Immune responses in chemotherapy-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med*, 2021;50(5);442-449.
- Liu Y, Zhang C, Wang H, Ma X. Protective role of *Lactobacillus reuteri* against oral mucositis: Evidence from experimental models. *Front Immunol*, 2022;13;102345.
- Liu YC, Huang Y, Chen P, Zhang H, Li J. Preventive effect of probiotics on oral mucositis induced by cancer therapy: A meta-analysis. *Int J Mol Sci*, 2022;23(21);13268.
- Liu Y-C, Lin P-C, Hsu Y-C. Preventive effect of probiotics on oral mucositis induced by cancer therapy: A meta-analysis. *Int J Mol Sci*, 2022;23(21);13268.
- Matsushima R, Nakagawa Y, Yamazaki M, Ito K, Nagayama M. Elevated tumor necrosis factor- α levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*, 2015;21(1);123-129.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008;454(7203);428-435.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008;454(7203);428-435.
- Migliorati CA, Peterson DE, Keefe DM, Sonis ST, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Management of oral mucositis in patients undergoing head and neck radiation therapy. *Support Care Cancer*, 2020;28(6);2631-2639.
- Migliorati CA, Peterson DE, Keefe DM, Sonis ST, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Management of oral mucositis in patients undergoing head and neck radiation therapy. *Support Care Cancer*, 2020;28(6);2631-2639.

- Mirza MA, Aruna D, Irukulla M. Efficacy of *Bacillus clausii* UBBC-07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Support Care Cancer*, 2022;30;1-9.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 2001;19;683-765.
- Mutluay Yayla E, İzgü N, Özdemir L, Aslan Erdem S, Kartal M. Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Complement Ther Med*, 2016;27;58-64.
- Nieman DC, Wentz LM, Gillitt ND, Henson DA, Sha W. Exercise and inflammation: Mechanisms and implications for health. *Sports Med*, 2020;50(5);787-801.
- O'Neill LAJ, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors—Redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013;13(6);453-460.
- Oronsky B, Goyal S, Guebert J. A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis. *Transl Oncol*, 2018;11(2);227-238.
- Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: An overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2002;82(1-4);279-289.
- Ouyang W. IL-10 family cytokines: IL-10 and IL-22—roles in tissue homeostasis during inflammation and infection. *Immunity*, 2019;50(2);421-439.
- Peng T-R, Tsai F-P, Wu T-W. Effects of various treatments for preventing oral mucositis in cancer patients: A network meta-analysis. *PLoS One*, 2022;17(12);e0278102.
- Peng T-R, Tsai F-P, Wu T-W. Effects of various treatments for preventing oral mucositis in cancer patients: A network meta-analysis. *PLoS One*, 2022;17(12);e0278102.
- Pereira PD, Silva RM, Fernandes LM, Costa J, Azevedo A. The role of oxidative stress in chemotherapy-induced oral mucositis: A review. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021;87(4);569-579.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2011;22(Suppl 6);vi78-vi84.
- Ramakrishnan R, Singh S, Patel P, Rao V, Gupta A. Antibiotics and oral mucositis: A review of the literature. *J Clin Pharmacol*, 2021;61(1);12-18.

