



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA 5-FLOROURASİL İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL
ORAL MUKOZİT MODELİNDE PELARGONİYUM SİDOİDES'İN
TERAPÖTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

MUSTAFA UTKUN

ADYAMAN

2021



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA 5-FLOROURASİL İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL
ORAL MUKOZİT MODELİNDE PELARGONİYUM SİDOİDES'İN
TERAPÖTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

MUSTAFA UTKUN

DANIŞMANLAR

DOÇ. DR. AYDIN KESKİNRÜZGAR

PROF. DR. DİLEK AYNUR ÇANKAL

Tez Danışmanı

Yardımcı Tez Danışmanı

ADYAMAN

2021

Bu Uzmanlık Tezinin etik kurul onayı Adiyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma
Laboratuvarı Deneysel Etik Kurulundan alınmıştır. (Tarih:31.01.2019)

ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA 5-FLOROURASİL İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL
ORAL MUKOZİT MODELİNDE PELARGONİYUM SİDOİDES'İN
TERAPÖTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa UTKUN

Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR danışmanlığında Dt. Mustafa UTKUN tarafından hazırlanan “**Siçanlarda 5-florourasil ile İndüklenen Deneysel Oral Mukozit Modelinde Pelargonyum sidoides’in Terapötik Etkilerinin Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması 06/05/2021 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası tarafımızca yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalında Uzmanlık Tezi olarak başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir.

DOÇ. DR. AYDIN KESKİNRÜZGAR

PROF. DR. DİLEK AYNUR ÇANKAL

Tez Danışmanı

Yardımcı Tez Danışmanı

Jüri Üyesinin Ünvanı/ Adı/ Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL

Üye : Prof. Dr. Mehmet Barış ŞİMŞEK

Üye : Doç. Dr. Günay YAPICI YAVUZ

Üye : Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

06/05/2021

Prof. Dr. Cüneyt YILMAZER

Diş Hekimliği Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan Sayın Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR Hocam'a,

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL Hocam'a,

Tezimin histolojik bölümünde büyük desteği olan Doç. Dr. Zehra BOZDAĞ Hocam'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile mesleğimizin şekillenmesinde emeği olan, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri hocalarıma,

Asistanlığım süresince huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım asistan ve hemşire arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline,

Beni yetiştirip bugünlere getiren ve hakkını asla ödeyemeyeceğim değerli aileme teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dt. Mustafa UTKUN

ÖZET

Amaç: Oral mukozit (OM) atrofi ve eritem ile başlayan, ilerleyen safhada ülseratif psödomembranla sonuçlanan mukozanın iltihabi eroziv bir hastalığıdır. Çalışmamızda immünomodülatör, antienflamatuar, antioksidan etkileri olan *Pelargonyum sidoides*'in (PS) OM üzerindeki profilaktik ve yara iyileşmesindeki etkinliği değerlendirildi.

Materyal-Metot: Çalışmada toplam 24 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Denekler iki çalışma grubu, bir kontrol ve bir sham olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı. Preoperatif, postoperatif ve kontrol grubundaki ratlara 1. gün 100 mg/kg, 3. gün 65 mg/kg 5-FU intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Daha sonra 3. ve 5. günlerde bu gruplardaki ratların sağ yanak mukozaları üzerinde yara oluşturuldu. Kontrol grubundaki deneklere profilaksi veya tedavi amacıyla herhangi bir ilaç uygulanmadı. Preoperatif grubundaki ratlara ilk beş gün, postoperatif grubundaki ratlara son beş gün, günde bir kez PS gavaj yoluyla verildi. Sham grubundaki ratlara 1. ve 3. günlerde salin (i.p.) uygulanarak, 3 ve 5. günlerde sağ yanak mukozaları üzerinde yara oluşturuldu. Bu gruptaki ratlara daha sonra herhangi bir ilaç uygulanmadı. Deneyin 10. gününde tüm gruplar kurban edildi. Ratların yanak mukozalarından alınan dokular histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Preoperatif ve kontrol grubunun oral mukozit bulguları karşılaştırıldığında, preoperatif grupta yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu belirlendi ($p<0.05$). Postoperatif ve kontrol grubunun oral mukozit bulguları karşılaştırıldığında, postoperatif grupta yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu belirlendi ($p<0.05$). OM modellerinde en kötü yara iyileşmesinin ise kontrol grubunda olduğu görüldü.

Sonuç: PS'nin OM lezyonlarının önlenmesi ve tedavisi açısından yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Oral, Mukozit, *Pelargonyum sidoides*

SUMMARY

Objective: Oral mucositis (OM) is an inflammatory erosive disease of the mucosa that starts with atrophy and erythema and results in an ulcerative pseudomembrane in advanced stages of the disease. Here, we evaluated the prophylactic and wound healing effectivity of *Pelargonium sidoides* (PS), which has immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant effects, during OM treatment.

Materials and Methods: A total of 24 Wistar Albino rats were used in the study. Subjects were divided into 4 main groups as one control, one sham, and two study groups. Preoperative, postoperative, and control groups were intraperitoneally (i.p.) administered 100 mg/kg of 5-FU on the 1st day and 65 mg/kg of 5-FU on the 3rd day. Then, on the 3rd and 5th days, a wound was created on the right cheek mucosa of the rats. No medication for prophylaxis or treatment was administered to the subjects in the control group. The rats in the preoperative group were administered PS once a day for the first five days, while the rats in the postoperative group were administered PS once a day for the last five days via gavage. Saline (i.p.) was applied to the rats in the sham group on the 1st and 3rd days, and a wound was created on the right cheek mucosa on the 3rd and 5th days. No other medication was applied to the rats in this group. All groups were sacrificed on the 10th day of the experiment. Tissues taken from the cheek mucosa of the rats were examined histopathologically.

Results: When the oral mucositis findings of the preoperative and control groups were compared, the wound healing in the preoperative group was observed to be better than the control group ($p < 0.05$). Comparison of the oral mucositis findings of the postoperative and control groups showed that the wound healing in the postoperative group was also better than the control group ($p < 0.05$). Among all OM models, wound healing was the least effective in the control group.

Conclusion: It was determined that PS has positive effects on wound healing in terms of prevention and treatment of OM lesions.

Keywords: Oral, Mucositis, *Pelargonium sidoides*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ORAL KAVİTE ANATOMİSİ	4
2.1.1. Dudak	4
2.1.2. Yanak	4
2.1.3. Dil	5
2.1.4. Ağız tabanı	6
2.1.5. Yumuşak ve Sert Damak	6
2.1.6. Diş eti	6
2.2. ORAL KAVİTE HİSTOLOJİSİ	7
2.3. KANSER TEDAVİSİ VE ORAL MUKOZİT	10
2.3.1. Kanser ve Tedavisi	10
2.3.2. Kemoterapi	10
2.3.3. Oral Mukozitin Tanımı	11
2.3.5. Oral Mukozitte Klinik Bulgular	12
2.3.6. Oral Mukozitin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi	12
2.3.7. Oral Mukozit Risk Faktörleri	13
2.3.8. Florourasil İlacı (5-FU)	16
2.3.9. Radikal Oksijen Türleri	19
2.3.10. Oral Mukozit Patogenezi	22
2.3.11. Oral Mukozitin Değerlendirilmesi ve Sınıflama	27
2.3.12. Oral Mukozit İçin Klinik Yönetim ve Tedavi	29
2.4. PELARGONİYUM SİDOİDES	32
2.4.1. Tarihçe	33
2.4.2. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	33
2.4.3. Antibakteriyel, Antiviral, Antifungal ve İmmunomodulator Özellikleri ..	33
3. MATERYAL METOD	35
3.1. ORAL MUKOZİT PROTOKOLÜ	36
3.2. İLAÇ UYGULAMA YÖNTEMİ	39
3.3. DENEKLERİN SAKRİFİYE EDİLMESİ	39

3.4. HİSTOLOJİK İNCELEME	40
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR	42
4.1. HİSTOLOJİK BULGULAR	42
4.1.1. Preoperatif Grubu	42
4.1.2. Postoperatif Grubu.....	44
4.1.3. Kontrol Grubu.....	46
4.1.4. Sham Grubu	48
4.2. HİSTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARININ İSTATİKSEL KARŞILAŞTIRILMASI.....	51
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

CH₂THF	Metilentetrahidrofolat
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
DPD	Dihidropirimidin dehidrojenaz
dUMP	Deoksiüridin monofosfat
dTMP	Deoksitimidin monofosfat
ECM	Ekstraselüler matriks
FBAL	α -floro- β -alanin
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDHU	5-florodihidrourasil
FdUMP	Florodeoksiüridin monofosfat
FdUTP	Florodeoksiridin trifosfat
FUPA	α -floro- β -ureidopropionik asit
FUTP	Florouridin trifosfat
IP	İntraperitonel
IL	İnterlökin
MAPK	Mitojen aktif protein kinaz
MMP	Matriks metalloproteinaz
NF-κB	Nükleer faktör- κ B
NO	Nitrik oksit
NOX	NADPH oksidaz
OM	Oral mukozit
PS	<i>Pelargonium sidoides</i>
RNA	Ribonükleik asit

TNF	Tümör nekrotizan faktör
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
5-FU	5-Florourasil



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çiğneme mukozası ile örtü mukozasındaki epitel hücre tabakalarının karşılaştırılması.	9
Şekil 2. Oral mukozitin patogenetik evreleri.	24
Şekil 3. Mukozit patogenezisinde rol oynayan faktörler.	26
Şekil 4. A.) İ.p. 5-FU ilaç enjeksiyonu; B.) 5-FU.	37
Şekil 5. A.) Çizik oluşturulan bölge; B.) 21 gauge iğne ucu.	38
Şekil 6. Çizik sonrası mukozada oluşan hasarın görüntüsü.	38
Şekil 7. A.) PS köklerinden elde edilen ekstre şurubun gavaj yoluyla uygulanması, B.) PS ekstre şurubu.	39
Şekil 8. Ratların eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edilmesi.	40
Şekil 9. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preoperatif grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.	43
Şekil 10. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış postoperatif grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.	45
Şekil 11. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kontrol grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.	47
Şekil 12. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış sham grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.	49
Şekil 13. Histolojik skorların gruplardaki ortalama değerleri.	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Oral mukoza için en toksik olan kemoterapötik ajanlar	16
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit klinik durum ölçeği	27
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit histopatolojik durum ölçeği	27
Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) oral mukozit klinik ölçeği.....	28
Tablo 5. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) oral mukozit semptom ve fonksiyon durum ölçeği.....	28
Tablo 6. Çalışma grupları ve özellikleri.....	36
Tablo 7. Oral mukozit protokolü.....	37
Tablo 8. İlaçlar ve kullanım bilgisi	38
Tablo 9. Ribeiro ve ark. tarafından hazırlanan oral mukozit skor tablosu	41
Tablo 10. Dokuların histopatolojik skorları	42
Tablo 11. Skorların istatistiksel verileri	50
Tablo 12. Histopatolojik inceleme sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mukozit atrofi ve eritem ile başlayan, ilerleyen safhada ülseratif psödomembranla sonuçlanan mukozanın iltihabi eroziv bir hastalığıdır. Radyoterapi, kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyon hastalarında sitotoksik bir yan etki olarak görülmektedir (1,2). Rejenerasyon kabiliyeti fazla olan respiratuar ve gastrointestinal mukoza hücreleri kanser tedavilerinden sık etkilenir, bu sistem mukozalarında mukozit görülme sıklığı daha fazladır. Bu bölgelerde gelişen mukozit; solunum, konuşma, çiğneme ve yutkunma gibi fonksiyonları kısıtlar (3).

Kemoterapi, tümör hücrelerinin yok edilmesi amacıyla uygulanan sistemik ilaç tedavisi olarak tanımlanır. Hastalığa ve hastaya spesifik olarak, farklı ilaç rejimleriyle kanser tedavisinde uygulanmaktadır. Kemoterapi sürecinde kanser hücreleri ile birlikte hızlı büyüyen, çoğalan ve farklılaşan vücudun fizyolojik hücreleri de (immün hücreler, kemik iliği hücreleri, kıl folikül hücreleri ve gastrointestinal hücreler vb) etkilenmektedir (4). Kemoterapiye bağlı oral bölgede oluşan yan etkiler; tükürük bezlerinde ve tat tomurcuklarında atrofi, ağız kuruluğu, diş etlerinde enflamasyon, mukozit, halitozistir (5–8).

Kemoterapinin neden olduğu epitel bariyer hasarı, immünsupresyon, oksidatif stres, patojen oral flora gibi birtakım faktör ve biyolojik olaylar sonucu oluşan tabloya oral mukozit (OM) denir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar, DNA hasarı ve apoptozise neden olarak direkt hücre ölümüne yol açabilir. Bununla birlikte kemoterapiden zarar görüp ölmemiş hasarlı hücreler bazı spesifik reseptörlere bağlanır. Reseptörler, endojen hasarla ilişkili moleküllerin salınımını sağlayıp indirekt olarak OM oluşumunda rol oynar. OM tablosunda oluşan derin ülser lezyonlar, mikroorganizmaların kolonize olabileceği bir ortama dönüşerek enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar (9).

OM'nin sıklığı ve şiddeti onkolojik terapinin tipi, kullanılan ilaçlar, dozları, uygulanma metotları gibi bazı risk faktörlerine bağlıdır. Ayrıca OM oluşumuna sistemik durum, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve ağız sağlığı gibi hastaya bağlı faktörler de etki edebilmektedir (10,11). OM sıklığının sadece kemoterapi alan hastalarda %40, hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda %80, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda %100 oranında olduğu bildirilmiştir (12–14).

OM gelişiminde çok riskli olan ilaç rejimleri metotreksat, 5-florourasil gibi antimetabolitler, daktinomisin, adriamisin, bleomisin gibi antibiyotikler ve vinblastin gibi alkaloidlerdir (15,16).

5-florourasil (5-FU) kolorektal, baş-boyun, meme gibi bazı kanserlerin tedavisinde kullanılan bir kemoterapi ilacıdır. 5-FU, 1950'lerde hepatomalı sıçanlarda yapılan deneyler sonucunda keşfedilmiştir (17,18). 5-FU kolaylaştırılmış transmembran taşıyıcı sistemini kullanarak hücre içine hızla girer. Hücre içerisinde 5-FU çeşitli aktif metabolitlere dönüştürülür (19). Metabolitleri nükleik asitlerin (DNA, RNA) yapısına katılır ve 5-FU antikanser etkilerini bu yolla gösterir (20). 5-FU antikanser etkilerinin yanında mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, ishal, kemik iliği depresyonu, kardiotoksisite, gastrointestinal mukozada tahriş ve OM gibi yan etkilere de neden olabilmektedir (21,22). Birçok hayvan çalışmasında kemoterapiye bağlı OM modeli oluşturmak için 5-FU kullanılmıştır (23,24).

OM ciddi ağrılara neden olabilmektedir. Ağrılar oral fonksiyonları kısıtladığında hastalarda beslenme güçlüğü meydana gelir. Bunun sonucunda hastalarda ciddi kilo kayıpları oluşabilmektedir. Ağrıların şiddeti arttığında hastalar sistemik opioid analjezik kullanımına ihtiyaç duyabilmektedir (25). OM enfeksiyon gelişimine ve uzun hastane yatışlarına neden olarak tedavi maliyetini arttırabilmektedir (26). Ayrıca OM ağırlaştığında kemoterapinin ertelenmesi gerekebilmektedir. Sonuç olarak, OM tablosunda kanser hastalarının tedavi motivasyonu olumsuz etkilenebilmektedir (27).

OM'nin tedavisinde kriyoterapi, düşük doz lazer terapi, ozon terapi gibi metotlar ile birlikte büyüme faktörleri, sistemik farmakolojik, antienflamatuar, antimikrobiyal ajanlar, doğal bitkisel ürünler olmak üzere birçok ilaç uygulanabilmektedir. Tüm bunlara rağmen etkin bir tedavi protokolü henüz tanımlanamamıştır. Bu nedenle OM'nin önlenmesi veya tedavisi için uygun maliyetli, etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (1,3,28).

Son zamanlarda OM'nin tedavisinde alternatif doğal ürünlerin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. *Pelargonium sidoides* (PS) Güney Afrika'nın yerel tıbbi bir bitkisidir. Bir asırdan fazla süredir geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır (29). PS'nin doğal içeriğinde kumarin, kumarin glikozit, kumarin sülfat, flavonoid, proantosiyanidin, fenolik asit ve fenilpropanoid türevleri bulunduğundan kompleks bir kimyasal yapıya sahiptir (30). PS'nin antioksidan, antienflamatuar, antiaging (yaşlanma karşıtı),

antikanser, antibakteriyel, antiviral ve immünomodülatör etkilerinin olduğu bildirilmiştir (29,31).

OM'nin fizyopatolojisinde oksidatif stres ve enflamatuvar reaksiyonlar yer almaktadır. Planladığımız bu çalışmada immünomodülatör, antienflamatuvar, antioksidan aktiviteleri olan PS'nin OM lezyonlarının önlenmesi ve tedavisi açısından yara iyileşmesindeki etkinliği değerlendirilecektir. PS'nin OM  zerindeki etkinliğinin daha önce araştırılmamış olması çalışmamızı özgün kılmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Kavite Anatomisi

Sindirimin ilk yapıldığı yer olan oral kavite yan tarafta yanaklar, önde dudaklarla sınırlandırılan, çatısında damak ve en alt kısmında ağız tabanının bulunduğu geniş bir sahadır. Oral kavite arkada farenkse ve larenkse bağlanır (32).

Oral kavite üç bölge halinde incelenir: Vestibulum oris (vestibül kavite), oral kavite *proper* ve *isthmus faucium*. Vestibulum oris adı verilen boşluk dişler ile yanak-dudak arasında bulunan bölgeyi kapsar. Parotis bezinin kanalları vestibulum orise açılır. *Isthmus faucium* ise arkada orofarenks, üstte yumuşak damak, yanda palatoglossal arklar, aşağıda dil kökü tarafından sınırlandırılır ve oral kavitenin en arka bölgesidir. Oral kavite *proper* yukarıda damak, aşağıda ağız tabanı, önde ve yanlarda dişler, arkada ise *isthmus faucium* ile sınırlandırılan bölgedir (32).

2.1.1. Dudak

Dudak oral kavitenin ön dış sınırını oluşturan bir organdır. Ağız içine doğru mukozayla örtülü iken dış kısımlarda deriyle birleşir. Dudağın ağız boşluğuna bakan tarafı çok katlı yassı keratinize olmayan epitelle örtüdür. Bu bölgede mukozanın altında submukoza da vardır ve çok sayıda seromüköz bez bulunur. Dudakta mukozayla dış kısımdaki deri tabakasını ayıran vermilyon adı verilen mukokütanöz bir alan bulunur. Vermilyonu örten epitel, eleidin adı verilen maddeyi içerir ve bu bölgedeki kan damarları yüzeye yakın konumlanmıştır. Bu yüzden vermilyon hattı koyu kırmızı renkte görünür (33,34).

Burnun alt sınırından üst dudağın orta hattına uzanan sıg çöküntüye filtrum adı verilir. Alt dudağın ortasından çene ucuna doğru bir çöküntü bulunur. Bu kısım labiamental oluk olarak adlandırılır. Ağız içinde orta hatta alt ve üst dudaklar, alveoler sırtlara labial frenumlar ile bağlanır (35).

Üst dudak süperior labial arter ile beslenir. Alt dudak ise inferior labial arter, mental arter ve inferior alveoler arter ile beslenir (34). Üst dudağın sinir inervasyonu maksiller sinirin infraorbital dalı ile olur. Alt dudak ise mandibular sinirin mental, bukkal ve alveoler inferior dalları ile inerve olur (34,35).

2.1.2. Yanak

Yanak yukarıda zigomatik kemiğe, aşağıda önde ağız köşesine, arkada kulağa ve tabanda mandibula alt kenarına uzanan önemli bir organdır. Çiğneme, konuşma, üfleme

gibi birçok önemli oral fonksiyonda rol oynamaktadır (36). Yanak ağız içinde mukozayla dış kısımda ise üzerinde kıl folikülleri olan ciltle örtülüdür (37).

Yanak ağız içinde bukkal mukoza ile kaplıdır. Bukkal mukozada çok sayıda ektopik yağ bezi bulunur. Bunlara *Fordyce* lekeleri adı verilir. Bunlar tek veya çok sayıda sarımsı beyazımsı lekeler halinde görünür (38). Bukkal mukozanın oklüzyon hattına komşu kısmında linea alba adı verilen ince bir çizgi bulunur. Bu kısım keratinize çok katlı epitelle kaplıdır. Yanak mukozasının kalan bütünü ise keratinize olmayan çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Yanak mukozasında çok sayıda salgı bezi bulunur. Ayrıca parotis bezinin stenon kanalı yanak mukozasından ağız içine açılır (33).