- Reher VGS, Marques CR, Ferreira SB, Silva JL. Prostaglandin E2 and its role in oral inflammatory diseases. *J Oral Pathol Med*, 2021;50(4);350-358.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011;31(5);986-1000.
- Sacco AG, Cohen EE, Seiwert TY, Machiels JP. Oral mucositis induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020;85(4);703-710.
- Salgado G, Santos D, Moura L, Ribeiro T. Elevated prostaglandin E2 levels in oral mucosal inflammation and tissue destruction. *Mediat Inflamm*, 2020;2020;1-10.
- Seiwert TY, Cohen EE, Haddad RI, Vokes EE. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and their management in head and neck cancer. *ASCO Educ Book*, 2021;41;e20260.
- Shen J, Zhang Z, Liu J, Li H, Yang J. The pathogenesis of chemotherapy-induced oral mucositis and its treatment: A review. *J Oral Pathol Med*, 2022;51(7);777-783.
- Shu Z, Li Y, Zhang Z, Wang Y, Xu C. Probiotics alleviate chemotherapy-induced oral mucositis in animal models. *J Oral Pathol Med*, 2020;49(3);235-243.
- Sonis ST. A hypothesis for the pathogenesis of radiation-induced oral mucositis: When biological challenges exceed physiologic protective mechanisms. *Support Care Cancer*, 2021;29(9);4939-4947.
- Sonis ST. A hypothesis for the pathogenesis of radiation-induced oral mucositis: When biological challenges exceed physiologic protective mechanisms. *Support Care Cancer*, 2021;29(9);4939-4947.
- Sonis ST. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1990;69;647-653.
- Sonis ST. Mucositis: The impact of cancer therapy. *Cancer*, 2004;100(9);1989-1999.
- Sonis ST. Mucositis: The impact, biology, and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*, 2009;45;1015-1020.
- Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*, 2004;2(6 Suppl 3);3-8.
- Sonis ST. Oral mucositis management in patients undergoing cancer treatment. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2020;14(2);86-92.

- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*, 2004;4;277-284.
- Stamatova I, Lichtenstein GR. Probiotics and oral health. *J Clin Gastroenterol*, 2008;42;111-117.
- Stojanovic J, Milovanovic M, Arsenijevic A, Milovanovic J, Kanjevac T. The role of probiotics in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Cancer Res Ther*, 2013;9;664-670.
- Sullivan R, Barasch A, Epstein JB, Elad S, Murphy BA, Norton L, Peterson DE, Potting C, Quain AM, Rose-Ped AM, Sonis ST, Treister N. Management of chemotherapy-induced oral mucositis: A comprehensive review. *Support Care Cancer*, 2021;29(4);1-10.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010;140(6);805-820.
- Tao Y, Guo Y, Yang S, Zhang Y, Zhou X, Deng L, Wang Y. Preventive strategies for chemotherapy-induced oral mucositis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020;146(8);2179-2192.
- Teng F, Jin Q. Evaluation of cytokine expressions in patients with recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2024;19(6);e0305355.
- Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive therapies for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Integr Cancer Ther*, 2018;17;1027-1047.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E, Demetri G. The impact of radiation therapy on oral mucositis and the management of mucositis in head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021;111(4);895-906.
- Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2014;1843(11);2563-2582.
- UpToDate. Oral toxicity associated with systemic anticancer therapy. Erişim: [https://www.uptodate.com/contents/oral-toxicity-associated-with-systemic-anticancer-therapy] uptodate.com Erişim tarihi: 5 Ocak 2025
- Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, Dametto E, Fagioli F, Berger M, Zecca M, Dufour C, Prete A, Rondelli R, Rosti G, Madon E, Scime R, Dimonte V. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT: Results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant*, 2011;46;727-732.