Yanağın kanlanması fasial arterin bazı terminal dalları, bukkal arter ve inferior alveoler arter ile sağlanır (39). Yanağın sinir inervasyonu ise maksiller sinirin infraorbital dalı ile süperior alveoler dalı, mandibular sinirin bukkal dalı ve fasial sinirin bazı terminal dallarıyla olur (34,36).

2.1.3. Dil

Dil üzeri pembe renkli nemli mukoza ile kaplı, çizgili kas ağırlıklı bir organdır. Dil ön tarafta frenulum ile ağız tabanına bağlı iken arkada hyoid kemik, styloid proses ve farenkse kadar uzanır (32).

Dilin üst kısmı keratinize çok katlı yassı epitelle, alt ve yan bölümleri ise keratinize olmayan çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Dilin üzerinde farklı tatları algılamada görevli tat tomurcukları bulunmaktadır. Tat tomurcukları sirkumvallat, filiform, fungiform ve foliat papilla olmak üzere dört çeşittir (40). Foliat papilla insanlarda sık bulunmaz. Filiform papillalar en fazla sayıda bulunan papillalardır. Dil üzerinde homojen olarak bulunan filiform papillalar ince uzun koni şeklindedir. Fungiform papillalar dilin üst lateral yüzeylerinde kırmızı renkte mantar şeklinde olan papillalardır. Sirkumvallat papilla ise dilin ön kısmında bulunur (41).

Dilin yapısında intrinsik ve ekstrinsik kaslar bulunur. İntrinsik kaslar; vertikal lingual kas, transversal lingual kas, inferior longitudinal kas ve superior longitudinal kaslarıdır. Ekstrinsik kaslar; genioglossus, styloglossus, hyoglossus ve palatoglossus kaslarıdır (41).

Dilin kanlanması suprahoid arter, sublingual arter, dorsal ve derin lingual arterler ile sağlanır. Dilin ön 2/3'ü ve arka 1/3'ü farklı sinirler tarafından inerve edilir. Dilin ön 2/3'ünün genel duyusu lingual sinir, tat duyusu ise fasial sinirin chorda tympani dalı ile

sağlanır. Dilin arka 1/3 genel duyusu ise glossofarengeal sinir tarafından sağlanır. Ayrıca dilin intrinsik ve ekstrinsik kaslarının motor inervasyonu hypoglossal sinir ile olur (32).

2.1.4. Ağız tabanı

Ağız tabanı oral kavitenin at nalı şeklindeki en alt bölgesidir. Üzerinde dil, alt kısmında mylohyoid, geniohyoid ve genioglossus kasları bulunur (35). Ağız tabanında çok sayıda minör salgı bezi ile birlikte büyük sublingual tükürük bezi bulunur. Ağız tabanı keratinize olmayan çok katlı yassı epitelle örtülüdür (34).

Bu bölge lingual ve sublingual arterlerin dallarıyla kanlanır (33).

2.1.5. Yumuşak ve Sert Damak

Oral kavitenin üst ön kısmında bulunan sert damak, kemik ve ona sıkı bağlı mukozadan oluşan bir dokudur. Sert damak keratinize çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Yumuşak damak ise kaslardan oluşan hareketli bir dokudur. Sert damağın arkasında konumlanmıştır. Yumuşak damak keratinize olmayan çok katlı yassı epitelle kaplıdır. Yumuşak damağa ait beş adet kas vardır. Bunlar m. tensör veli palatini, m. levator veli palatini, m. palatoglossus, m. palatopharyngeus ve m. uvulae'dir. Yumuşak damakta bulunan kaslar yutkunma sırasında ağız boşluğunu yükseltir, dili ve uvulayı yukarı kaldırır, nasofarinksin kapanmasını sağlar (32).

Damağın üzerinde üç ayrı foramen bulunmaktadır. Bunlardan insiziv foramen sert damağın ön orta kısmında bulunur ve içinden insiziv sinir geçer. Üçüncü molar diş hizasında palatinalde büyük palatin foramen ve daha distalinde küçük palatin foramen bulunur (32).

Damak palatinal arterler tarafından kanlanır. Damağın inervasyonu ise trigeminal sinirin maksiller dalı ile olur (33).

2.1.6. Diş eti

Diş eti, dişlerin ve alveoler kemiğin üzerini örten önemli bir dokudur. Diş etinin yapışık diş eti, serbest diş eti ve interdental papilla olmak üzere üç ayrı anatomik bölümü bulunmaktadır. Yapışık diş eti diş köküne ve alveoler kemiğe sıkıca bağlı olan kısımdır. Yapışık diş eti periosta sıkıca bağlı olduğundan hareket kabiliyetinden yoksundur. Ağız sağlığı iyi olan bireylerde yapışık diş etinde *stippling* adı verilen bir görüntü bulunur. *Stippling* portakal kabuğu görüntüsüne benzer (42). Serbest diş eti yapışık diş etinin yukarısında bulunur ve dişleri servikalden çevreler. Serbest diş eti ağız sağlığı iyi olmayan bireylerde hiperplazik ve hipertrofik bir yapıya bürünebilmektedir. Serbest diş

eti ile diş arasında diş eti oluşu bulunur. Diş eti oluşunda enflamatuvar bir sıvı olan diş eti oluşu sıvısı üretilir. Bu sıvı hastalıklı diş etlerinde fazlaca üretilir (35). Diş eti oluşunun en alt kısmında diş etinin dişle birleştiği bölgede epitel keratinize olmayan bir yapıya sahiptir. Bu bölge dışında diş eti keratinize çok katlı yassı epitle kaplıdır. Komşu iki diş kronu arasında bulunan diş etine interdental papilla ya da diş eti papili adı verilir (42).

Diş etinin kanlanması üst ve alt çenede farklı damarlarla olur. Üst çene ön bölge labial diş eti anterior alveoler superior arter, üst çene arka bukkal diş eti ise posterior alveoler superior arter ile beslenir. Üst çene lingual diş eti major palatin arter ile kanlanır. Alt çene ön labial bölgedeki diş eti mental arter, arka bukkal bölgedeki diş eti bukkal arter ve inferior alveoler arter ile beslenir. Alt çene ön lingual bölge sublingual arter, arka lingual bölgedeki diş eti ise sublingual arter ve inferior alveoler arter ile beslenir. Üst çene diş etinin inervasyonu trigeminal sinirin maksiller dalı ile olur. Alt çene diş etinin inervasyonu ise trigeminal sinirin mandibular dalı ile olur (38).

2.2. Oral Kavite Histolojisi

Oral mukoza altındaki dokuları mekanik, mikrobiyal ve kimyasal hasara karşı koruyan bir bariyerdir (43). Oral mukoza oral kavitedeki besin bileşenlerinin ve mikroorganizma ürünlerinin zararlı etkilerini tolere edebilmek için homeostatik mekanizmalar içerir. Homeostaz mekanizmalarının ilki yüksek geçirgenliğe sahip olmasına rağmen patojen istilasını bir nebze engelleyen epitel tabakasının varlığıdır. Epitel tabakasındaki hücreler proenflamatuvar ve antimikrobiyal moleküller üretir. Homeostazın sağlanmasında bir diğer önemli faktör ise langerhans ve T-hücreleri gibi immün hücrelerin oral mukozadaki varlığıdır (44).

Ağız boşluğunu kaplayan mukoza iki ayrı katman ve bunları ayıran bir bazal membrandan oluşur. Oral mukozanın üst kısmında bulunan katman çok katlı yassı epitel tabakasıdır. Altta yer alan katman ise bağ doku tabakasıdır (lamina propria) (45).

Çok katlı yassı epitel 4 ayrı hücre tabakasından oluşur (Şekil 1) (35). Bu tabakalar;

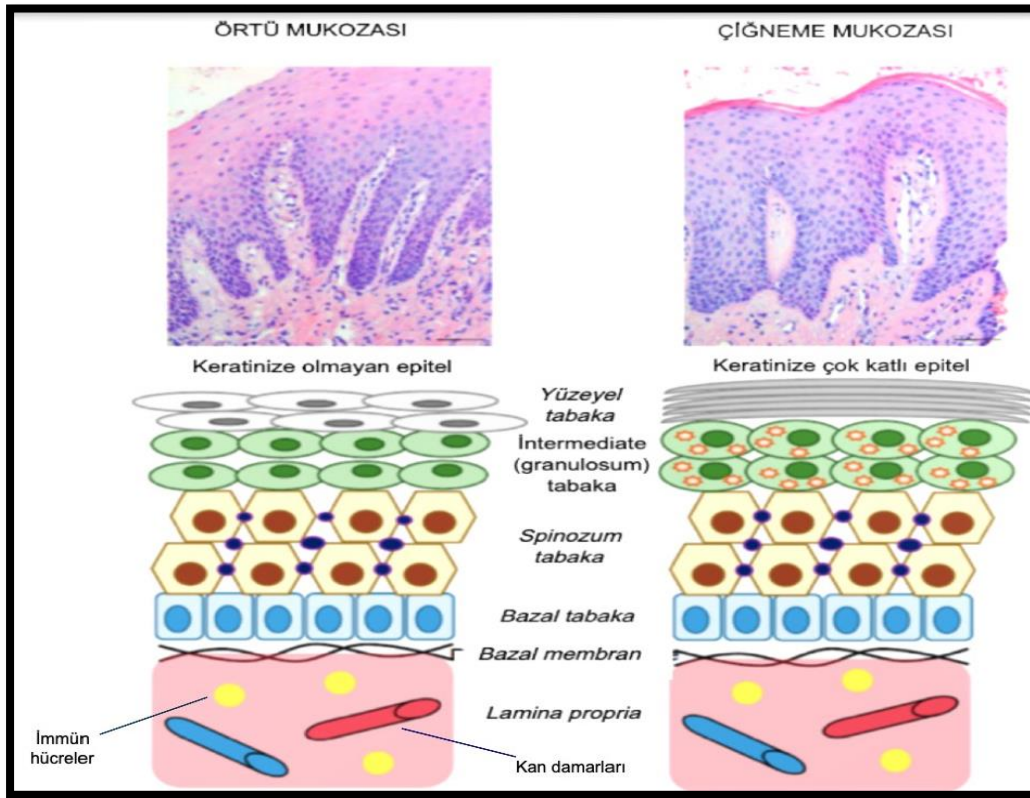
- Bazal tabaka (stratum basale)
- Spinozum tabaka (stratum spinosum)
- Granüler tabaka (stratum granulosum)
- Keratinize tabaka (stratum corneum)

Bazal tabaka tek katlı hücre katmanı olup lamina propriadan bir bazal lamina ile ayrılır. Bazal tabakada bulunan mitoz kabiliyeti yüksek, genç kübik hücreler bölünerek çoğalır. Bu hücreler daha sonra bazal tabakadan yukarıdaki tabakalara göç ederek

olgunlaşır. Spinozum tabaka bazal tabakanın üzerinde konumlanmıştır. Bazal katmandan spinozum tabakaya gelen hücreler büyür ve oval bir şekil alır. Hücreler spinozumdan granüler tabakaya ve sonra keratinize tabakaya geçer. Keratinize tabakaya ulaşan hücreler organellerini kaybedip yassılaşır. Bu tabakadaki hücreler filagrin proteini ile çevrili, sıkıca paketlenmiş tonofilamentlerle tamamen dolar. Bu protein karışımına topluca keratin denir. Oluşan hücrelere ise keratinositler adı verilir. Keratin disülfür bağları ile çapraz bağlanan bir protein olduğundan epitelin mekanik ve kimyasal direncine katkıda bulunur (35).

Oral kavitede 3 farklı yapıda çok katlı yassı epitel bulunur. Bunlar keratinize olmayan çok katlı yassı epitel, parakeratinize çok katlı yassı epitel ve ortokeratinize çok katlı yassı epiteldir (43). Keratinize olmayan çok katlı yassı epitelde keratinize tabaka bulunmaz. Keratinize olmayan epitelde bu tabakanın yerine düzensiz yüzeysel bir katman bulunur (35). (Epitel hücre tabakaları Şekil 1’de gösterilmiştir. Şekil 1 Cappello ve ark. (2019)’dan alınmıştır (46). Keratinize epitelin mekanik ve kimyasal etkilere karşı bariyer özelliği keratinize olmayan epitele göre daha belirgindir. Ortokeratinize ve parakeratinize epitelde bunu sağlayan keratinositlerdir. Keratinositler keratinize olmayan epitelde bulunmaz. Keratinize olan ve olmayan epitelde ortak bulunan hücreler ise melanositler, merkel hücreleri, langerhans hücreler, polimorfonükleer lökosit hücreleridir. Ortokeratinize ile parakeratinize epitelin ayrımı yapılarındaki keratinositler ile yapılıdır. Parakeratinize epitelin keratinositlerinde çekirdek organeli mevcutken ortokeratinize epitelin keratinositleri çekirdeklerini kaybetmiştir (38).

Epitel hücrelerinin proliferasyonuna etki eden faktörlerin ve mekanizmaların tamamı bilinmemektedir. Fibroblastlar tarafından üretilen büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü) ve enflamatuar hücrelerden salınan sitokinler epitel hücrelerinin çoğalma hızını etkileyebilmektedir. Epitel hücrelerinin mitoz hızı sistemik faktörlere de bağlı olarak değişebilmektedir (35). Epitel hücreleri üzerinde, hücre davranışlarını düzenlemede görevli çok sayıda farklı yüzey reseptörü bulunmaktadır. Yüzey reseptörleri epitel hücrelerinin mitoz hızını etkileyebilmektedir. Ağız içindeki her bir dokunun epitel hücre döngüleri farklıdır. Örneğin bukkal doku epitelinin hücre devir süresi 14 gün iken sert damağınki 24 güne tekabül eder (35,45).



Şekil 1. Çiğneme mukozası ile örtü mukozasındaki epitel hücre tabakalarının karşılaştırılması (46).

Lamina propria kan damarları, sinirler ve liflerden oluşan doku tabakasıdır. Beslenme, duyu, onarım gibi görevleri vardır. Retiküler ve papiller tabaka olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lamina propriada lökosit, makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi immün hücreler mevcuttur (47). Lamina propriada en fazla tip-1 kollajen bulunur. Oral kavitenin bazı kısımlarında lamina propria, kollajen ile birlikte elastik lifleri de içerir (48).

Oral mukoza önde vermilyon sınırında sonlanır. Arka tarafta ise faringeal mukoza ile birleşir. Böylelikle gastrointestinal mukozanın oral mukozayla bütünlüğü sağlanır (49). Oral kavite çiğneme mukozası, örtü mukozası ve özelleşmiş mukoza olmak üzere üç ayrı mukozal yapıya sahiptir. Diş eti ve sert damak fonksiyon sırasında mekanik gerilime dayanabilen çok katlı keratinize yassı epitelle kaplıdır. Bu bölgelerdeki mukoza çiğneme mukozası olarak adlandırılır. Ağız tabanı, yanak, dudak, yumuşak damak ve dilin alt yüzeyi keratinize olmayan çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Bu bölgelerdeki mukoza örtü mukozası olarak adlandırılır. Dilin dorsumu ise özelleşmiş mukoza olarak adlandırılır (50). Epitel ile bağ doku arasında bulunan bağlantılara rete-peg adı verilir. Çiğneme mukozasında fazla sayıda rete-peg bulunmaktadır. Çiğneme mukozası bu yüzden daha sıkı bir yapıya sahiptir. Örtü mukozasının bağ dokusunda daha fazla elastik

lif bulunur. Örtü mukozası bu yüzden daha fazla esneme ve hareket kabiliyetine sahiptir (34).

Dilin dorsumu keratinize çok katlı yassı epitelle kaplıdır. Dilin diğer bölgeleri keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Dilin bağ dokusu ise yapı olarak örtü mukozasınınki ile benzerlik gösterir. Ayrıca dil üzerinde tat tomurcukları bulunur. Bütün bu özelliklerinden dolayı dil dorsumu özelleşmiş mukoza olarak adlandırılmıştır (51).

Oral kavite bireyin genel sağlık durumunu gösterebilmektedir. Diabet, hipertansiyon, Parkinson, kanama bozuklukları, kanser gibi birçok sistemik hastalığın ilk semptomları ağız içinde olabilmektedir (52).

2.3. Kanser Tedavisi ve Oral Mukozit

2.3.1. Kanser ve Tedavisi

Kanser terimi, Latince’de yengeç manasına gelen “carcinus” kelimesinden türemiştir. Tıbbi olarak kanser, kontrolsüz çoğalan hücrelerin organizmada oluşturduğu hastalık şeklinde tanımlanır. Kanser çevresel koşulların ve genetik faktörlerin etkilerine bağlı olarak oluşmaktadır. Kanser hastaları farklı tıp alanlarında, farklı tedavi plan ve metotları ile tedavi edilir (53). Kanser tedavisinde uygulanan metotlar;

- Cerrahi tedavi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Hormon terapisi
- Gen terapi
- İmmünoterapi

Kanser tedavilerinde amaç hastalığı iyileştirmek, yaşam süresini uzatmak ve hayat kalitesini arttırmaktır (48).

2.3.2. Kemoterapi

Kemoterapi, hızlı çoğalan ve farklılaşan kanser hücrelerinin yok edilmesi amacıyla uygulanan sistemik ilaç tedavisi olarak tanımlanır. Kemoterapi uygulamalarının neoadjuvan (cerrahi müdahale öncesi), adjuvan (cerrahi müdahale sonrası) ve cerrahi müdahale olmaksızın radyoterapi ile kombine tedavi olmak üzere farklı metotları bulunmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi ile ameliyattan önceki süreçte tümöral kitlenin küçültülmesi amaçlanır. Böylelikle kemoterapiden sonra operasyonun daha az invaziv yapılması sağlanabilir. Adjuvan kemoterapi ameliyattan bir süre sonra yapılmaktadır.

Adjuvan kemoterapi ile operasyondan sonra dolaşım ve dokularda bulunan mikrometastatik kanser hücrelerinin yok edilmesi amaçlanır (53).

Kemoterapi ilaçları, kanser hücreleri ile birlikte vücudun fizyolojik hücrelerine de etki etmektedir. Hızlı oalabilen kemik iliği ve gastrointestinal epitel hücreleri kemoterapi ajanlarına en fazla duyarlı olan hücrelerdir (54). Kemoterapi ile her ne kadar hastaların sağlığı hedeflense de bulantı, kusma, ishal, mukozit, sa dökülmesi, koyu ve kurulaşmış cilt, kardiotoksisite gibi birçok yan etki oluşabilmektedir (55–57).

2.3.3. Oral Mukozitin Tanımı

Oral mukozit (OM), 1980’li yıllarda kemoterapi hastalarında meydana gelen oral mukozanın enflamasyonu olarak tanımlanmıştır (58). OM kanser tedavilerinin hematojen olmayan ciddi bir komplikasyonudur (59). Kemoterapi, radyoterapi ve hematopoetik kök hücre nakil hastalarında bir yan etki olarak görülmektedir (2). Oral mukoza hücrelerinin hızlı çoğalma ve farklılaşma yetenekleri mevcuttur. Bu özelliklerinden dolayı oral mukoza hücreleri radyasyona ve kemoterapi ilaçlarına daha fazla duyarlıdır (3). OM lezyonları radyoterapinin bir yan etkisi olarak oral kavitenin her bölgesinde meydana gelebilmektedir. Kemoterapiye bağlı OM lezyonları ise daha sıklıkla oral kavitenin keratinize olmayan mukozalarında oluşmaktadır. Ayrıca kemoterapiye bağlı oluşan OM lezyonları, radyoterapiye bağlı olanlardan daha akut ve şiddetli seyretmektedir (48).

2.3.4. Oral Mukozit İnsidansı

OM hematopoetik kök hücre transplantasyon hastalarında %60-85, geleneksel kemoterapi hastalarında ise %20-40 oranında görülmektedir. Radyoterapi ile tedavi edilen baş boyun kanserli hastaların %100’ nde OM geliştiği, bunların %56’sında ise lezyonların ağır seyrettiği (3. ve 4. derece) belirtilmiştir. Ayrıca OM’nin radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi gören hastalarda çok sık görüldüğü bildirilmiştir (11,14).

Onkolojik tedavi gören çocuklarda mitoz aktivitesinin fazlalığından ötürü OM sıklığı daha fazladır (60).

OM’nin insidansı ve şiddeti uygulanan kemoterapi ilaçlarının farklılığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. 5-florourasil (5-FU) ile yapılan rejimlerde sık ve şiddetli OM vakaları rapor edilmiştir. Palappallil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5-FU alan hastalarda OM sıklığının %90 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ilacın bolus uygulamalarının aralıklı uygulamalara göre OM oluşumu açısından daha riskli olduğu belirtilmiştir (61). Kemoterapi protokolleri ile OM oluşumu arasındaki

ilişkinin bilinmesi yüksek riskli hastalarda OM'yi önleme yöntemlerinin seçimine rehberlik eder (4).