- van der Waal I, van der Meij EH, Slootweg PJ. Oral mucosal diseases: The inflammatory cytokine IL-10 and its regulatory role. *Oral Dis*, 2017;23(5);567-574.
- Villa A, Sonis ST. Mucositis: Pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*, 2016;28(4);282-288.
- Vinderola G, Ouwehand A, Salminen S, von Wright A. Probiotics in health and disease: Focus on oral health. *J Oral Microbiol*, 2019;11;1605553.
- Wang H, Zhang J, Li F, Zhao H, Chen Y. Oral mucositis in patients treated with targeted therapies in head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022;148(2);379-389.
- World Health Organization (WHO). Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO; 1979.
- Xia C, Jiang C, Li W, Wei J, Hong H, Li J, Feng L, Wei H, Xin H, Chen T. A phase II randomized clinical trial and mechanistic investigation of probiotic cocktail treatment on oral mucositis. *Front Immunol*, 2021;12;618150.
- Xia C, Liu Y, Zhang J. A phase II randomized clinical trial and mechanistic investigation of probiotic cocktail treatment on oral mucositis. *Front Immunol*, 2021;12;618150.
- Xia C, Wang X, Zhou Y, Li Q, Liu J. A phase II randomized clinical trial and mechanistic investigation of probiotic cocktail treatment on oral mucositis. *Front Immunol*, 2021;12;618150.
- Xia Y, Wang C, Li L, Zhang Y, Zhao W. Probiotic supplementation reduces oral mucositis severity in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: A phase II clinical trial. *Support Care Cancer*, 2021;29(8);4785-4793.
- Yücel E, Delilbaşı E. Radyoterapi ve kemoterapi uygulanan kanser hastalarında gözlenen oral komplikasyonlar. (Kongre Bildirisi, yayımlanmamış).
- Zhang J, Wu Y, Sun L, Zhao H, Zhou D. Chemotherapy-induced oral mucositis: The impact of immune response. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022;148(4);899-908.
- Zhao Y, Wu X, Qian M, Song Y, Wu D. Prostaglandin E2 inhibits NLRP3 inflammasome activation in macrophages and protects mice against bacterial infection. *J Immunol*, 2016;197(1);186-195.
- Zhu Y, He L, Zhang L, Chen A, Tang Y. Neutrophils in inflammation and their role in infection and tissue injury. *Front Immunol*, 2022;13;789579.

EKLER

EK- 1.Etik Kurul Belgesi



Tarih: 08.08.2022

Toplantı Sayısı: 08



Karar No:22/169

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03.08.2022 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İleriş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜ
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMiŞ	Veteriner Hekim	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nden Dr.Öğr.Üyesi Eren DEMİRPOLAT tarafından sunulan "Probiyotiklerin Oral Mukozitler Üzerine Etkinliğinin Araştırılması ve Uygun Formülasyonunun Geliştirilmesi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 03.08.2022

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

EK-2. Deney Hayvanlarına Uygulanacak Çözeltilerin Hazırlama Esasları

5-FLUOROURASİL ÇÖZÜNÜRLÜK TESTİ

5-FU serum fizyolojik/enjeksiyon su içindeki beklenen çözünürlüğü 12mg/mL' dir.

- a. 2 mL' ependorfun öncelikle darası alındı ve teraziden çıkarıldı.
- b. 5-FU' dan asgari miktarda 1-1,5 mg tartıldı. 2 mL'lik ependorfta tarım yapıldı.
- c. Tartım miktarına göre serum fizyolojik (SF) miktarı 10mg/mL olacak şekilde SF eklendi. Örneğin 1 mg tartım için 2mL'lik tüpün üzerine 0,1mL (100 uL) SF konuldu. Ör, 1,2 mg tartıldıysa 120 uL konuldu.
- d. Çözündüyse çözünürlük 10 mg/mL olacak şekilde kaydedildi.
- e. Çözünmediyse, 20 uL sf eklenerek tekrar çözünürlük test edildi. Çözünene kadar 20 uL'lik porsiyonlar halinde eklenmeye devam edildi.

Stok solüsyon olarak ortalama 2,5mL-5mL ip. yoldan vermek üzere maksimum hacimler aşılmaması amaçlanmış ve 10mg/mL 5-FU konsantrasyonuna karar verilmiştir.

Santrifüj tüpü alüminyum folyoya sarılarak ışıktan korunmuştur.

5-FLUOROURASİL STOK HAZIRLAMA

a. Ortalama hayvan sayısına göre stok 5-FU hazırlandı. Excel ekinde yararlanılabilir. Ortalama ağırlıklar düşünüldüğünde aşağıdaki tablodan faydalanılır.

240 g ağırlığında olan 5 hayvanda oral mukozit oluşturulacaksa her bir hayvana 1. gün 60 mg/kg verilecekse 1 hayvana 14,4- 15 mg harcanır. 5 hayvan için 75 mg gerekir. Yedek çözelti olarak 10 hayvan için 150 mg 5-FU gerekir. 150 mg 5-FU 10mg/mL'lik stoktan 15 mL stok solüsyon gerekir. 50 mL' lik santrifüj tüpüne konuldu. Santrifüj tüpü alüminyum folyoya sarılarak ışıktan korundu.

240 g ağırlığında olan 5 hayvanda oral mukozit oluşturulacaksa her bir hayvana 5. gün 150 mg/kg verilecekse 180 mg gerekir. 10 hayvan için 360 mg gerekir. Stok solüsyondan 36 mL ihtiyaç vardır.

Tartım: 1. gün uygulamaları için, 15 mL 10mg/mL stok solüsyon gerekir. 5-FU , 150 mg tartıldı. Tartım ağırlığına göre uygun hacimde SF ile seyrelti. 150 mg 5-FU, 15 mL SF içinde çözüldü.

1. gün için minimum 360 mg 5-FU tartılıp 36 mL SF' de çözüldü.

Tablo 1. 5-FU Dozlama Şeması

5-FU DOZLAMA ŞEMASI				
	5FU mg 1. gün	Stok 10mg/mL gereken mL	5FU mg 5. gün	Stok 10mg/mL gereken m
230	13,8 mg	1,38 mL	34,5 mg	3,45 mL
231	13,86	1,39	34,7	3,465
232	13,92	1,39	34,8	3,48
233	13,98	1,40	35,0	3,5
234	14,04	1,40	35,1	3,51
235	14,1	1,41	35,3	3,525
236	14,16	1,42	35,4	3,54
237	14,22	1,42	35,6	3,555
238	14,28	1,43	35,7	3,57
239	14,34	1,43	35,9	3,585
240	14,4	1,44 x 10 hayvan 15 mL	36,0	3,6 x 10 hayvan 36 mL
241	14,46	1,45	36,2	3,615
242	14,52	1,45	36,3	3,63
243	14,58	1,46	36,5	3,645

%20' lik ASETİK ASİT ÇÖZELTİSİ HAZIRLAMA

Sudaki %20' lik asetik asit solüsyonunu hazırlamak için hayvan sayısı gözetildi.

Asetik asit stoğu 2 mL'lik santrifüj tüpüne 1,5 mL porsiyonlandı.

1 hayvan için %20' lik asetik asit solüsyonundan 15 uL gerekir. 1 mL %20 asetik asit için 800 uL hazır suya 200 uL asetik asit eklenerek hazırlandı.



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Buse Köse Demirezen
Ödev başlığı: Klinik eczacılık tezleri
Gönderi Başlığı: Doktora tezi
Dosya adı: Tez_son_buse_k_se_4.9.25._D_zeltmeler-_07.09.2025.pdf
Dosya boyutu: 2.2M
Sayfa sayısı: 87
Kelime sayısı: 17,736
Karakter sayısı: 111,164
Gönderim Tarihi: 25-Eyl-2025 10:42ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2761532833



Copyright 2025 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

Doktora tezi

ORJİNALLİK RAPORU

%18 BENZERLİK ENDEKSİ
%16 İNTERNET KAYNAKLARI
%9 YAYINLAR
% ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%1

★ dergipark.ulakbim.gov.tr
İnternet Kaynağı

Alıntıları çıkart

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat

Üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER:

Adı Soyadı :Buse KÖSE DEMİREZEN

Doğum Tarihi ve yeri:

E-mail:

Adres:

EĞİTİM BİLGİLERİ

Doktora: İlaç Araştırma, Geliştirme ve Uygulama 2019-

Lisans : Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Lise: TED Kayseri Koleji Vakfı Özel Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce B2
Almanca A2