2.3.5. Oral Mukozitte Klinik Bulgular

Kemoterapi uygulamasının ilk gününde oral mukozal hücreler üzerinde toksik etkiler oluşmaya başlar (62). OM lezyonları terapinin yaklaşık 5. gününde asemptomatik kızarıklık şeklinde görünür. Eritemli görüntü epitelyal atrofi ve lamina proprianın artan vaskülarizasyonu sonucu oluşur. Epitelyal atrofi kemoterapinin epitel hücrelerine etkisi ile gerçekleşir. Lamina propriada gelişen enflamasyon burada vaskülarizasyonun artmasına neden olur (63,64). Eritemli lezyonlar önce düzenli sınırlı kabarık beyaz plaklara dönüşür. Terapinin yaklaşık 7. gününde beyaz plakların soyulması sonucu psödomembran ve ülserasyonlar oluşur. Bu aşamada lezyonlarda ciddi ağrılar ve hemorajiler görülebilir. Terapinin devamı ile tablo şiddetlenir. Bağ doku hasarı ile birlikte fibrinöz eksuda oluşumu da artar. Kemoterapi sona erdirildiğinde ise lezyonlar yaklaşık iki hafta sonra kendiliğinden iyileşir (65).

Kemoterapiye bağlı OM lezyonları en sık dilin ventral kısmı, yanak ve dudakta görülmektedir. Diş eti, sert damak gibi keratinize mukozalar nadir olarak etkilenir. OM'nin bu bölgesel dağılımı kandidiyazis veya viral lezyonlardan ayırtedilmesini kolaylaştırır (62,64).

OM ile birlikte oral mukozal bariyer bozulur. Bunun sonucunda oral kavite mikroorganizmalar için odak halini alır. Bakteri, virüs veya mantar enfeksiyonları gelişebilir. Bakteriyel enfeksiyon gelişen bireylerde Streptokok oralis ve Streptokok mitis en sık izole edilen bakteriler arasındadır. Viral enfeksiyonların çoğunlukla etkeni Herpeks simpleks virüsüdür. Fungal enfeksiyonlarda ise etken genellikle Kandida'dır. Ayrıca Krusei tropicalis, Parapsilosis, Glabrata gibi diğer Kandida türleri veya Aspergillus, Mucor gibi diğer mantar türleri de etken olabilmektedir (15,64,66).

2.3.6. Oral Mukozitin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

OM'de semptomlar hafif yanık benzeri bir ağrı ile başlar (67). Doku hasarının ilerlemesiyle ağrıların şiddeti artar. OM lezyonlarının şiddetlenmesi sonucu artan ağrılar onkolojik tedavi dönemini zorlaştırır. Hastalar bu dönemlerde sistemik opioid analjeziklere ihtiyaç duyabilmektedir. Opioid analjeziklerin kullanımıyla uyku halininin artması, kabızlık gibi problemler de başlayabilmektedir (68). Ağrılar beslenmeyi de olumsuz etkiler. Bu durum kanser hastalarında kilo kayıplarına ve enfeksiyona direncin azalmasına yol açabilmektedir. OM oral beslenmenin mümkün olmadığı ağır bir tablo

haline gelebilir. Bu durumda hastalar total parenteral beslenme zorundaliğında kalabilmektedir. OM oluştuğunda hastalar fırçalama, diş ipi kullanımı gibi ağız hijyen uygulamalarını yapmada zorluk yaşayabilmektedir. Bu durum kanser hastalarında diş çürüklerinin ve periodontal hastalıkların gelişimine zemin hazırlar. OM lezyonları büyüyüp derinleştiğinde birçok patojen için odak halini alır. Patojen odaklar sistemik enfeksiyon tablosuna yol aarak uzun hastane yatışlarına neden olabilmektedir. Ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış kanser hastalarında gelişen sistemik enfeksiyonlar ölümlere de neden olabilmektedir (1).

Kanser tedavileri OM'den ötürü bazen aksayabilmektedir. OM'ye bağılı olarak kemoterapi ilaçlarının doz ve sıklıklarının değıştirilmesi gerekebilir. Ayrıca ağır OM tablolarında kemoterapi ertelenebilmektedir. Bu durumların sonucu olarak kanser hastalarının tedavi motivasyonu olumsuz etkilenebilirken, kanser hastalığının prognozu kötüleşebilmektedir (11). OM meydana geldiğinde hastalar konuşma, çiğneme, yutma, solunum gibi fonksiyonları yapmada zorluk yaşar. Oral fonksiyonların kısıtlanması, sosyal izolasyona ve depresyona yol aabilmektedir. OM oluştuğunda hastalar birtakım ilaçlara ihtiyaç duyabilmektedir. OM ilerlediğinde ise hastaların uzun süreli hastane yatışları gerekebilir. Bu durumların gelişmesine neden olarak OM, hastalara maddi bir külfet olarak yansıyabilmektedir (59).

Sonuç olarak OM kanser hastalarında birtakım fiziksel, sosyal, psikolojik sorunlara neden olabilen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır (69).

2.3.7. Oral Mukozit Risk Faktörleri

OM oluşumuna etki eden hastaya ve tedaviye bağılı risk faktörleri bulunmaktadır (59). Hastaya bağılı risk faktörleri;

- Yaş
- Cinsiyet
- İmmün fonksiyon bozuklukları
- Azalmış böbrek fonksiyonu
- Diabet
- Nötropeni
- İlaçları metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizmler veya eksiklikler
- B12 vitamini / folik asit eksiklikleri
- Vücut kitle indeksi

- Genetik
- Kanser veya tümörün tipi
- Hiposalivasyon ve tükürüğün disfonksiyonu
- Oral flora
- Ağız sağlığı ve hijyeni
- Protez kullanımı
- Beslenme durumu
- Sigara
- Alkol

Tedaviye bağlı risk faktörleri;

- Sitotoksik ilaçlarla yapılan kemoterapi rejimleri
- Yüksek dozda ve sürekli infüzyonlar
- Kemoterapi ile eş zamanlı radyasyon tedavisi
- Baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi (59)

Oral epitel hücrelerinin mitoz hızı yaş ilerledikçe azalmaktadır (70). Rejenerasyon kabiliyeti az olan dokular kemoterapiden daha az etkilenmektedir (4). Çocuklarda hücrelerin proliferasyon yetenekleri fazladır. Bu yüzden çocuklar kemoterapötik ilaçların toksik etkilerine karşı oldukça hassastır (71–73). Ayrıca çocuklarda kemoterapiye bağlı olarak ciddi immünsupresyon gelişebilmektedir. İmmünsupresyon kemoterapi alan çocuklarda hücresel toksik etkilerin artmasına neden olmaktadır (74).

OM 20 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük bireylerde daha sık meydana gelmektedir (73,75,76). Yaşlılarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak daha sık OM oluştuğu düşünülmektedir (11,73).

OM gelişiminde etkisi olan faktörlerden bir tanesi de cinsiyettir. Bazı çalışmalarda OM'nin kadınlarda daha sık ve şiddetli görüldüğü bildirilmiştir (10,77).

Ağız hijyeni ve sağlığı iyi olmayan onkoloji hastalarında OM daha fazla sıklıkta oluşmaktadır. Oral kavitedeki patojen mikroorganizmalar enflamasyona yol açar. Buna bağlı olarak mukozada oluşan hasarlar OM gelişimi açısından risk teşkil eder (78). Tükürük ağız sağlığının idamesinde önemli rol oynar. Onkolojik tedaviler tükürük bezlerinin yapı ve fonksiyonlarına etki eder. Bunun sonucunda kserostomi oluşur. McCarthy ve ark. yaptıkları çalışmada kserostominin OM için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (73). Ayrıca alkol ve tütün ürünlerinin kullanımı, uygun olmayan protezler onkolojik tedavi gören hastalarda OM gelişimi açısından risk teşkil etmektedir (79).

Bazı çalışmalarda kemoterapiye bağılı gelişen malnütrisyon ve dehidratasyonun OM açısından risk faktörü olduğı bildirilmiştir (76,80). Mccarthy ise OM oluşum sıklığı ile vücut yüzey alanı arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir (73).

Diabet, Addison, AIDS, hepatit gibi immün sistemi baskılayan hastalıklar OM gelişimi açısından risk faktörüdür (81,82).

Hematolojik maligniteli hastalarda OM'nin solid tümörlü hastalara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu durumun tedavilerdeki farklılığa ve immüsupresyonlardaki değişkenliğe bağılı olabileceğı belirtilmiştir (58,83). Ayrıca Nishimura ve ark. meme kanserli hastalarda OM sıklığının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (84).

Genler ilaç metabolitlerinin düzenlenmesi ve yok edilmesinde görevli enzimleri kodlar. Bu genlerdeki varyasyonlar OM riskini arttırabilmektedir (85).

Kemoterapi ilaçlarının tipleri, uygulanma şekilleri ve dozlarındaki farklılıklar OM sıklığını etkileyebilmektedir (86,87). Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamaları OM için risk faktörüdür (64). Bazı çalışmalarda 5-FU ile tedavi edilen hastaların OM açısından yüksek riskli olduğı belirtilmiştir (84,88). Metotreksat ve etoposid ise tükürükle salınabilmektedir. Bu ilaçların oral mukozaya toksik etkileri bulunmaktadır (64). Kemoterapi ajanlarının oral mukoza üzerine en toksik olanları Tablo 1'de yer almaktadır. Tablo 1 Köstler ve arkadaşları (89) ile Saadeh'in (16) makaleleri temel alınarak hazırlanmıştır.

Tablo 1. Oral mukoza için en toksik olan kemoterapötik ajanlar (16,89).

Kategori	İlaç
Alkilleyici ajanlar	Busulfan, Karmustin, Klorambusil, Sisplatin, Siklofosfamid, Dakarbazin, Estramustin, İfosfamid, Lomustin, Melfalan, Tiotepa, Mekloreタミン, Oksaliplatin, Prokarbazin
Antrasiklinler	Daunorubisin, Doksorubisin, Epirubisin, İdarubisin, Mitoksantron
Antimetabolitler	Kapesitabin, Sitarabin, Floksuridin, 5-Fluorourasil, Hidroksiüre, Metotreksat, Pemetreksed, 6-Tiokuanin
Antitümörler	Aktinomisin, Bleomisin, Mitramisin, Mitomisin, Plikamisin
Doğal ürünler	Etoposid, İrinotekan, Streptozotosin
Taksanlar	Dosetaksel, Paklitaksel
Vinka alkaloidleri	Vinblastin, Vinkristin, Vindesin, Vinorelbin
Diğerleri	Karboplatin, Fludarabin, Gemsitabin, İnterferon, İnterlökin-2, Mitotan, Topotekan

2.3.8. Florourasil İlacı (5-FU)

Tanım ve Tarihçesi:

Kemoterapötik ilaç grubu olan antimetabolitler hücre içinde DNA ve RNA gibi makromoleküllerin yapısına katılarak etki göstermektedir. Ayrıca antimetabolit ilaçlardan bazıları hücrelerin temel biyosentez fonksiyonlarını engeller. Florlanmış bir pirimidin analogu olan 5-FU bu yolların her ikisiyle de etki göstermektedir (18). 5-FU'nun antitümör etkisi 1950'li yıllarda sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur. Sıçan hepatomlarının RNA'daki dört bazdan biri olan urasili normal dokulara göre daha hızlı kullandığı tespit edilmiştir. Bu tespit üzerine 5-FU geliştirilmiştir (17,90). 5-FU meme, özefagus, karaciğer, gastrointestinal, kolorektal kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (20).

Kimyasal Yapı ve Metabolizasyonu:

5-FU, C-5 konumunda hidrojen yerine bir flor atomu bulunan urasil analogudur. 5-FU kolaylaştırılmış transmembran taşıyıcı sistemini kullanarak hücre içine hızla girer. Daha sonra hücre içinde çeşitli aktif metabolitlere dönüştürülür. Oluşan metabolitler florodeoksiuridin monofosfat (FdUMP), florodeoksiridin trifosfat (FdUTP) ve

florouridin trifosfattır (FUTP). Metabolitler daha sonra timidilat sentaz, DNA ve RNA üzerine etki eder (19).

Timidilat Sentaz İnhibisyonu ve DNA Üzerindeki Etkileri:

Timidilat sentaz (TS) deoksiuridin monofosfatı (dUMP), metilentetrahidrofolatı (CH₂THF) metilleyici kofaktör olarak kullanarak deoksitimidin monofosfata (dTMP) indirgeyen bir enzimdir. Bu reaksiyon ile TS, DNA replikasyonu ve onarımı için gerekli olan dTMP'yi sağlamaktadır. TS enziminin yapısında iki adet bağlanma bölgesi bulunur. Bunlardan birine nükleotid diğerine CH₂THF bağlanmaktadır. 5-FU'nun metaboliti olan FdUMP, TS'nin nükleotid bağlanma bölgesine yerleşir. FdUMP buraya dUMP'un bağlanmasını bloke eder. Böylece dTMP sentezi inhibe olur ve DNA replikasyonu ve onarımı sekteye uğrar (91).

TS'nin inhibisyonu ile birlikte dTMP seviyesi azalır. dTMP'nin azalmasından diğer deoksinükleotid (dTTP, dATP, dGTP, dCTP) seviyeleri de etkilenebilmektedir. Bunun sonucunda deoksinükleotit seviyelerinde dengesizlik oluşur. Deoksinükleotit seviyelerindeki dengesizlikler ise DNA sentezini ve onarımını olumsuz etkileyebilmektedir (92).

5-FU'nun diğer metaboliti FdUTP, DNA nükleotit eksizyon onarım enzimini bloke eder. Bu durum DNA hasarına ve hücre ölümüne neden olur (93)

RNA Üzerindeki Etkileri:

5-FU'nun metaboliti olan FUTP, RNA'ya katılarak yapı ve fonksiyonunu bozar (94). FUTP ön-rRNA'nın olgunlaşmasını önler (95). Ayrıca FUTP, tRNA'nın transkripsiyon sonrası modifikasyonuna etki eder, snRNA/protein kompleksinin düzen ve aktivitesini bozar (96).

Kullanımı ve Uygulama Yolları:

5-FU'nun birden fazla uygulanma yolu vardır. Üst koldan intravenöz infüzyon, hepatik arter infüzyon, portal ven infüzyon ve intraperitonel infüzyon gibi yollarla hastalara uygulanabilmektedir (93). Ayrıca antikanser aktivitesini arttırmak ve toksisitesini en aza indirebilmek adına 5-FU'nun gastrointestinal sistemden yavaş emilen oral formülasyonları geliştirilmiştir. 5-FU dihidropirimidin dehidrojenaz enzimi (DPD) tarafından hızlı bir şekilde bozunmaktadır. Bu yüzden plazmada kısa etkilidir. 5-FU rejimlerine DPD inhibitörlerinin eklenmesi ile 5-FU'nun etkinliği arttırılmaktadır (97).

Katabolizasyonu:

İntravenöz olarak uygulanan 5-FU'nun yarı ömrü ortalama 5-20 dakikadır. 5-FU'nun yaklaşık %10 kadarı anabolize edilerek metabolitlere dönüştürülür. Yaklaşık %90'ı ise primer olarak karaciğerde DPD enzimi ile katabolize edilir ve idrarla atılır. DPD ile katabolizasyonu sonucu 5-florodihidrourasil (FDHU), α -floro- β -ureidopropionik asit (FUPA) ve α -floro- β -alanin (FBAL) meydana gelir (97–99). 5-FU'nun emilimi, metabolizasyonu, katabolizasyonu ve atılımı bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir (93).

Doku ve Hücrelere Etkisi:

Kolorektal kanser başta olmak üzere malignitelerin tedavisinde diğer kemoterapötikler ile kombine edilerek kullanılan 5-FU, tümör hücrelerinin ölüm yollarını aktive eder. Ölüm yollarının aktivasyonu DNA hasarı ve reaktif oksijen türlerinin artışı ile olur. 5-FU'nun terapötik etkileri bu olaylar sonucu gerçekleşir (97).

5-FU hücre büyüme modülasyonlarının üç fazına etki edebilmektedir. 5-FU, S fazında hücrelerin yığın haline gelmesine veya yok olmasına neden olabilmektedir. Ayrıca 5-FU, G2-M ve G1-S fazlarını bloklayabilmektedir (100,101).

5-FU terapötik etkilerinin yanında ciddi yan etkilere de neden olabilmektedir. Bu ilaçla ilgili yan etkiler; kemik iliği depresyonu, kardiyak toksisiteler, mukozit, diyare, nörotoksisite, kanama, bulantı, kusma, karın ağrısı, malnutrisyon, nötropeni, dehidratasyon ve halsizliktir (102–106).

5-FU oral mukoza hücrelerine etki ederek OM oluşumuna neden olabilmektedir. OM oluşumunda 5-FU'nun neden olduğu birçok hücresel ve moleküler olay mevcuttur. Bu olaylardan ilki oral mukoza hücrelerinde TS enziminin inhibisyonudur. TS'nin inhibisyonu ile oral epitel hücrelerinde DNA hasarı oluşur ve apoptozis aktive olur (107,108). Epitel hücrelerinin apoptozisi sonucu mukozanın yüzeyi atrofiye olarak bozulur. Bu olayı takiben oral mukozada belirgin bir nötrofil göçü gerçekleşir. Nötrofiller proenflamatuar sitokin üretir. TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler mukozit oluşumunda rol oynar. Fagositik hücreler uyarılır ve reaktif oksijen türlerinin üretimi artar. Reaktif oksijen türleri apoptozisi uyarak mukozit oluşumunda rol oynar (109,110). Ayrıca 5-FU'ya bağlı olarak myelosupresyon gelişebilir ve periferik kandaki nötrofil sayısı azalabilir. Bunun sonucunda enfeksiyona yatkınlık artar (108,111).

5-FU'nun metaboliti olan FdUMP'un, miyelotoksisiteye ve gastrointestinal hasara neden olabileceği bildirilmiştir (112,113). 5-FU'nun katabolitleri olan FBAL ve FDHU, El-Ayak Sendromuna neden olabilmektedir (114,115). Katabolitlerinin ayrıca

trikarboksilik asit döngüsüne etki ederek nörotoksisite ve kardiyotoksisiteye neden olabileceği belirtilmiştir (116–118).

5-FU bireylerde, genetik faktörlere bağlı olarak farklı seviyelerde toksisitelere neden olabilmektedir (119). Katabolizasyonunda rol oynayan enzim dihidropirimidin dehidrogenazdır (DPD). DPD enzimini DPYD geni kodlamaktadır. DPYD'deki varyasyonlar DPD eksikliğine yol açabilmektedir. Bu yüzden 5-FU'nun katabolizasyonu DPYD varyasyonları ile kısmen veya tamamen engellenebilmektedir. 5-FU katabolizasyonunun kısıtlanması ile de ölümcül toksisiteler oluşabilmektedir (119,120).

2.3.9. Radikal Oksijen Türleri

Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres:

Oksijen elementi hava ve suyun kimyasal yapısında, ayrıca mineral rezervuarlarının bir parçası olarak doğada bulunmaktadır. Havada bulunan oksijen suda sınırlı çözünürlüğe sahip, kokusuz, renksiz ve tatsız bir gazdır. Oksijenli solunum yapan canlılar metabolizmalarının ihtiyaç duyduğu enerjiyi elde etmek için oksijen kullanırlar. Bu olayda oksijen tükenirken ara ürün olarak reaktif oksijen türleri oluşabilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin dış kabuklarında ayrı yörüngelerde iki veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunur. Bu yapılarından dolayı reaktif oksijen türleri kararsızdır ve diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı hale geçme eğilimindedir (121).

Reaktif oksijen türleri hücrel metabolik reaksiyonlarda ara ürün olarak meydana gelebilirken, nötrofil gibi fagositik hücreler tarafından ana ürün olarak oluşturulabilmektedir. Ayrıca radikaller fibroblast, endotel, vasküler düz kas ve kardiyak miyosit gibi hücrelerde üretilip hücre içi sinyal kaskadlarının düzenlenmesinde de görev alırlar (122,123). Yüksek sıcaklık, ilaçlar, kimyasal maddeler, iyonlaştırıcı veya UV radyasyon gibi zararlı faktörler reaktif oksijen tür seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (124).

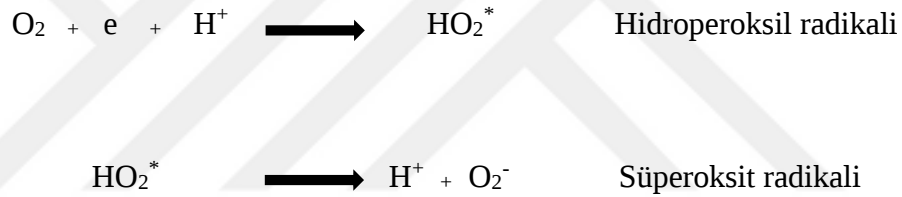
Reaktif oksijen türleri dokularda hasar oluşturabilecek kadar aktiftir. Ancak optimal seviyelerdeki reaktif oksijen türlerinin yararlı faaliyetleri de mevcuttur. Canlılarda reaktif oksijen türlerinin seviyelerini dengeleyen antioksidan savunma sistemleri bulunur. Antioksidan savunma sistemleri reaktif oksijen tür seviyelerini dengeleyemediğinde oksidatif stres oluşur (125).

Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşumu:

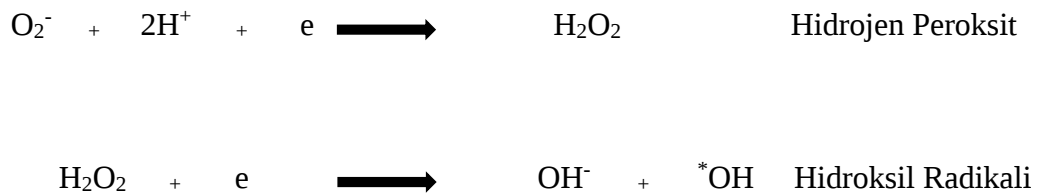
Reaktif oksijen türleri çoğunlukla mitokondride olmak üzere, mikrozomal sitokrom P450, peroksizom ve plazma zarı gibi organellerde üretilmektedir (124).

Substratların indirgenmesiyle açığa çıkan elektronlar mitokondride solunum zincirine katılmaktadır. Elektronlar solunum zincirinde bulunan I., II., III. ve IV. komplekslere ve daha sonra da oksijene geçer. Elektronlar kompleksler arasından geçerken ATP üretilir. Elektronlar solunum zincirindeki komplekslerden sızabilir, ardından moleküler oksijenle birleşerek süperoksit anyonunu (O_2^-) oluşturabilir. Kompleks II sadece hipoksi, oksidatif stres ve yaşlanma gibi durumlarda süperoksit sağlayabilmektedir. Kompleks I ise fizyolojik olarak aktif bir şekilde süperoksit sağlamaktadır (124).

Süperoksit, bir elektronun oksijen molekülü yörüngesine girmesiyle oluşmaktadır. Süperoksit; askorbik asit ve tiyol gibi molekülleri oksitleyebilen bir radikaldir. Bununla birlikte güçlü indirgeyici bir maddedir ve sitokrom c, ferrik-edta gibi demir komplekslerini indirgeyebilmektedir. Ayrıca süperoksit, dismutasyon reaksiyonuna katılarak hidrojen peroksit ve oksijeni oluşturur. Organizmada peroksitin kaynağı ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olması nedeniyle zararlı etkileri bulunmaktadır (121,126).



Süperoksit radikali dismutasyon adı verilen reaksiyon ile hidrojen peroksite dönüşmektedir. Ayrıca üre oksidaz, glikoz oksidaz gibi enzimler hidrojen peroksiti üretebilmektedir. Hidrojen peroksit ortamda geçiş iyonları bulunmadığında nispeten kararlı, zayıf bir oksidan ve indirgeyici radikaldir. Geçiş iyonlarının bulunduğu ortamda redoks özellikleri bulunur ve bu ortamda yüksek oranda reaktif radikal oluşturma kabiliyetine sahiptir. Ayrıca yağda çözünmediği için membranlar boyunca difüze olabilmektedir. Hidrojen peroksitin hücre ve dokulara zararlı etkileri bulunur. Bununla birlikte hidrojen peroksit hücrel sinyal iletim yollarında da görev alır. Hidrojen peroksit katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle hücrelerden uzaklaştırılır (126,127).



Kısa yarı ömre sahip ve son derece reaktif olan hidroksil radikali suyun radyolizi sonucu oluşmaktadır. Hidroksil radikali ortamda metal iyonlarının varlığında fenton veya haber weiss reaksiyonlarını verebilmektedir. Hidroksil radikali ilk karşılaştığı molekülle reaksiyona girebilecek kadar agresiftir. Karbonhidrat, lipit, nükleik asit, protein gibi makromoleküllere zarar verebilir. Hidroksil radikali nötrofillerde myeloperoksidaz enziminin katalizlediği reaksiyona katılır. Bu reaksiyon sonucunda canlı dokular için oldukça zararlı hidroklorik asit oluşur. Hidroksil radikali ayrıca nitrik oksitle reaksiyona girerek bir başka reaktif molekül olan peroksinitriti oluşturur (126).

Dehidrojenazlar, oksidazlar, dioksijenazlar, hidroksiazlar gibi enzimlerin katalize ettiği yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonları sonucunda serbest radikaller oluşabilmektedir. Bu radikaller iyonların taşınması, RNA transkripsiyonu, nöromodülasyon gibi birçok fizyolojik olayda görev almaktadır. Bununla birlikte radikaller hücre proliferasyonunun inhibe edilmesinde, nekrozun ve apoptozisin aktivasyonunda rol oynayabilmektedir (128).

Ökaryotik hücrelerde bulunan antioksidan mekanizmalar oksidatif stres oluşumunu engellemektedir. Bu mekanizmalar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, tiredoksin gibi enzim sistemleridir. Ayrıca kanda bulunan transferrin, laktoferrin ve seruloplazmin gibi proteinler antioksidan özellik taşımaktadır (129).

Alzheimer ve diğer demans formları gibi nörolojik hastalıklar, yaşlanma, hipertansiyon, ateroskleroz, diyabetik nöropatiler, böbrek hastalıkları, gastroduodenal ülserler, OM, enflamatuvar barsak hastalığı, kanserler oksidatif stres oluşumu ile ilişkili hastalıklardandır (129,130).

Radikal Oksijen Türlerinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri:

Yara iyileşmesi vücudun koruyucu bir işlevi ve fizyolojik hayatta kalma mekanizmasıdır (131). Yara iyileşmesi üç fazdan oluşur. Hemostaz ve enflamasyon fazı yaralanma anından itibaren başlar, 4 ile 6 gün kadar sürer. Proliferasyon fazı yaralanmadan sonraki 4. ile 14. günler arasındaki zamanda olur. Bu süreçte kollajen üretimi, granülasyon oluşumu, anjiyogenez ve reepitelizasyon gerçekleşir. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme fazı ise yaralanmadan sonraki 8. günden itibaren başlar ve yaklaşık bir yıl sürer (132).

Hemostaz ve enflamasyon fazında nötrofiller ile makrofajlar reaktif oksijen radikallerini üretir. Fizyolojik sınırlarda üretilen radikallerin immün etkileri bulunmaktadır. Enflamatuvar hücreler fagositoz sırasında NADPH oksidaz enzimini kullanarak süperoksit radikallerini oluşturur. Oluşturulan radikaller mikroorganizmalara

doğrudan saldırarak fagositoza yardımcı olur. Ayrıca radikaller yara iyileşmesinde anjiogenezis ve reepitelizasyon gibi olaylarda görev alır (133). Radikal seviyelerinin artmasına bağlı olarak gelişen oksidatif stres ise yara iyileşmesinin normal seyrini bozar. Yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur (134).

Radikal Oksijen Türlerinin Oral Mukozit Oluşumu Üzerine Etkileri:

Kemoterapötik ilaçların uygulanmasıyla hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimi artmaktadır. Reaktif oksijen türleri hücrelerde apoptozisi aktive eder. Sağlıklı dokulardaki hücrelerin apoptozisi sonucunda birtakım yan etkiler oluşabilmektedir (130). OM patogeneziinde kemoterapiye bağlı reaktif oksijen tür artışı ve antioksidan mekanizmaların eksikliği rol oynamaktadır. Oral mukoza ksantin oksidaz enziminin fazlalığından ötürü reaktif oksijen türlerinin en yoğun üretildiği yerlerdendir. Oral mukoza oksidatif stres oluşumuna elverişlidir ve bu yüzden mukozit lezyonları oral mukozada daha sık meydana gelmektedir (135,136).

2.3.10. Oral Mukozit Patogenezi

OM kompleks ve aşamalı biyolojik olaylar sonucunda oluşan bir hastalıktır. Kemoterapötik ilaçlar DNA hasarına yol açarak hem tümör hem de sağlıklı dokularda apoptozis yoluyla hücre ölümlerine neden olmaktadır (137,138). Hızlı çoğalan oral mukoza hücreleri kemoterapinin bu etkilerine karşı oldukça hassastır (139). Apoptozis oral mukozada epitelin bazal tabakasında, bağ dokunun ise çoğunlukla fibroblast, lökosit ve endotel hücrelerinde meydana gelir (140).

Epitel hücrelerinin büyüme ve çoğalmalarını sağlayan keratinosit büyüme faktörü, subepitelyal bağ dokudaki endotel hücreleri tarafından üretilmektedir. Büyüme faktörleri bağ dokudan epitele basit difüzyon ile geçer. Bu olay epitel dokusunun kalınlığını etkilemektedir. Kemoterapi, bağ doku endotel hücrelerinde apoptozisin aktivasyonuna neden olmaktadır. Buna bağlı olarak epitel doku tabakasının kalınlığı azalır. Epitel yüzeyi atrofiye olarak bozulur (141). Bağ dokuda enflamasyon ve revaskularizasyon oluşur. Bütün bu olaylar sonucunda epitel üzerinde eritemli sahalar belirgin hale gelir. Bağ doku epitelin hem fiziksel hem de biyokimyasal temelidir. Bağ doku hasarından epitel de etkilenmektedir (138).

Hücre zarı yapısında seramid bulunan hücreler apoptozise meyillidir. Bu hücrelere sahip dokularda mukozit daha sık ve şiddetli meydana gelmektedir. Sedef ve Addison hastalığının apoptozis ile ilişkisi bulunmaktadır. Sedef ciltte apoptozis eksikliğine bağlı gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Bu yüzden kemoterapi gören sedef

hastalarında mukozit daha az sıklıkta oluşur. Addison hastalığında ise durum tam tersi şeklindedir. Addison hastalığında apoptozis daha sıklıkla aktive olur. Bu yüzden kemoterapi gören Addison hastalarında mukozit daha sık gelişebilmektedir (138).

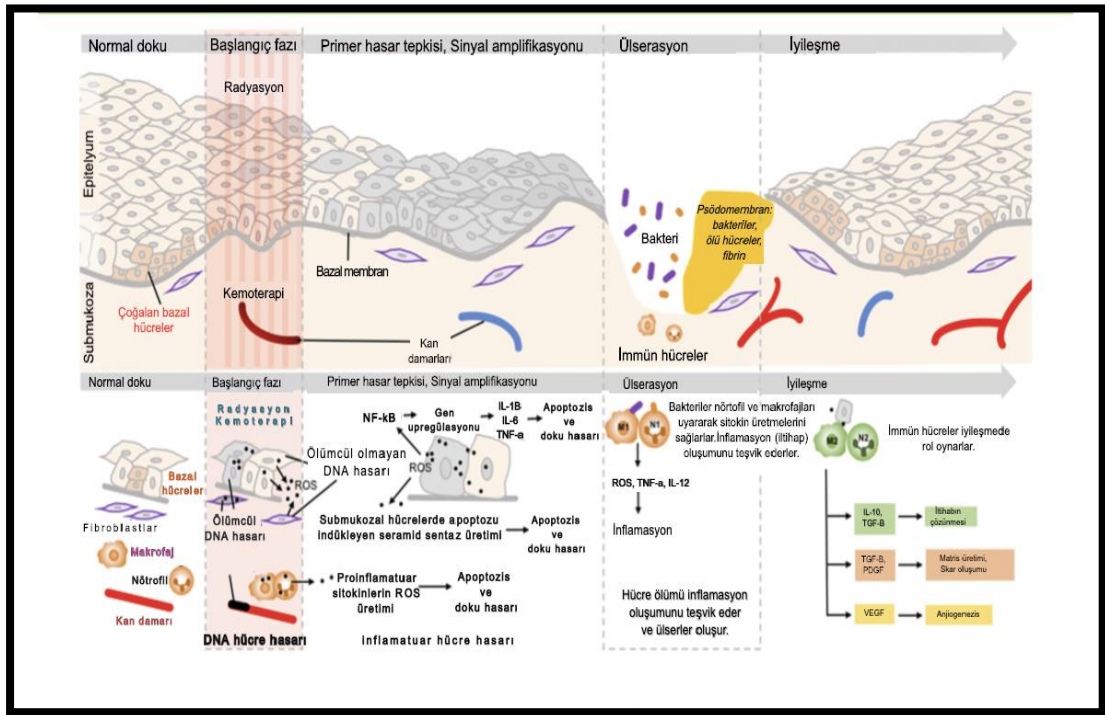
Epitel hücrelerinin en dış kısmında karmaşık fibröz proteinlerden oluşan ekstraselüler matriks (ECM) bulunmaktadır. ECM hücreler arası sinyal iletiminde görev alır. Ayrıca epitelin bütünlüğünü sağlar (142). Epitel hücreleri arasında ise seçici geçirgen sıkı bağlantılar bulunmaktadır (143). İlaçlar, ECM ile sıkı bağlantıların yapısını etkileyebilmektedir (144). Mukozit oluşurken ECM ve sıkı bağlantıların yapısı bozulmaktadır (102).

Sistemik kemoterapi oral mukoza hücrelerinde siklooksijenaz enzim seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (137,145). Siklooksijenaz enzim artışı ile araşidonik asidin prostaglandine dönüşümü hızlanır. Prostaglandinlerdeki artış ağrılara neden olur (146). Ayrıca prostaglandin, ECM'yi bozan matris metalloproteinaz (MMP) salınımını uyarak doku hasarına aracılık etmektedir (145,147,148).

OM oluşumunda mediatör ve proenflamatuar sitokinler doku hasarına yol açan sinyal yollarında önemli rol oynamaktadır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinler kemoterapi gören bireylerin doku ve periferik kanlarında artış gösterir (149).

OM lezyonları ilerleyen zamanlarda mikroorganizmaların etkisiyle daha da fazla şiddetlenebilmektedir. Lezyonlar üzerindeki mikroorganizmalar, ölü hücreler ve fibrin ağı psödomembranların oluşmasına neden olur (150).

OM patogenezi Sonis tarafından başlangıç, primer hasar yanıtı, upregülasyon-sinyal amplifikasyonu, ülserasyon ve iyileşme olmak üzere 5 evrede sunulmuştur. OM'nin evreleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Şekil 2 Sonis (2009)'ten alınmıştır (137).



Şekil 2. Oral mukozitin patogenetik evreleri (137).

Başlangıç Evresi:

Doku hasarına neden olan hücresel olaylar kemoterapi uygulamalarının hemen ardından hızlıca başlar. Başlangıçta oral mukoza hücrelerinde DNA hasarı meydana gelir. DNA hasarı hücrelerin yaralanmalarına veya ölümlerine neden olur. Hasarlı hücreler spesifik reseptörlere bağlanır. Bunun sonucunda immün reaksiyonları başlatan mediatörlerin salınımı gerçekleşir. Nötrofil, makrofaj gibi immün hücreler bu bölgelere göç eder. Bu hücreler reaktif oksijen türlerinin üretimini sağlar. Retinoblastom kontrol proteini, p53, nükleer faktör kappa-B (NF-kB) gibi moleküllerin aktivasyonu da bu safhada olur (138).

Başlangıç evresindeki hücresel olaylar lezyonların tespitini sağlayacak kadar kapsamlı değildir (151).

Primer Hasar Yanıtı ve Haberci Sinyallerin Düzenlenmesi (Upregülasyon):

Reaktif oksijen türleri hücreler arası sinyal iletiminde kilit rol oynayan NF-kB ve p53'ün aktivasyonunu sağlar. Daha sonra NF-kB mukozit oluşumunda rolü olan yaklaşık 200 geni aktive eder. Apoptozisi teşvik eden BCL2 geni bunlardan bir tanesidir. NF-kB ayrıca TNF-a, IL-6 ve IL-1 β gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin ve biyolojik aktif mediatörlerin salınımını uyarır (138).

Apoptozis oluşumunda rol oynayan sfingomyelinaz ve seramid sentaz enzimlerinin aktivasyonu bu safhada gerçekleşir. Makrofajların aktivasyonu, TNF-a salınımı, MMP aracılıklı fibroblastların yıkılması ve doku hasarı gibi olaylar da bu safhada olur. MMP'lerin salınımı Protein 1 yolunun aktivasyonu ile gerçekleşir (137,138).

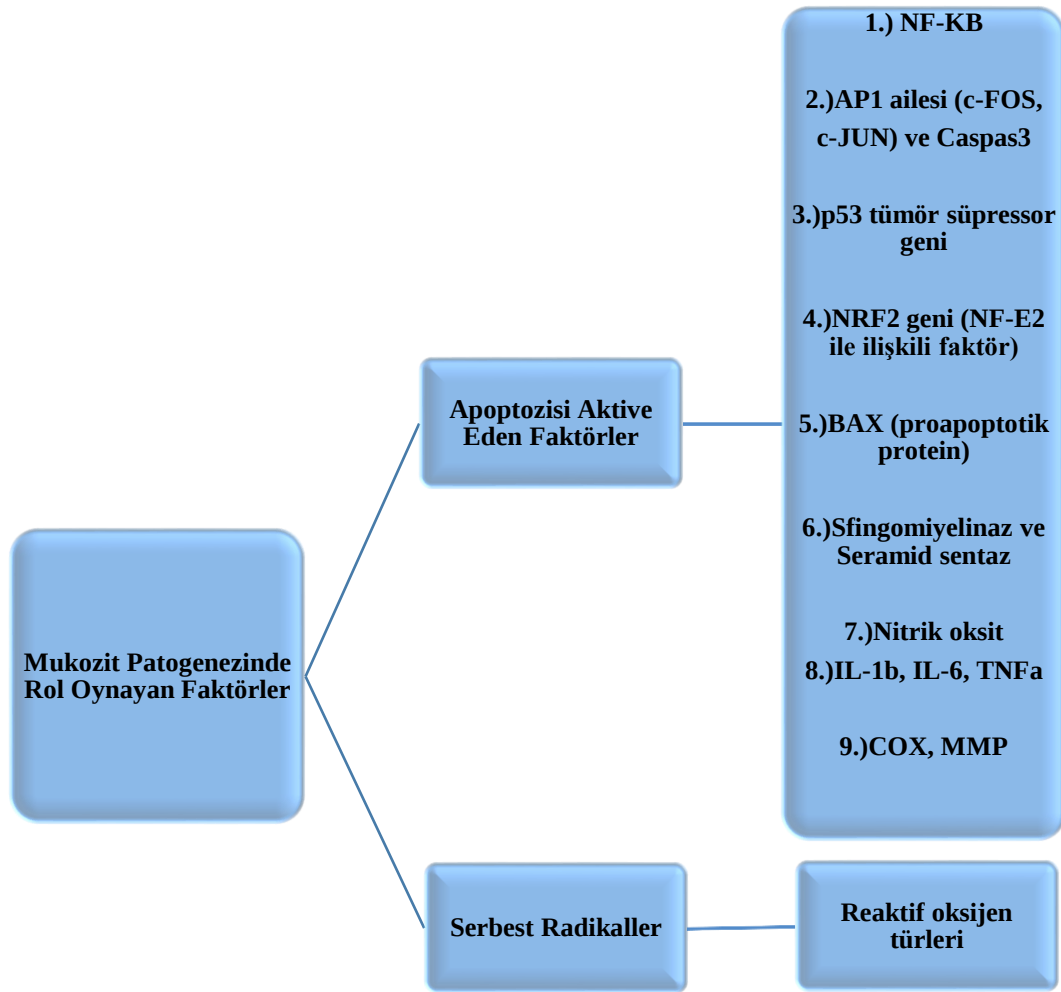
Sinyal Arttırımı (Amplifikasyon):

OM oluşumunda aktive olan genler, salınan sitokin ve mediatörler pozitif feedback döngüsüyle çalışır. Örnek olarak TNF-a; kaspaz, sfingomyelinaz, seramid sentaz ve NF-kB'nin aktivasyonunu sinyaller aracılığıyla sağlar. Bu aktivasyonun sonucunda TNF-a, IL-1 β ve IL-6'nın salınımı artar (pozitif feedback) (152).

Ayrıca bu safhada doku hasarına neden olan mitojen aktif protein kinaz gibi sinyal yolları aktive edilir. MAPK; NF-kB'nin aktivasyonunu sağlar ve MMP, sfingomyelinaz, seramid sentaz enzimlerinin salınımını artırır (152).

Mukozit gelişiminde aktive olan sinyal yolları;

- Toll-like reseptör sinyali
- NF-kB sinyali
- B-hücresi reseptör sinyali
- Hücre döngüsü: G2 / M DNA hasar kontrol reseptörü sinyali
- MAPK sinyali
- Wnt / B-katenin sinyali
- Glutamat reseptör sinyali
- İntegrin sinyali
- VEGF sinyali
- IL-6 sinyali
- Ölüm reseptörü sinyali (152).



Şekil 3. Mukozit patogenezisinde rol oynayan faktörler (64).

Ülserasyon Evresi:

OM'de semptomların en belirgin olduğu safha ülserasyon evresidir. Lezyonların üzerinde oluşan ülserler oldukça ağrılıdır ve fonksiyonları kısıtlıdır. Ülsere olan mukozada makrofaj, mononükleer ve polimorfonükleer hücreler tarafından eksüda üretilir (151). Gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik bakteriler lezyonların üzerinde kolonize olur. Mikroorganizmaların antijenik ürünleri makrofajları uyarır ve proenflamatuvar sitokinlerin üretimi artar. Bunun sonucunda doku hasarı daha da ciddileşir. Lezyonlar oldukça derinleşir ve psödomembran ile kaplanır. Oluşan lezyonlar özellikle nötropenik kanser hastalarında sepsise yol açabilir (138).

İyileşme Safhası:

Lezyonlar submukozal ekstraselüler matriks ve mezenkimden gelen sinyaller ile kendiliğinden iyileşir. İyileşme safhasında epitelyal hücre göçü, proliferasyon ve

diferansiasyon gibi olaylar gerçekleşir. İyileşme evresinden sonra oral mukoza normal görünür. Ancak bölgede artık anjiogenez oluşmuştur. Hastalar olası uyarılarla OM gelişimi açısından risk grubundadır (151).

2.3.11. Oral Mukozitin Değerlendirilmesi ve Sınıflama

Teşhisi takiben uygun tedavi planı ve iyileşme takibinin yapılabilmesi için hastalığın evrelendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ilaçların ve tedavi yöntemlerinin başarılarını değerlendirmede ölçeklerin kullanımı yarar sağlar. Klinik gözlem veya histopatolojik incelemelerle bulgular doğru skalalandırılarak hastalık evrelendirilebilir. OM'nin değerlendirilmesinde standart olmasa da birçok ölçek kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (*World Health Organization-WHO Toxicity Criteria Stomatitis*, 1979) OM skalası, klinik pratiği için uygun, basit bir ölçektir (Tablo 2,3) (62).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) oral mukozit klinik durum ölçeği.

Derece	Klinik Bulgu
Derece 0	Bulgu yok.
Derece 1	Hafif ağrı ve eritem.
Derece 2	Ağrı ve eritem mevcut. Hasta katı yiyecek tüketebilir.
Derece 3	Ülserler mevcuttur. Sıvı diyetle beslenebilir.
Derece 4	Hasta oral beslenemez.

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) oral mukozit histopatolojik durum ölçeği.

Derece	Bulgular
Derece 0	Oral mukozit bulguları yok, normal.
Derece 1	Eritem ve hassasiyet.
Derece 2	Ağrısız 2 mm'den küçük ülserler vardır. Ancak hasta katı yiyecekler tüketebilir.
Derece 3	Ülserler 2 mm'den büyüktür. Ödem, ağrı ve fonksiyon kısıtlılığı mevcuttur. Sıvı diyet gerekir.
Derece 4	Mukozanın yarısından fazlasında şiddetli ödem ve ülserler vardır. Ülserlerden dolayı hasta ağız yoluyla beslenemez. Parenteral olarak beslenmesi gereklidir.

Ulusal Kanser Enstitüsü (*National Cancer Institute-NCI Common toxicity criteria*, 2003), OM'nin neden olabileceği olumsuz durumları da ilave ederek daha kapsamlı iki skala sunmuştur (Tablo 4,5) (62).

Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) oral mukozit klinik ölçeği.

Derece	Klinik Durum
Derece 1	Mukozanın eritemli olması.
Derece 2	Kısmi ülserasyonlar ve psödomembranlar.
Derece 3	Konfüzyon ülserasyonları, kanama ve psödomembranlar.
Derece 4	Doku nekrozu, önemli spontan kanama, hayatı tehdit edici sonuçlar.
Derece 5	Ölüm.

Tablo 5. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) oral mukozit semptom ve fonksiyon durum ölçeği.

Derece	Semptom ve Fonksiyon Durumu
Derece 1	Minimum belirtiler, normal diyet.
Derece 2	Semptomatiktir ancak modifiye diyeti yiyebilir ve yutabilir.
Derece 3	Semptomatiktir ve yeterli derecede çiğneme ve yutma yapamaz.
Derece 4	Hayatı tehdit eden belirtiler.
Derece 5	Ölüm.

OAG (*Oral Assesment Guide-Oral Değerlendirme Rehberi*), OMAS (*Oral Mucositis Assesment Scale-Oral Mukozit Değerlendirme Skalası*), OMI (*Oral Mucositis Index-Oral Mukozit İndeksi*), OMRS (*Oral Mucosa Rating Scale-Oral Mukoza Değerlendirme Ölçeği*) gibi birçok skala da mevcuttur.

OAG (*Oral Assesment Guide-Oral Değerlendirme Rehberi*): Bu skala ile klinisyen tarafından ses, yutkunma, tükürük fonksiyonlarının ve dudak, dil, mukoza, diş eti, diş gibi dokuların değerlendirilmesi yapılır. Her bir yapı ve fonksiyon klinisyen tarafından gözlemlenip 1,2,3 olmak üzere üç farklı rakamla skorlanır. 1 normal durumu, 2 kısmi fonksiyon kaybını veya doku yıkımını, 3 tamamen fonksiyon kaybını veya doku yıkımını ifade eder. Bu ölçeğin eksikliği lezyonun kapsamını (lezyonun genişliği, derinliği, fazı) belirtmemesidir (153).

OMRS (Oral Mucosa Rating Scale-Oral Mukoza Değerlendirme Ölçeği): Bu skala ile oral mukozadaki değişikliklerin tipi ve şiddeti değerlendirilir. Atrofi, eritem, ülserasyon ile psödomembranöz, hiperkeratotik, likenoid, ödematöz değişiklikler normalden şiddetliye doğru 0 ile 3 arasında skorlandırılır. Ayrıca ağrı ve ağız kuruluğu da değerlendirilir. Ağrı ve ağız kuruluğu, “var” veya “yok” olarak skalalandırılır. Bu ölçek ile fonksiyonel değişiklikler değerlendirilemez (12).

OMAS (Oral Mucositis Assesment Scale-Oral Mukozit Değerlendirme Skalası): Bu skalanın kullanımında hem klinisyen hem de hastaların objektif değerlendirmeleriyle skorlama yapılır. Ağız boşluğunun 8 ayrı anatomik bölgesinde, eritem ve ülserasyon klinisyen tarafından değerlendirilir. Eritem ve ülserasyonun şiddeti 0 ile 2 arasında skorlandırılır. Lezyon boyutu da görsel olarak değerlendirilir. Lezyon yoksa 0, alan 1 cm²'den küçükse 1, alan 1-2 cm² arasındaysa 2, alan 3 cm²'den büyükse 3 olarak skorlandırılır. Hastalar ağrıyı, yutma güçlüğü ve yemek yeme yeteneğini değerlendirerek 0 ile 100 arasında skorlandırır (153).

OMI (Oral Mucositis Index-Oral Mukozit İndeksi): Bu skala ile dokuz anatomik alanda dört farklı semptom değerlendirilir:

- Dorsal dilde; atrofi,
- Dilin lateralinde; ödem,
- Üst ve alt labial mukozada, sağ ve sol bukkal mukozada, ağız tabanında, yumuşak damakta ve dorsal, lateral, ventral dilde; eritem,
- Üst ve alt labial mukozada, sağ ve sol bukkal mukozada, ağız tabanında, yumuşak damakta, dorsal, lateral, ventral dilde; ülserasyon ve psödomembran skorlandırılır.

Atrofi, ülserasyon, eritem, ödem; 0 (yok) ile 3 (şiddetli) arasında skorlandırılır (12).

2.3.12. Oral Mukozit İçin Klinik Yönetim ve Tedavi

OM'nin yönetiminde semptomların kontrolü, beslenmenin idamesi, ikincil enfeksiyonların önlenmesi temel basamak olarak kabul edilmektedir. Ayrıca önlenmesi ve tedavisine yönelik metotlar ile birlikte birçok doğal ve farmakolojik ajan araştırılmaktadır (154).

Beslenme ve Ağız Bakımı:

Genel ağız bakımı, diyet türleri ve alışkanlıklar OM oluşumuna etki edebilmektedir. Ayrıca OM geliştiğinde lezyonların şiddeti bu faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (155,156).

Önceden var olan oral patolojiler (kserostomi, diş çürüğü, pulpal veya periodontal hastalıklar vb) OM sıklığına ve şiddetine etki edebilmektedir. Uygun olmayan dolgular ve takma dişler OM oluşumunda risk faktörü olarak kabul edilir. Bu yüzden kanser tedavilerinin öncesinde hastaların kapsamlı oral muayeneleri ve dental tedavileri yapılmalı, oral hijyen eğitimi verilmelidir (154).

Uluslararası Ağız Onkolojisi Derneği (*International Society of Oral Oncology-ISOO*) ve Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer-MASCC*) kılavuzları, OM yönetiminde yumuşak kıllara sahip florürlü diş fırçası kullanımını ve soft gargaralarla (salin, sodyum bifosfonat içerikli) sürekli durulamayı önermektedir (157).

OM yönetiminde bir diğer önemli husus uygun besinlerle beslenmenin idame ettirilmesidir. Tuzlu, baharatlı, aşırı sıcak, soğuk, katı ve asitli içecekler bu süreçte tüketilmemelidir. Tütün kullanımının, alkol tüketiminin ve yanak ısırma gibi alışkanlıkların terk edilmesi gerekmektedir (158).

Antiseptik ve Analjezik Gargaralar:

Klorheksidin hücre zarına etki ederek antimikrobiyal özellik gösteren bir antiseptiktir. Uzun süreli kullanımlarda dişlerde sararmaya, diş taşı oluşumuna ve tat değişikliklerine neden olabilmektedir (159,160). OM'nin önlenmesi veya tedavisinde salin ve sodyum bikarbonat gargaralarından farklı bir etkisi yoktur. Ancak oral rehabilitasyonun sağlanmasında ve lezyonların şiddetinin azaltılmasında olumlu etkileri bulunmaktadır (161).

OM yönetiminde kısa süreli olarak ağrıların hafifletilmesi amacıyla lidokain, difenhidramin, ksilokain ve diklonin hidroklorür gibi lokal anestezi içeren gargaralar kullanılabilir. Daha etkili olan benzokain içeren pastiller ve morfin içerikli gargaralar OM ağrılarında tercih edilebilir (162,163). Bir antimikrobiyal olan povidon iodin kullanımı OM'nin sıklığını ve şiddetini hafifletici etkisi bulunmaktadır. Ayrıca povidon iodin ekonomiktir ve kolay uygulanabilmektedir (164).

Benzidamin hidroklorür antiinflamatuar, analjezik, antipiretik ve antimikrobiyal etkilere sahip steroid olmayan bir ilaçtır. OM'nin önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Benzidamin hidroklorür IL-1 ve TNF-a gibi proenflamatuar sitokinlerin üretilmesini engellemektedir. Ayrıca antiapoptotik aktiviteleri de bulunmaktadır (165,166).

Antibakteriyel, Antifungal ve Antiviral Ajanlar:

Derin ülsere OM lezyonları bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların gelişimine neden olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyon gelişiminin önlenmesinde siprofloksasin, klindamisin, ampisilin, tobramisin içeren ağız gargaraları ve pastiller yarar sağlayabilmektedir (167,168). Viral enfeksiyonların tedavisinde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir etkili olabilmektedir. Fungal enfeksiyonların tedavisinde ise flukonazol, klotrimazol ve nistatin kullanılmaktadır (169).

Toksititeyi Azaltan Uygulamalar:

Allopurinol, 5-FU aktivasyonunun spesifik inhibisyonunu sağlayan bir ilaçtır. Allopurinol kullanımının 5-FU ile kemoterapiye maruz kalan hastalarda OM'yi önlemede çok az etkinliği bulunmaktadır (170).

Kriyoterapi ağız içine buz uygulanması ile ağız boşluğunun hızla soğutulmasını sağlayan bir tedavi metodudur. Buzlar vazokonstrüksiyona neden olarak bu bölgedeki kan akışını azaltır. Böylelikle oral mukozaya ulaşan ilaç miktarı azalır ve toksik etkinin neden olduğu OM'nin oluşumunun engellenmesi amaçlanır. Bu amaçla kemoterapi uygulamasına başlamadan 5 dakika öncesinde buz küpleri ağıza yerleştirilir ve yaklaşık 30-45 dakika tutulur. Kriyoterapi düşük maliyetli, risksiz ve klinik pratiğinde kolay uygulanabilir olması nedeniyle önemli bir yöntemdir (170,171).

Lokal Uygulanan Ajanlar:

Glisiretinik asit/sodyum hyalüronat jeli lokal olarak uygulandığında OM ağrılarının kontrolünde etkili olabilmektedir (14).

L - Glutamik asit esansiyel olmayan bir amino asittir. Kemoterapiye bağlı OM tedavisinde glutaminin oral süspansiyonunun topikal kullanımı FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından onaylanmıştır (172). N-asetil sistein, NF-kB'yi inhibe eden antioksidan bir aminoasittir (173). N-asetil sistein ve mangan süperoksit dismutaz OM'nin önlenmesinde gelecek vaadeden aminoasitlerdendir (174).

Aloe vera, *Rhodiola algida*, *Traumeel*, *Wobe-mugos* gibi ekstrelerin lokal uygulamalarının OM'nin önlenmesi ve tedavisine yönelik olumlu etkileri bulunmaktadır (62).

Intravenöz Uygulanan Ajanlar:

Amifostin antioksidan ve sitoprotektif etkileri bulunan bir tiyol bileşiğidir. OM'nin önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Amifostin TNF-a, IL6 gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe eder ve bağ dokusunun enflamasyonunu engeller (175). OM'nin önlenmesi amacıyla amifostin kemoterapiden

önce intravenöz olarak uygulanmaktadır (176).

Palifermin rekombinant keratinosit büyüme faktörüdür. Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*) ve FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından OM'nin tedavisi için onaylanan tek ilaçtır (177,178). Palifermin DNA polimeraz enziminin aktivasyonunu sağlar. Epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve doku kalınlığının artmasını sağlar (157). Ayrıca reaktif oksijen türlerinin etkilerini sınırlar ve BCL-2, Bax, p53 gibi apoptozise neden olan genleri inhibe eder (167). OM'nin önlenmesi amacıyla kemoterapiden 3 gün önce ve 3 gün sonra intravenöz olarak uygulanmaktadır (62).

Antienflamatuvar İlaçlar:

Kolşisin, difenhidramin, indometasin, mesalazin, azelastin, aspirin, orgotein, flurbiprofen, plasentreks gibi antienflamatuvar ilaçların, OM semptomlarının azaltılmasında olumlu etkileri bulunmaktadır (11).

Düşük Doz Lazer Tedavisi:

Belirli dalga boylarındaki radyasyonun hücreler üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır. Fototerapi, termik etki yaratmadan düşük enerjili ışığın hücrelerle etkileşimini sağlar. 600-900 nm dalga boylarındaki ışınların endojen fotoreseptörler tarafından emildikten sonra ikincil hücreler ve dokular üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (179). Fotoreseptörler ışık enerjisinin dozuna bağlı olarak hücre metabolizmasını harekete geçirir. Bunun sonucunda reaktif oksijen türleri ile prostoglandin seviyeleri azalır, protein sentezi artar ve doku onarımı hızlanır (179). OM'nin önlenmesinde 650-660 nm dalga boylarındaki ışınların etkili olduğu görülmüştür (180,181).

2.4. *Pelargonium Sidaoides*

Pelargonium, güney yarım kürede çoğunlukla Güney Afrika, Avustralya, Yeni Zelanda ve Hint okyanusu'ndaki Madagaskar adalarında yetişen sardunya türü bir bitkidir. Rabassum, rabas veya rooirabas yerel isimleriyle telaffuz edilen Pelargonium geleneksel, alternatif ve tamamlayıcı tıpta kullanılmaktadır. *Pelargonium myrrhifolium*, *Pelargonium pinnatum*, *Pelargonium triste*, *Pelargonium reniforme* gibi bilinen birçok türü bulunmaktadır. Bu türlerden en çok bilineni siyah kalp şeklinde yaprakları, koyu kırmızı çiçekleri, sarı yeşil polenleri ve sert kökleri bulunan *Pelargonium sidaoides* 'tir (PS) (182).

2.4.1. Tarihçe

PS, Güney Afrika'nın Doğu Cape Eyaleti ve Lesoto yaylalarında yetişen geleneksel bir bitki ekstresidir. Bu bitki ekstresi yerel topluluklar tarafından diyare, kolit, gastrit, tüberküloz, öksürük, karaciğer bozuklukları, adet şikayetleri ve gonore dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (183).

PS'nin Avrupa'da tanınması verem hastalığına yakalanan genç Charles Henry'nin Güney Afrika'da bu bitki ile tedavi olmasıyla başlamıştır. Mike Kijitse isimli yerel bir sağlık adamı PS'den elde ettiği bitki özleriyle Charles Henry'nin iyileşmesinde rol oynamıştır. Charles Henry iyileşip ülkesine döndükten sonra Co isimli ilaç şirketini kurmuştur. Charles Henry PS ekstrelerini pastil, toz ve kapsül formlarında bu şirket vasıtasıyla pazarlamıştır. Bu ilaçlar 1960'lara kadar "Stevens'in İnce Hastalık Tedavisi" adıyla anılmıştır. Almanya'da PS'nin yaygınlaşması, Cenevre'de yaşayan Sechehaye isimli bir hekim sayesinde olmuştur. Dr. Wilmar Schwabe isimli ilaç şirketi PS köklerinden elde edilen bitki özlerini 15 yıl boyunca klinik ve farmakolojik çalışmalarla incelemiştir (184).

2.4.2. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

PS, kimyasal olarak oligo ve polimerik proantosiyanidinlerden meydana gelir (185). PS'nin yapısında ayrıca yüksek oranda oksitlenmiş kumarinler (7-hidroksi-5,6-dimetoksikumarin, 6,8-dihidroksi-5,7-dimetoksikumarin, 5,6,7-trimetoksikumarin), flavonoidler, fenolik bileşikler ve gallik asit türevleri bulunur. Skopoletin ve katekin de metabolitleri arasındadır (186,187).

PS'nin yapısındaki gallik asitler ve fenolik bileşiklere bağlı olarak antimikrobiyal etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca PS'nin immünomodülatör aktivitelerinin fenolik bileşikler ve çok sayıda kumarin kombinasyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir (29).

2.4.3. Antibakteriyel, Antiviral, Antifungal ve İmmunomodulator Özellikleri

PS'nin gram-pozitif (Stafilokok aureus, Streptokokkus pneumoniae) ve gram negatif bakteriler (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus) üzerine antibakteriyel etkileri mevcuttur. Yapısında bulunan gallik asit ve fenolik bileşenleri bakterilerin adezyonunu engellemektedir (186). Ayrıca PS'nin, Helicobacter pylori ve Streptokok gibi bazı bakterilerin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (188,189).

PS, yapısında bulunan galloktekininle antiviral etki gösterebilmektedir. İnfluenza virüsünde antiviral etkisini, nöroaminidazı aktive ederek ve hemagglutinasyon inhibisyonu yaparak göstermektedir (185).

PS bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarında hücrel immünitinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (29). Hücrel immünitinin düzenlenmesinde PS'nin; fagositozu aktive ettiği (190), güçlü bir makrofaj modülatörü olduğu ve IFN- α , IFN- γ , TNF- α gibi sitokinlerin salınımını düzenlediği belirtilmiştir (186,191).

PS nötrofilleri uyararak bakterisidal permeabilityi artıran protein ve defensinin salınmasını sağlamaktadır. Bu proteinlerin antimikrobiyal, kemotaktik ve immünomodülatör etkileri bulunur. Ayrıca bu proteinler yara iyileşmesinde de rol oynamaktadır (192).

Pereira ve ark. PS'nin kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkilerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada PS'nin polifenolik bileşiklere bağlı olarak kanser hücrelerinde G0 / G1 döngülerini inhibe ettiğini, ayrıca bu hücrelerde antiproliferatif ve apoptotik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (193).

PS'nin diş eti hücreleri üzerindeki antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri Jekabsone ve ark. tarafından araştırılmıştır. Jekabsone ve ark. yaptıkları çalışmada PS'nin üç farklı inflamatuvar olayı baskıladığını bildirmişlerdir. PS'nin gingival fibroblastlardan IL-8 ve prostaglandinin, makrofajlardan IL-6'nın, mononükleer lökositlerden siklooksijenazın salınımını engellediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda PS'nin kaspas enzimlerinin inhibisyonunu sağladığını ve apoptozisi engellediğini belirtmişlerdir (194).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Deneysel Etik Kurulundan (Tarih: 31.01.2019; Protokol Numarası = 2019/18) onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmada 300-400 gram ağırlığında, ortalama 4-6 aylık 24 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Deneysel çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında sağlıklı oral mukozaya sahip ratlar seçilerek yapıldı. Alınan dokuların histopatolojik incelemesi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Denekler deney öncesinde ortama alışabilmeleri için 5 gün boyunca laboratuvar şartlarında barındırıldı. Çalışma boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Deney hayvanları deney süresinde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 22-24 santigrat derece sıcaklık ve nem oranı %50-60 olan serbest yiyecek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı. Sıçanların beslenmeleri standart ticari pellet yemi ve şebeke içme suyu ile sağlandı.

Grupların Belirlenmesi

Denekler iki çalışma grubu, bir kontrol ve bir sham olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı (Tablo 6).

- **Kontrol grubu:** Bu grup 6 denekten oluşmaktadır. Ratlara OM protokolü uygulandı. Deney sürecinde bu gruptaki deneklere profilaksi veya tedavi amacıyla herhangi bir ilaç uygulanmadı.
- **Preoperatif deney grubu:** Bu grup 6 denekten oluşmaktadır. Ratlara OM protokolü uygulandı. Deneyin 1. gününden 5. gününe kadar, ilk beş gün, günde bir kez PS ekstresi (Umca, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Karlsruhe /Almanya) gavaj yoluyla verildi.
- **Postoperatif deney grubu:** Bu grup 6 denekten oluşmaktadır. Ratlara OM protokolü uygulandı. Deneyin 5. gününden 10. gününe kadar, son beş gün, günde bir kez PS ekstresi (Umca, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Karlsruhe /Almanya) gavaj yoluyla verildi.
- **Sham grubu:** Bu grup 6 denekten oluşmaktadır. Ratlara 1. ve 3. günlerde salin solüsyonu i.p. olarak enjekte edildi. 3. ve 5. günlerde ratların sağ yanak mukozasındaki 1 cm² alan üzerinde 21 gaugelik bir iğne ucu ile ikişer kez çizik şeklinde yara oluşturuldu. Bu gruptaki ratlara profilaksi veya tedavi amacıyla herhangi bir ilaç uygulanmadı.

Tüm gruplar deney boyunca standardizasyonun sağlanması adına aynı şartlar altında barındırıldı.

Tablo 6. Çalışma grupları ve özellikleri.

Gruplar	Rat Sayısı	5-FU Uygulaması	Çizik Oluşturulması	Tedavi
Preoperatif Deney Grubu	6 adet	1. ve 3. gün	3. ve 5. gün	İlk 5 gün gavaj yoluyla PS uygulandı.
Postoperatif Deney Grubu	6 adet	1. ve 3. gün	3. ve 5. gün	Son 5 gün gavaj yoluyla PS uygulandı.
Kontrol Grubu	6 adet	1. ve 3. gün	3. ve 5. gün	Tedavi uygulanmadı.
Sham Grubu	6 adet	Sadece i.p. serum (% 0.9 NACI) uygulandı.	3. ve 5. gün	Tedavi uygulanmadı.

5-FU: 5-Florurasil, PS: *Pelargonium sidoides*, İ.p.: İntraperitoneal, NACI: Sodyum klorür

3.1. Oral Mukozit Protokolü

Hamsterlara uygulanan OM indüksiyon modeli Bayer ve ark. (28) ile Aras ve ark. (195) tarafından sıçanlar üzerinde denenmiştir. Başarılı olan modelin sıçanlarda da uygulanabilirliği ortaya koyulmuştur (28,195,196). Bu çalışmada sıçanlarda OM oluşturabilmek için Bayer ve ark. (28) ile Aras ve ark.'ına (195) ait protokol uygulanmıştır (Tablo 7). Deneyin 1. gününde 100 mg/kg, 3. gününde ise 65 mg/kg 5-FU (Florourasil-Koçak 1000 mg / 20 ml iv enjeksiyon için solüsyon içeren flakon) i.p. olarak uygulandı (Şekil 4). Çalışmada uygulanan 5-FU dozu ve zamanı França ve ark.'ınıninki ile benzerdir (197).



A.)



B.)

Şekil 4. A.) İ.p. 5-FU ilaç enjeksiyonu; B.) 5-FU.

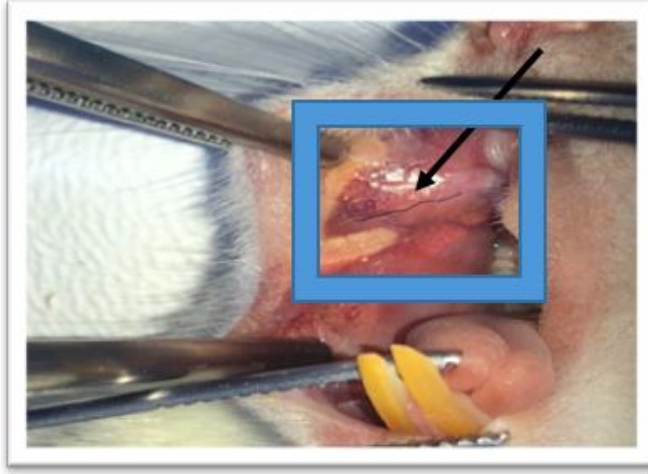
Daha sonra 3. ve 5. günlerde aynı klinisyen tarafından ratların sağ yanak mukozalarındaki 1 cm² alan üzerinde 21 gaugelık bir iğne ucu kullanılarak ikişer kez çizik şeklinde yara oluşturuldu (Şekil 5-6).

Sık kullanılan bu prosedür ile insanlardaki OM'ye benzeyen hayvan modeli oluşturulmaktadır.

Tüm operasyon prosedürleri için asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak, deneklere anestezi amacıyla intramusküler ketamin hidroklorür (Ketamidor-Richet Pharma) 50 mg/kg ve ksilazin hidroklorür (Rompun-Bayer) 5 mg/kg enjeksiyonu yapıldı.

Tablo 7. Oral mukozit protokolü.

Günler	Yapılan İşlem	Doz
1.gün	İntraperitoneal 5-FU	100 mg/kg (bir doz)
3.gün	İntraperitoneal 5-FU	65 mg/kg (bir doz)
3.gün	Mukozada yara oluşturulması	
5.gün	Mukozada yara oluşturulması	



A.)



B.)

Şekil 5. A.) Çizik oluşturulan bölge; B.) 21 gauge iğne ucu.



Şekil 6. Çizik sonrası mukozada oluşan hasarın görüntüsü.

Tablo 8. İlaçlar ve kullanım bilgisi.

Ajan	Doz	Uygulama Yolu	Sıklık	Toplam uygulama
5-Florourasil	100 mg/kg	İntraperitoneal	1 kez (1.gün)	1 gün
5-Florourasil	65 mg/kg	İntraperitoneal	1 kez (3.gün)	1 gün
<i>Pelargonium sidoides</i>	60 mg/kg	Gavaj	1 kez	5 gün

3.2. İlaç Uygulama Yöntemi

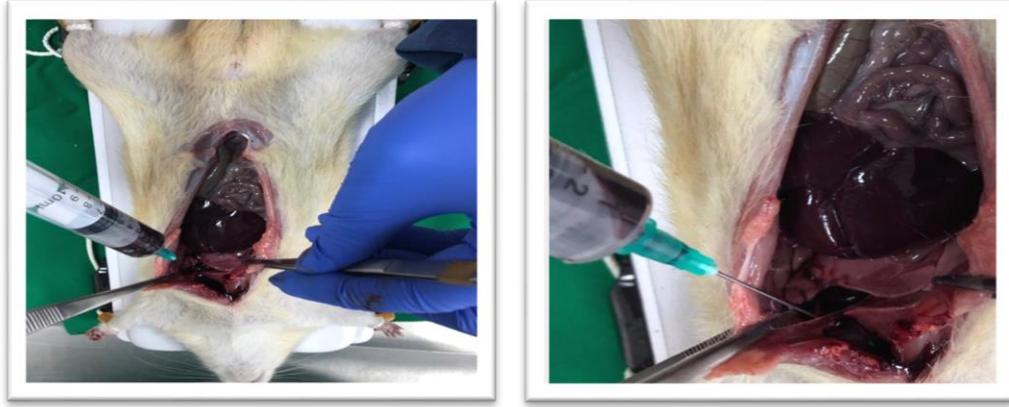
Çalışmada kurutulmuş Afrika sardunyası (*Pelargonium sidoides*) köklerinden elde edilen şurup (Umca, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Karlsruhe /Almanya) kullanılmıştır (Şekil 7). İlaç preoperatif ve postoperatif deney gruplarına günlük 60 mg/kg dozunda verildi (Tablo 8). İlaç preoperatif deney grubuna profilaktik etkinliğini araştırmak amacıyla deneyin ilk beş günü gavaj yoluyla verildi. İlaç postoperatif deney grubuna tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla deneyin son beş günü gavaj yoluyla verildi (Şekil 7).



Şekil 7. A.) PS köklerinden elde edilen ekstre şurubun gavaj yoluyla uygulanması, B.) PS ekstre şurubu.

3.3. Deneklerin Sakrifiye Edilmesi

Sakrifikasyon işlemi deneyin 10. gününde yapıldı. Sakrifikasyon işlemi öncesinde intramusküler ketamin hidroklorür (Ketamidor-Richet Pharma) 50 mg/kg ve ksilazin hidroklorür (Rompun-Bayer) 5 mg/kg enjeksiyonu ile hayvanların genel anestezisi sağlandı. Sakrifikasyon işlemi kalbe ulaşımın sağlanıp en fazla miktarda kanı aspire etme yöntemi olan eksanguinasyon ile yapıldı (Şekil 8). Deneklerden alınan kan (8-10 ml) santrifüje edildi. Elde edilen serumlar -80 C derecede saklandı. Sakrifikasyondan sonra deneklerin ağızları iyice açılarak hasar oluşturulan yanak mukozası alanından histolojik inceleme için biyopsi dokusu alındı. Elde edilen biyopsi materyalleri %10'luk formaldehitte hazırlanan solüsyona konularak muhafaza edildi.



Şekil 8. Ratların eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edilmesi.

3.4. Histolojik İnceleme

Ratlardan alınan dokular %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edildi. Mukozaya dik kesitler alınabilececek şekilde spesmenler parafine gömüldü. Daha sonra feather 4810 mikrotom ile 5 mikronluk seri kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopuyla histopatolojik değerlendirme yapıldı. Dokular Ribeiro ve ark.'nın (24) çalışmasında kullandıkları histopatolojik skora temel alınarak 5 skor üzerinden değerlendirildi (Tablo 9).

Skor 1; şiddetli vazodilatasyon ve nötrofillerle enflamatuvar infiltrasyon, apse varlığı ve geniş ülserleri ifade eder.

Skor 2; belirgin vazodilatasyon, çok sayıda polimorfonükleer lökosit içeren belirgin hücre infiltrasyonu, hemorajik alanlar, ödem ve nihai ülserasyon varlığı, apse yokluğu durumunu ifade eder.

Skor 3; orta derecede vazodilatasyon, epitelyal hidropik dejenerasyon, polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu orta düzeyde hücresel infiltrasyon, hemorajik alanlar, ödem ve ara sıra küçük ülserlerin varlığı ve apse olmaması durumunu ifade eder.

Skor 4; hafif ve ayrık vazodilatasyon, yeniden epitelizeasyon alanları, yüksek sayıda mononükleer lökosit içeren ayrık hücre infiltrasyonu ve kanama, ödem, ülser ve apse yokluğu durumunu ifade eder.

Skor 5; epitel ve bağ dokuda vazodilatasyon yokluğu, hücresel infiltrasyon, kanama, ödem, ülserasyon ve apse durumunun yokluğu ile normal epitel skorunu ifade eder.

Tablo 9. Ribeiro ve ark. (2017) tarafından hazırlanan oral mukozit skor tablosu.

Skor	Histopatolojik Görünüm
Skor 1	• Şiddetli vazodilatasyon ve nötrofillerle enflamatuvar infiltrasyon varlığı. • Apse varlığı ve geniş ülserleri ifade eder.
Skor 2	• Belirgin vazodilatasyon varlığı. • Çok sayıda polimorfonükleer lökosit içeren belirgin hücre infiltrasyonu. • Hemorajik alanlar varlığı. • Ödem ve nihai ülserasyon varlığı. • Apse yokluğu durumunu ifade eder.
Skor 3	• Orta derecede vazodilatasyon varlığını. • Epitelyal hidropik dejenerasyonu. • Polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu orta düzeyde hücresel infiltrasyonu. • Hemorajik alanların varlığını. • Ödem ve ara sıra küçük ülserlerin varlığını. • Apse olmaması durumunu ifade eder.
Skor 4	• Hafif ve ayrık vazodilatasyon varlığını. • Yeniden epitelize alanların varlığı. • Yüksek sayıda mononükleer lökosit içeren ayrık hücre infiltrasyonu. • Kanama, ödem, ülser ve apse yokluğu durumunu ifade eder.
Skor 5	• Epitel ve bağ dokuda vazodilatasyon yokluğu. • Hücresel infiltrasyon varlığı. • Kanama, ödem, ülserasyon ve apse durumunun yokluğu ile normal epitel skorunu ifade eder.

3.5. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SSPS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Rat dokularının histopatoloji skorları normal dağılım göstermediği için iki bağımsız değişkenin olduğu gruplar halinde Mann Whitney U testi ile test edildi. Elde edilen değerlerde $p < 0.05$ olanlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma öncesi sağlık problemi olmayan 24 rat 10 gün boyunca deney protokolüne tabi tutularak gözlemlendi. Deney sonuna kadar hayvanlarda herhangi bir ölüm gerçekleşmedi. Deneyin 10. gününde ratlar eksanguinasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Her bir deneğin sağ yanak mukozasındaki travmatik mukoza alanı eksize edildi. Toplam 24 adet yanak dokusu histolojik olarak incelendi.

4.1. Histolojik Bulgular

Histolojik skorlama vazodilatasyon, enflamasyon, hemoraji, ödem, ülserasyon ve abse gibi patolojik değişiklikler dikkate alınarak yapılmıştır (24). Histolojik olarak preoperatif, postoperatif ve kontrol gruplarındaki ratlarda farklı şiddetlerde OM varlığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Dokuların histopatolojik skorları.

Skorlar	1	2	3	4	5
Preoperatif Deney Grubu	0	0	6	0	0
Postoperatif Deney Grubu	0	0	3	2	1
Kontrol Grubu	0	4	2	0	0
Sham Grubu	0	0	0	1	5

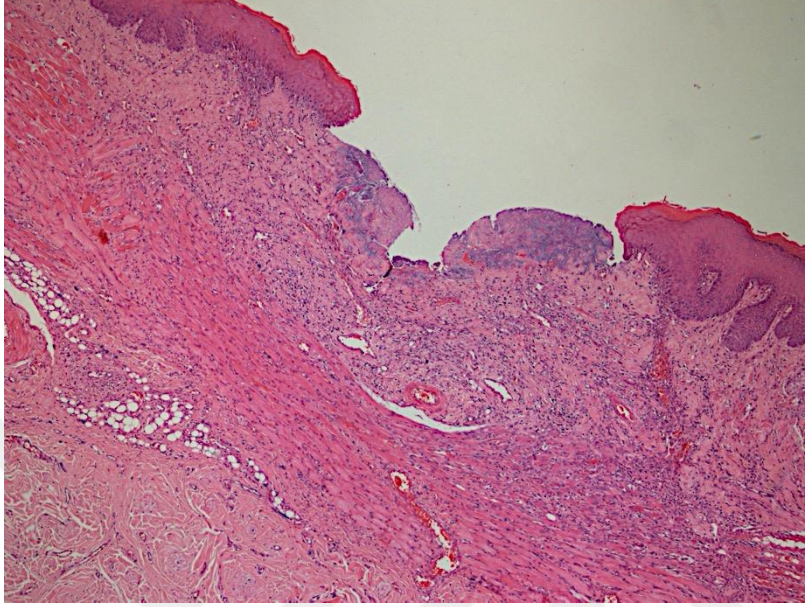
4.1.1. Preoperatif Grubu

Preoperatif deney grubundaki hayvanlara, PS'nin OM oluşumunun önlemedeki etkinliğinin incelenmesi amacıyla ilk beş gün PS ekstresi gavaj yolla verilmiştir. Deney sonunda preoperatif deney grubundaki ratların yanak mukozalarının histolojik incelemesinde (Tablo 10);

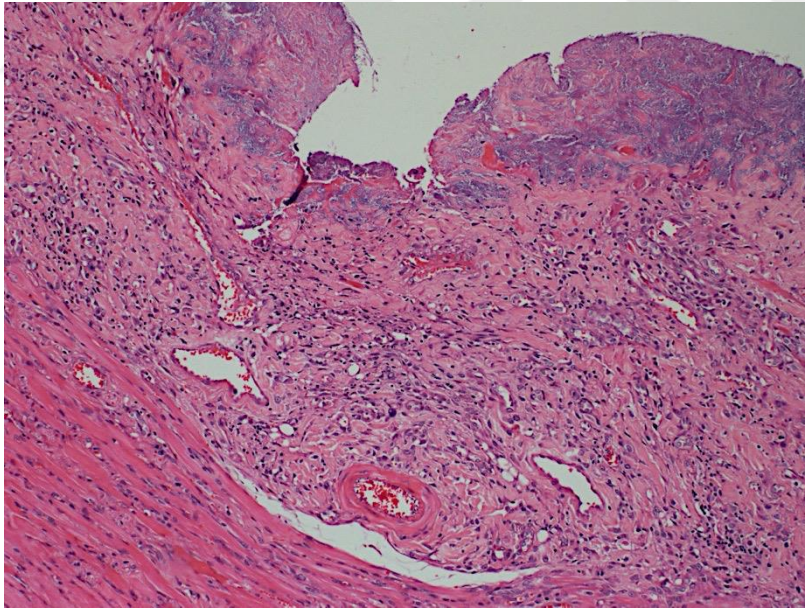
- Kan damarlarında orta derecede vazodilatasyon varlığı (n=6)
- Epitelyal hidropik dejenerasyon (n=6)
- Polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu orta düzeyde hücrel infiltrasyon varlığı (n=6)
- Hemorajik alanların varlığı (n=6)

- Ödem ve ara sıra küçük ülserlerin mevcudiyeti (n=6) saptandı.

Histolojik bulgulara göre preoperatif deney grubundaki hayvanlarda (kontrol grubundakilere göre daha az şiddetli) OM geliştiği saptandı (Şekil 9).



A.)



B.)

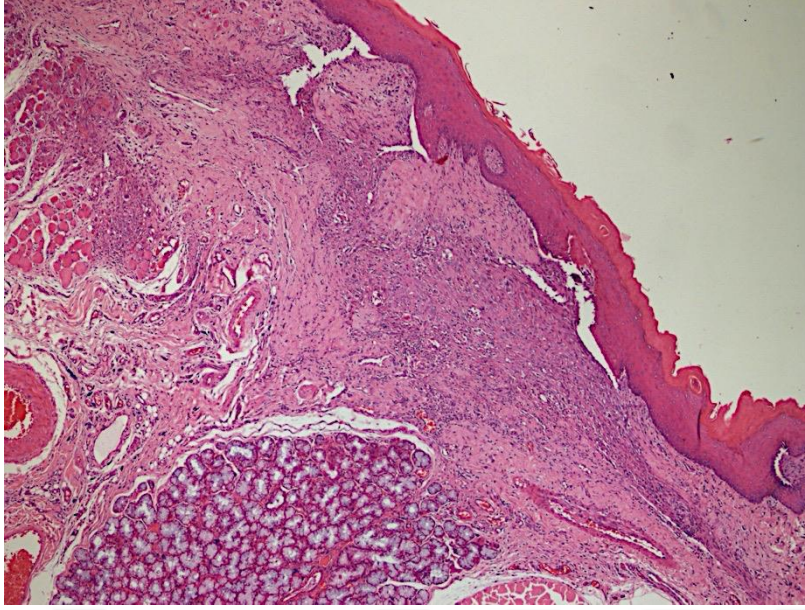
Şekil 9. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preoperatif grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. Mukozada fokal epitelizeasyon kaybı ve nekroz. Subepitelyal alanda lamina propriada konjesyone vasküler yapılar, polimorfonükleer lökosit de içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.

4.1.2. Postoperatif Grubu

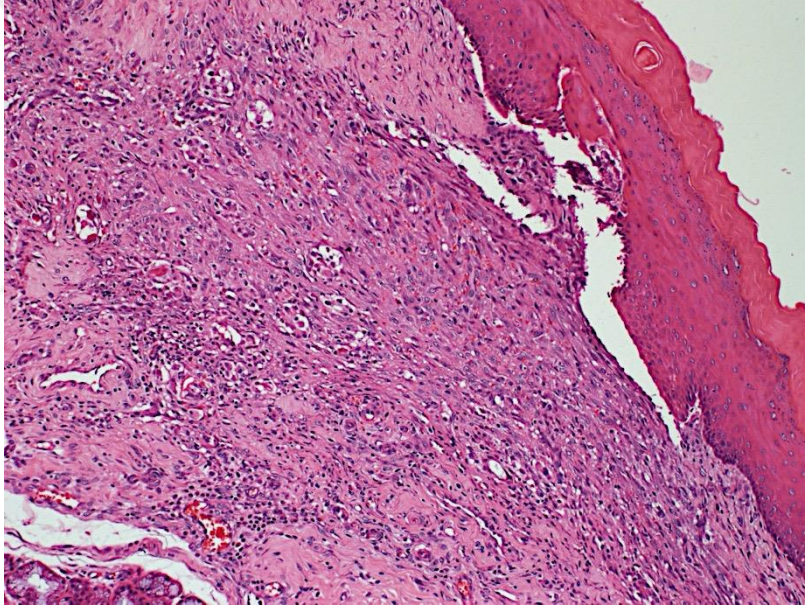
Postoperatif deney grubundaki hayvanlara, PS'nin OM lezyonlarının iyileşmesindeki etkinliğinin incelenmesi amacıyla son beş gün PS ekstresi gavaj yolla verilmiştir. Deney sonunda postoperatif deney grubundaki ratların yanak mukozalarının histolojik incelemesinde (Tablo 10);

- Epitel ve bağ dokuda vazodilatasyon yokluğu (n=1) ile orta (n=3) ve hafif (n=2) derecede vazodilatasyon varlığı
- Polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu orta düzeyde hücresel infiltrasyon (n=3) ile mononükleer lökosit içeren ayrık hücre infiltrasyonu (n=3)
- Epitelyal hidropik dejenerasyon (n=3) ile reepitelizasyon (n=3) alanları
- Kanama, ödem, ülser ve apse yokluğu (n=3) ile ara sıra küçük ülserlerin varlığı (n=3) saptandı.

Histolojik bulgulara göre postoperatif deney grubundaki hayvanlarda (kontrol ve preoperatif deney grubundakilere göre daha az şiddetli) OM geliştiği saptandı. Bu gruptaki hayvanlarda iyileşmenin daha iyi olduğu da histolojik olarak görüldü (Şekil 10).



A.)



B.)

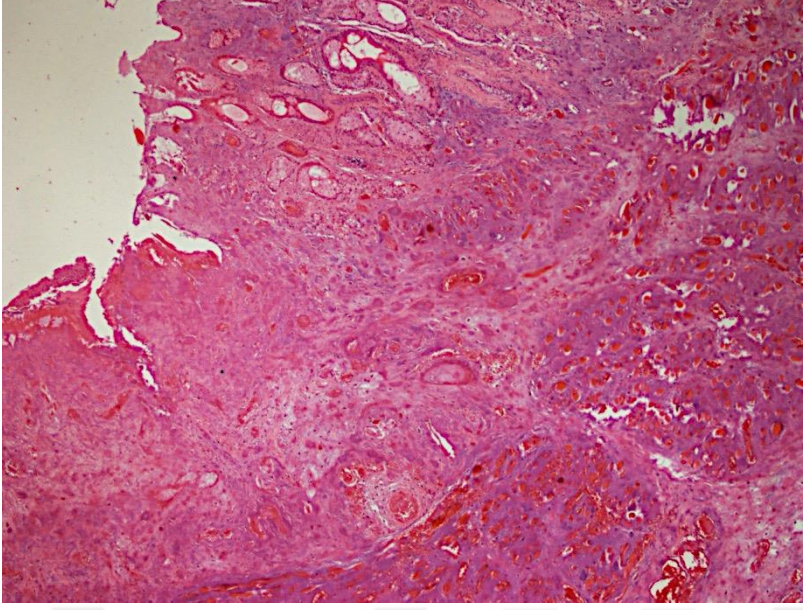
Şekil 10. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış postoperatif grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. Mukozada komplet epitelizasyon, subepitelyal alanda lamina propriada mononükleer infiltrasyon. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.

4.1.3. Kontrol Grubu

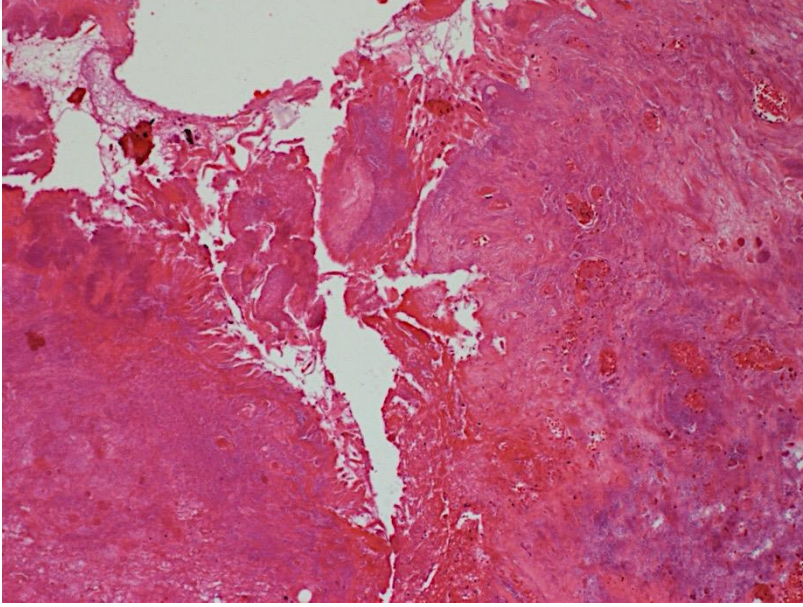
Deney öncesinde kontrol grubundaki hayvanlarda OM oluşması ve kontrol grubundaki hayvanların fizyolojik iyileşmenin minimal olduğu dönemde sakrifikasyonunun yapılması planlanmıştır. Deney sonunda kontrol grubundaki ratların yanak mukozalarının histolojik incelemesinde (Tablo 10);

- Kan damarlarında belirgin (n=4) veya orta derecelerde (n=2) vazodilatasyon varlığı
- Çok (n=4) ve orta (n=2) sayıda polimorfonükleer lökosit içeren belirgin veya orta seviyede hücrel infiltrasyon varlığı
- Bütün rat dokularında belirgin ödem ve hemorajik alanların varlığı
- Nihai ülserasyon (n=4) ve ara sıra küçük ülserlerin (n=2) mevcudiyeti saptandı.

OM'nin beklenildiği üzere kontrol grubundaki hayvanlarda belirgin olarak oluştuğu ve ayrıca 10. günde henüz iyileşmenin tam olmadığı belirlendi (Şekil 11).



A.)



B.)

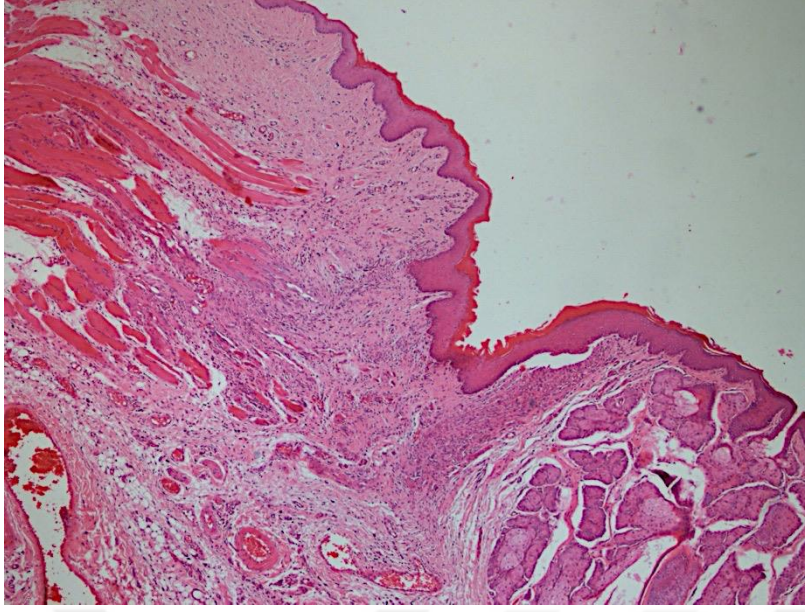
Şekil 11. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kontrol grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. Mukozada ve submukozal mesafede yaygın ülserasyon, nekroz ve konjesyon. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.

4.1.4. Sham Grubu

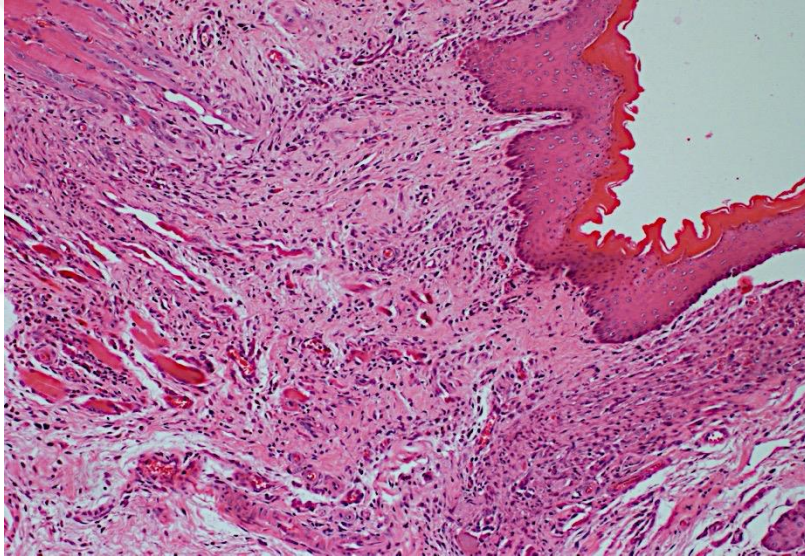
5-FU uygulanmadan sadece travma ile OM gelişemeyeceği öngörülerek sham grubu oluşturuldu. Sham grubundaki hayvanlara 5-FU uygulanmadan yanak mukozalarında çizik şeklinde travma yaratıldı. Deney sonunda sham grubundaki ratların yanak mukozalarının histolojik incelemesinde (Tablo 10);

- Epitel ve bağ dokuda vazodilatasyon yokluğu (n=5) ile hafif veya ayırık vazodilatasyon (n=1)
- Mononükleer lökosit içeren ayırık hücre infiltrasyonu (n=6)
- Kanama, ödem, ülserasyon ve apse durumunun yokluğu (n=6) ile normal epitel dokusu saptanmıştır.

Bu bulguların ışığında sham grubundaki ratlarda OM gelişmediği saptandı (Şekil12).



A.)

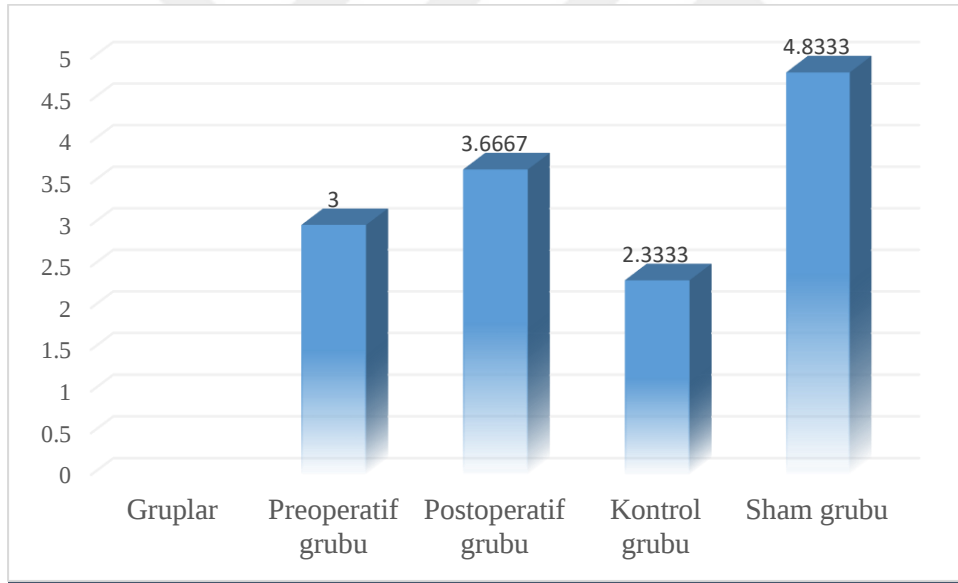


B.)

Şekil 12. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış sham grubundan bir deneğin bukkal mukozasının histolojik görüntüleri. Mukozada komplet epitelizasyon, subepitelyal alanda lamina propriada mononükleer infiltrasyon. A.): H&Ex40, B.) H&Ex100.

Tablo 11. Skorların istatistiksel verileri.

	Preoperatif Deney Grubu	Postoperatif Deney Grubu	Kontrol Grubu	Sham Grubu
n	6	6	6	6
En düşük skor	3	3	2	4
En yüksek skor	3	5	3	5
Ortalama	3.0	3.6667	2.3333	4.8333
Standart sapma	0.000	0.33333	0.21685	0.40825



Şekil 13. Histolojik skorların gruptaki ortalama değerleri.

4.2. Histolojik inceleme sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması

Mann-Whitney U testi sonucuna göre;

- Preoperatif deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ($p=0.019$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.
- Postoperatif deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ($p=0.011$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.
- Preoperatif deney grubu ile postoperatif deney grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0.05$).
- Kontrol grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.
- Preoperatif deney grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.
- Postoperatif deney grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ($p=0.019$) istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.

Tablo 12. Histopatolojik inceleme sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması.

Deney Grupları	P değeri
Preoperatif - Kontrol	0.019*
Postoperatif - Kontrol	0.011*
Preoperatif - Postoperatif	0.058
Kontrol - Sham	0.002*
Preoperatif - Sham	0.001*
Postoperatif - Sham	0.019*

İstatistiksel analizler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

* $p<0.05$

5. TARTIŞMA

OM hafif enflamasyonla başlayan ve ileri zamanlarda çok ağırlı ülsere lezyonların oluşumu ile sonuçlanan bir hastalık sürecidir. Lezyonlar onkolojik tedavilerin toksik etkilerine bağı olarak meydana gelmektedir. OM gelişim sürecinde, birden fazla hücreyel olay yer almaktadır. Bu yüzden kompleks bir patogeneze sahiptir (138). 1998 yılında Sonis OM'yi enflamatuvar, epitelyal, ülseratif ve iyileşme fazı olmak üzere 4 evre halinde açıklamıştır (63). 2009 yılında Sonis OM'yi daha kapsamlı olarak başlangıç, sinyal upregölasyonu, amplifikasyon, ülserasyon ve iyileşme olmak üzere 5 evrede sunmuştur (137). Ancak yine de OM gelişimindeki spesifik hücreyel olaylar tam olarak aydınlatılamamıştır (198).

Onkolojik bir tedavi yöntemi olan kemoterapi oral mukozayı olumsuz etkilemektedir. Bu durum oral epitel ve bağı doku hücrelerinin proliferasyon yeteneklerinin fazla olmasından ve kemoterapi ajanlarına olan duyarlılıklarından dolayıdır. Kemoterapiye bağı olarak ağız mukozasında lokal enflamatuvar olaylar ve bu durumu daha da alevlendiren sistemik immünsupresyon meydana gelir. Ayrıca kemoterapi ile birlikte oral mukoza hücrelerinin rejenerasyon kabiliyeti azalır. Oral mukozada meydana gelen hasarlar sonucunda bütünlük bozulur ve OM meydana gelir (199). Mukozada oluşan hasarlar patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olur. Oral kavitede zararlı organizmaların sayısı artar iken yararlı organizmaların sayısı azalır. Gram pozitif bakterilerin yerini gram negatifler alır (200). Kemoterapiden önce ağızdaki patolojilerin tedavilerinin sağlanması ağız mukozasının bütünlüğünün korunması adına önem arzetmektedir. Ağız sağlığı kötü olan bireylerde oral mukozada bulunan zararlı organizmalar epitel dokunun rejenerasyonuna olumsuz etki etmektedir. Bu yüzden onkoloji hastalarında patojen oral flora, mukozanın bütünlüğünün bozulmasında ve OM gelişiminde bir risk faktörüdür (201,202). Kemoterapi tükürük bezlerinin fonksiyonlarına da olumsuz etki etmektedir. Bunun sonucunda tükürük miktarı azalır ve karakteri bozulur (8,203). S. Hitomi ve ark. (204) yaptıkları çalışmada hiposalivasyonun OM lezyonlarını şiddetlendirdiğini bildirmişlerdir. OM kemoterapinin en sık görülen zayıflatıcı bir yan etkisi olup hastaların hayat kalitesini olumsuz etkileyen ağırlı bir durumdur (199). Bu yüzden literatürde kemoterapiye bağı OM oluşumunu önlemeye veya tedavi etmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır (205–208).

Kemoterapiye bağı mukozal toksisite antineoplastik ilacın türüne, terapi rejimine, tedavi süresine ve doz yoğunluğunun yanı sıra eşzamanlı ilaçlara bağı olarak değişkenlik

gösterebilmektedir. OM gelişme riski, kemoterapi döngülerinin sayısı ve önceki kemoterapiye bağlı mukozit epizodları ile artmaktadır. OM gelişimi ile ilişkili kemoterapötik ajanlar arasında en belirgin stomatoksik etkiyi DNA sentezini etkileyen ilaçlar olan 5-FU, metotreksat ve sitarabin sergiler (16,89).

Mide, pankreas, meme, kolon, rektum gibi kanserlerin tedavisinde kemoterapi ilaçları kullanılmaktadır. Bunların başında sistemik olarak kullanımı FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından onaylanmış yaygın bir kemoterapi ajanı olan 5-FU gelmektedir (209). Ayrıca bu ajan bazal hücre karsinomları, multiple aktinik ve güneş keratozları gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır (210). 5-FU'nun gastrointestinal sistemden emilimi iyi olmadığı için malignitelerin tedavisinde oral kullanımı çok önerilmemektedir. Bu yüzden optimal biyoyararlanımın sağlanabilmesi adına parenteral uygulamalar tercih edilmektedir. İntravenöz uygulama sonrasında 5-FU'nun yarı ömrü yaklaşık 8 ile 20 dakika arasındadır (211).

5-FU kanser tedavisinde tümör hücrelerinin yok edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ancak tedavi ile birlikte bir takım yan etkiler de meydana gelmektedir. 5-FU'nun oral mukoza hücreleri üzerine toksik etkisine ve neden olduğu myelosupresyona bağlı olarak gelişen OM, 5-FU'nun en sık görülen yan etkilerindendir (209,212). 5-FU'nun toksik etkisi hızlı başlar ve şiddeti doza bağlı olarak değişir. 5-FU'ya bağlı apoptozis ilaç uygulamasıyla birlikte ilk 24 saat içerisinde meydana gelir (213). Palappallil ve arkadaşları göğüs karsinomlu hastalarda iki farklı protokolle bir karşılaştırma yapmışlardır. İlk protokolde hastalara sadece siklofosfamid ve doksorubisin, diğer protokolde 5-FU, siklofosfamid ve doksorubisin uygulamışlardır. 5-FU alan grupta %90 oranında OM geliştiği, 5-FU almayan grupta % 4 oranında OM geliştiği görülmüştür (61). Lin ve ark. yapmış oldukları çalışmada (214), 5-FU'nun toksik etkilerinin ilerleyen terapi seanslarında artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastalara aynı kemoterapi protokolünden üç döngü uygulanmıştır. İlk döngüde hastaların sadece % 33.87'sinde, ikinci döngüde % 49.57'sinde, üçüncü döngüde ise % 100 'ünde OM geliştiği bildirilmiştir. İlk döngüdeki tüm lezyonların hafif (derece 1 ve 2), ikinci döngüdeki lezyonların % 12.18'inin (derece 2 ve 3) şiddetli, üçüncü döngüdeki lezyonların ise % 48.38 'inin şiddetli olduğu görülmüştür.

OM'nin tedavisi ile ilgili yeni ve etkin yöntemler arayan bilim insanları OM oluşturmak için deney hayvanlarına kemoterapi veya radyoterapi uygulamışlardır. Literatürde deney hayvanlarına farklı günlerde ve dozlarda radyasyon uygulanarak oluşturulan OM modelleri mevcuttur. Ayrıca farklı günlerde ve dozlarda ilaçlar

kullanılarak kemoterapiye bağı OM modelleri elde edilmiştir. Literatürde hamster, rat, fare ve domuzlarda; metotreksat, siklofosamid, doksorubisin ve 5-FU gibi çeşitli kemoterapi ajanlarının uygulandığı farklı OM modelleri mevcuttur (199). Sonis ve ark.'ının (215) Syrian hamsterlarda kemoterapiye bağı OM oluşturmak için deneyin 0. günü 60-80 mg/kg, 2. günü 40-60 mg/kg i.p. 5-FU enjeksiyonu yapmışlardır. Deneyin 4. günü ise hayvanların yanak mukozalarında mekanik travma oluşturmuşlardır. Protokol sonucunda OM modeli sağlanmıştır. Clarke ve ark. (216) Syrian erkek hamsterlarda kemoterapiye bağı OM oluşturmak için Sonis'in tekniğini modifiye etmişlerdir. Bunların dışında Yoshino ve ark. (217) ve Leita ve ark.'nın (218) da hamsterlar ile ilgili oluşturdukları OM modelleri mevcuttur. Takeuchi ve ark. (219) farelerde OM oluşturmak için deneyin 0. gününde hayvanların yanak mukozalarına 15 mikrolitre %20'lik asetik asit enjekte etmişlerdir. Ardından deneyin 1,3,5. günlerinde 50 mg/kg i.p. 5-FU enjeksiyonu yapmışlardır. Deney sonunda farelerde OM modeli sağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda insan immunitesine benzerlik gösteren ve barındırılması kolay olan erkek Wistar Albino ratlar kullanıldı. Literatürde kemoterapi ile OM oluşturma protokollerinde 5-FU en sık kullanılan kematerapi ajanlarından (199). 5-FU'nun parenteral yolla biyoyararlanımının daha iyi olduğu ve OM protokollerinde sık kullanılan bir ajan olduğu için çalışmamızda bu ajanın kullanımı tercih edildi. Deneyde literatürle uyumlu olarak Bayer ve ark.'ının (28) OM modeli temel alındı. Deneyin 1. günü 100 mg/kg, 3. günü 65 mg/kg i.p. 5-FU enjeksiyonu (kontrol, preoperatif ve postoperatif gruplarına) yapıldı. Daha sonra 3. ve 5. günlerde aynı klinisyen tarafından ratların sağ yanak mukozasındaki 1 cm² alan üzerinde yara (bütün gruplarda) oluşturuldu. Yara 21 gaugelık bir iğne ucu kullanılarak ve ikişer kez çizik atılarak oluşturuldu. Kullanmış olduğumuz OM protokolünün referans alındığı Aras ve ark.'ının (195) çalışmasında lezyonların reepitelizasyonunun 9. günde başlayıp 12. günde tamamlandığı belirtilmiştir. Bu çalışma temel alınarak çalışmamızda sakrifikasyonun 10. günde yapılması planlandı. Sakrifiye edilen ratların sağ yanak mukozalarından yaranın oluşturulduğu kısım histolojik inceleme yapılmak üzere eksizyonla alındı. Literatürde OM ile ilgili yapılan çalışmalarda histopatolojik değerlendirmede çok çeşitli skarlama yöntemleri kullanılmıştır. Bunlardan bazıları sadece epitelizasyon ve kalınlığı değerlendiren (220), bazıları ise enflamasyon şiddetini değerlendiren (221) yöntemlerdir. Diğer skarlama yöntemleri ise hem epitelizasyonu hem de enflamasyon şiddetini beraber değerlendirmektedir (24,222,223). Bizim çalışmamızda daha fazla skor ve ayrıntılı değerlendirme sunduğu için Ribeiro ve ark.'ının (24) histopatolojik skarlama yöntemi kullanılmıştır (Tablo 9).

OM tedavisinde lazer, kriyoterapi, ozon gibi metotlar ile analjezikler, antienflamatuarlar, antibiyotikler, antioksidanlar, vitaminler, kortikosteroidler, aminoasitler, büyüme faktörleri, antifungal ve antiviral gibi birçok ilaç uygulanmaktadır. Ancak OM'nin yönetiminde, profilaktik olarak etkisi kanıtlanmış ajan ve tedavisinde altın standart rejim henüz bulunmamaktadır (109). Bu yüzden OM'nin tedavisinde etkili ve yeni terapötik hedefler üzerine çalışmalar gerekmektedir.

Bitkilerden elde edilen terapötik ajanların optimum doz ve uygun kullanımlarla alternatif tıpta etkinliği bulunmaktadır. Düşük maliyet ve daha az toksik etki gibi avantajları da mevcuttur (224). Bu yüzden birçok tıp alanında tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bakterisidal ilaç veya antiseptik kimyasalların kullanımı ile homeostazı sağlayan yararlı organizmalar zararlı organizmalarla birlikte yok olabilmektedir (225). Bazı bitki ekstrelerinin yapılarında antimikrobiyal etkiyi sağlayan birden fazla bileşen bulunmaktadır. Bu yüzden bu bitki ekstreleri seçici mikrosid özellik gösterebilmektedir. Ayrıca bitki ekstreleri direnç gelişim riski taşımayan, tedavi için umut verici terapötik ajanlardır (226). Bu terapötik ajanların OM lezyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır (227).

Halk arasında Güney Afrika sardunyası olarak bilinen *Pelargonium sidoides* (PS) yerel toplumlar tarafından çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel ilaç olarak ishal, kolit, gastrit, tüberküloz, öksürük, karaciğer hastalıkları, adet şikayetleri ve gonore gibi rahatsızlıklarda kullanılmıştır (29). Yakın geçmişte yapılan klinik çalışmalar bu ajanın viral üst yolunum yolu enfeksiyonlarında, astım ataklarının önlenmesinde ve tedavisinde (228,229), bakteri kaynaklı akut rinosinüzit tedavisinde (230), beta hemolitik streptokok'un etken olduğu akut tonsillofarenjiti olan çocuklarda (231), 6 ile 18 yaş arası akut bronşitin tedavisinde (232) ve sinüzit tedavisinde (233) etkili olduğunu göstermektedir.

PS ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda bu ajanın antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan ve immunomodülatör etkilerinin olduğu görülmüştür (234).

Linda ve ark. PS'nin, virüslerin hemaglutinasyon ve nöraminidaz aktivitesini inhibe ederek enfeksiyon oluşumunu engellediğini bildirmişlerdir (185). Michaelis ve ark.'na (235) göre PS; H. influenza, Koronavirüs, Parainfluenza ve Koksaki gibi solunum virüslerinin çoğalmasını engellemektedir. Ayrıca PS'nin virüs yüzeyinde bulunan hemaglutinin ile hedef hücre yüzeyinin bağlanmasını önlediğini ve enfeksiyonun ilk basamağının buna bağlı olarak engellendiğini bildirmişlerdir (235).

PS'nin yapısında yüksek oranda oksitlenmiş kumarinler, gallik asitli basit fenoller ve yüksek moleköl ağırlıklı proantosiyanidinler bulunmaktadır. Bu bileşenler PS'ye antibakteriyel ve immünomodülatör özellikler sağlamaktadır (236). Kolodziej ve ark. (237) PS'nin Stafilokok aureus üzerinde antibakteriyel etkinliğinin olduğunu ve Mycobacterium tuberkülozis'in büyümesini %96 oranında engellediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada PS'nin nitrik oksit (NO), tümör nekrotizan faktör (TNF) ve interferon gibi sitokinlerin salınımının düzenlenmesinde etkinliğinin olduğunu bildirmişlerdir (237). Thale ve ark. (191) PS'nin, zorunlu hücre içi Leishmania parazit enfeksiyonlarında konak savunma mekanizmalarını aktive etme potansiyelini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda PS'nin makrofajların aktivasyonunu sağladığını ve NO üretimini arttırdığını belirtmişlerdir (191).

Savickiene ve ark.'nın PS'nin periodontal hastalıklar ve periimplantitise neden olan patojen mikroorganizmalar üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında PS'nin periodontal hastalıklarda rol oynayan Porphyromonas gingivalis'e karşı antimikrobiyal etkinliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca PS'nin oral floranın yararlı mikroorganizmalarından Streptokokkus salivarius'un canlılığını koruduğunu belirtmişlerdir (31).

Yapılarında fenolik bileşikler bulunan bitki ekstraları antioksidan etki gösterebilmektedir (238). Fenolik bileşenlere sahip PS'nin antioksidan etkilerininin araştırıldığı bir çalışmanın sonucunda PS'nin antioksidan etkilerinin askorbik asite yakın olduğu, yapısında bulunan kumarin ve fenolik bileşenlerin ayrıca antimikrobiyal etki sağladığı bildirilmiştir (239). Pereira ve ark. (240) PS'nin polifenollere bağlı olarak antikanser ve antioksidan etkilerinden bahsetmişlerdir. PS'nin, yapısında bulunan polifenolik bileşenler ve proantosiyanidinlere bağlı olarak antioksidan, antienflamatuar, antikanser etkileri bulunmaktadır (194,241,242).

PS'nin güvenilirliğine dair yapılan çalışmalarda; PS'nin gastrointestinal sistem, sinir sistemi, iştme ve denge sistemi ile ilgili bir takım hafif yan etkilere neden olduğu (243) ve hafif alerjik cilt reaksiyonlarına neden olabileceği (230) belirtilmiştir. Buna rağmen Bachert ve ark. bu bitkinin güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ekstre olduğunu belirtmişlerdir (230). Bununla beraber PS'nin karaciğerde toksik bir etkisi bulunmamaktadır (244). Sonuç olarak PS'nin yetişkin ve çocuklarda iyi tolere edilen bir bitki ekstresi olduğu belirtilmektedir (183). Theisen ve ark. (185) PS'nin farelerde toksik etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir. Klinik ve hayvan çalışmalarının sonuçlarına göre

PS ile ilgili yan etkilerin nadir görüldüğü ve ciddi olmadığı yönünde bir görüş mevcuttur. Ancak PS'nin güvenliğini belirlemek için daha titiz çalışmalar gerekmektedir.

Reaktif oksijen türleri yara iyileşmesinin normal seyrini bozarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır (134). OM'nin fizyopatolojisinde reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stres ve enflamatuvar olaylar yer almaktadır (138). Çalışmamızda OM tedavisi için antioksidan, antienflamatuvar ve immunomodülatör etkilerinden dolayı PS'nin kullanımı tercih edildi ve pre/postoperatif olarak uygulanan PS'nin OM lezyonlarının iyileşmesindeki etkinliği histolojik olarak değerlendirildi. Literatürde PS'nin OM üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma daha önce yapılmadığı için bu ilacın etkin dozu bilinmemektedir. PS'nin antienflamatuvar ve antioksidan etkileri oksidatif stresin neden olduğu deneysel bir model üzerinde araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda PS'nin ratlarda günlük 60 mg/kg dozda antienflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiği görülmüştür (245). Bu çalışma temel alınarak günlük 60 mg/kg PS gavaj yoluyla uygulanmıştır. Antioksidan ve antienflamatuvar özellikleri olan PS'nin OM üzerindeki etkisinin daha önce araştırılmamış olması çalışmamızın özgün değerini oluşturmaktadır.

OM ile ilgili yapılan çalışmalarda OM için preoperatif veya postoperatif ilaç uygulamaları yapılmıştır (205,207). Bizim çalışmamızda farklı olarak OM için hem preoperatif hem de postoperatif uygulama yaptığımız gruplar oluşturuldu. Böylece PS'nin hem OM gelişimini önlemede hem de OM tedavisindeki etkinliği araştırıldı. Literatürde OM ile ilgili ilaç uygulama yöntemlerinde lokal ya da sistemik uygulamalar tercih edilmiştir (205,208). Çalışmamızda kullandığımız PS ile ilgili daha önce yapılan araştırmalarda çoğunlukla sistemik uygulamalar yapıldığı ve etkili sonuçlar bulunduğu için biz de çalışmamızda PS'yi sistemik olarak gavaj yoluyla uyguladık (245–247).

Çalışmamızda kullanılan histopatolojik skorlama yöntemi sonuçlarına göre preoperatif grubu ile kontrol grubu arasında ($p=0.019$) iyileşme açısından fark bulundu ($p<0.05$) ve preoperatif grubun iyileşmesi kontrol grubuna göre daha iyiydi. Literatürde OM için preoperatif olarak sistemik yolla PS'den farklı terapötik ajan uygulanan çalışmalar bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar göstermektedir. Davarmanesh ve ark.'larının OM için preoperatif *Vaccinium myrtillus* kullanımı ile ilgili çalışmasında preoperatif ilaç kullandırılan grup ile diğer gruplar arasında histopatolojik incelemede iyileşme açısından fark olduğu görülmektedir (207). Aynı şekilde OM için diğer yapılmış olan preoperatif *Oryza sativa* ve *Spondias mombin* kullanılan çalışmalarda da çalışma grupları ile OM kontrol grupları arasında histolojik olarak iyileşme açısından fark olduğu

görülmektedir. Bu çalışmalarda iyileşmenin preoperatif çalışma gruplarındaki deneklerde kontrol gruplarındakilere göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (208,224). Çalışmamızın sonuçlarına göre PS'nin profilaktik uygulama ile OM lezyonları üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz.

Postoperatif deney grubunda OM lezyonları oluştuktan sonra PS gavaj uygulaması yapıldı ve sonuçlar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde kontrol grubu ile arasında ($p=0.011$) anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). Ayrıca iyileşme postoperatif deney grubunda daha olumluydu. Literatürde OM tedavisinde postoperatif sistemik bitkisel terapötik ajan uygulanan çeşitli çalışmalar mevcuttur (248–250). Tanideh ve ark.'larının OM tedavisi için *Hypericum perforatum* uyguladıkları çalışmalarında kontrol grubu ile tedavi grubu arasında histopatolojik iyileşme açısından fark olduğu bulunmuştur (248). Benzer şekilde Koohi-Hosseinabadi ve ark.'ının yapmış oldukları OM tedavisi ile ilgili *Elaeagnus angustifolia* ve *Zizyphus jujuba* ajanlarını kullandıkları iki çalışmada da kontrol grubu ile tedavi grubu arasında histopatolojik inceleme açısından fark olduğu görülmektedir (249,250). Bizim çalışmamızın sonuçları ile literatürdeki diğer postoperatif bitkisel terapötik ajanlarla ilgili çalışma sonuçlarının uyumlu olduğu görülmektedir. PS'nin OM yara iyileşmesindeki etkinliğinin saptanmış olması bitki ekstrelerinin OM tedavisine yönelik olumlu etkilerinin olabileceği hususunda literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre preoperatif deney grubu ile postoperatif deney grubu arasında ($p=0.058$) histopatolojik iyileşme açısından fark bulunamamıştır. Ancak histolojik skor ortalama değerinde postoperatif deney grubunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum PS'nin hem OM gelişiminden önce hem de OM geliştikten sonra sistemik olarak kullanılmasının OM lezyonları üzerinde olumlu sonuçları olduğunu göstermektedir. Literatürde OM lezyonlarında bitkisel terapötik ajanların postoperatif ve preoperatif kullanımlarını karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte bu çalışma bu karşılaştırmayı yapan ilk detaylı çalışma olmuştur.

Çalışmamızda kontrol grubu ve sham grubu arasında ($p=0.002$) histopatolojik incelemede fark olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuç OM oluşturma protokolümüzün doğru ve güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Ayrıca bu sonuç preoperatif ve postoperatif PS uygulaması yaptığımız grupların da OM ile ilişkilendirilebildiğini kesin olarak göstermektedir.

Çalışmamızda preoperatif deney grubu ile sham grubu arasında ($p=0.001$) ve postoperatif deney grubu ile sham grubu arasında ($p=0.019$) histopatolojik iyileşme

açısından fark olduğu bulundu ($p<0.05$). Bununla beraber sham grubundaki iyileşme düzeyi preoperatif ve postoperatif deney gruplarına göre daha yüksekti. Bu durum normal fizyolojik yara iyileşmesinin OM için PS kullanımı ile olan iyileşme düzeyine göre daha iyi olduğunu göstermektedir. Böylece her ne kadar PS'nin OM üzerine iyileştirici etkisi olsa da kemoterapinin iyileşme üzerindeki olumsuz etkilerini tamamen engelleyemediği görülmektedir.

PS'nin sistemik kullanımının OM üzerindeki etkisi değerlendirilmiş olup lokal kullanımda etkisine bakılmamış olması, OM ile ilgili PS kullanımında yapılan ilk çalışma olduğu için bu etkinin optimal dozunun ileri çalışmalarla değişebilecek olması, immunohistokimya, toksikoloji, biyokimya testleri gibi ileri tetkiklerin yapılmamış olması çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır. Bu çalışma PS'nin OM üzerindeki etkisine dair yapılan ilk çalışma olmakla birlikte geliştirilmeye açıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

OM, onkolojik tedavilerin hematolojik olmayan bir komplikasyondur. Çoğunlukla kanser hastalarında görülen OM, hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca OM malnutrisyon ve enfeksiyona neden olarak morbidite ve mortalitelere yol açabilmektedir. OM'nin tedavisinde birçok metot ve ilaç kullanılmaktadır. Ancak yönetiminde, profilaktik olarak etkisi kanıtlanmış ajan ve tedavisinde altın standart rejim henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada yapısında yüksek oranda oksitlenmiş kumarinler, yüksek molekül ağırlıklı proantosiyanidinler, gallik asitli basit fenoller, flavonoidler bulunan ve antienflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal, immünomodülatör etkileri olan *Pelargonium sidoides*'in OM üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Deneyin ilk beş günü gavaj yoluyla PS alan preoperatif deney grubu ile sadece 5-FU enjeksiyonu ile OM protokolü uygulanan kontrol grubu karşılaştırıldığında histopatolojik iyileşme açısından farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu bulgu preoperatif deney grubundaki yara iyileşmesinin kontrol grubuna kıyasla daha olumlu olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre PS'nin profilaktik uygulama ile OM lezyonlarının iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz.
2. 5-FU enjeksiyonu ile OM protokolü uygulanan ve deneyin son beş günü gavaj yoluyla PS tedavisi alan postoperatif deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında histopatolojik iyileşme açısından farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu bulgu postoperatif deney grubundaki yara iyileşmesinin kontrol grubuna kıyasla daha olumlu olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre PS'nin postoperatif uygulama ile OM lezyonlarının iyileşmesinde etkinliğinin olduğunu düşünmekteyiz.
3. Preoperatif ile postoperatif deney grupları karşılaştırıldığında ($p>0.05$) histopatolojik iyileşme açısından farklılık saptanmadı. Bu sonuç PS'nin hem OM gelişiminden önce hem de OM geliştikten sonra sistemik olarak kullanılmasının OM lezyonları üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Ancak postoperatif grubunun histolojik skorlarının preoperatif grubuna göre daha olumlu olduğu görülmektedir. Aynı dozlarda PS'nin değişik günlerde uygulanması ile iyileşmenin farklı seviyelerde olması bu bitki ekstresi ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

4. 5-FU enjeksiyonu ve OM protokolü uygulanan kontrol grubundaki ratlarda histolojik olarak OM bulgularına rastlanıldı. Sham grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında histopatolojik iyileşme açısından farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu bulgular 5-FU'nun OM gelişiminde bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.
5. 5-FU uygulanmadan sadece yanak mukozasında çizik oluşturulan sham grubunda histolojik olarak OM bulgularına rastlanılmadı. Bu bulgular OM'nin sadece travma sonucu oluşan hasarlardan farklı bir patoloji olduğunu göstermektedir.

Öneriler

Onkolojik tedavi gören hastalarda bir yan etki olarak meydana gelen OM'nin önlenmesi ve tedavisi; morbidite ve mortalitelerin en aza indirgenebilmesi adına elzemdir. Önleyici ve destek tedavilerin artması amacıyla daha fazla çalışma ve araştırma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz bulguların ışığında; *Pelargonium sidoides*'in 5-FU'ya bağlı OM üzerinde profilaktik ve postoperatif uygulamalarla yara iyileşmesinde olumlu etkinliğinin olduğunu düşünmekteyiz. *Pelargonium sidoides*'in bu etkinliği ileri araştırmaların yapılmasını hak etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.) Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dental Clinics* 2014; 58(2): 341–349.
- 2.) Abdel Moneim AE, Guerra-Librero A, Florido J, Shen YQ, Fernandez-Gil B, Acuna-Castroviejo D ve ark. Oral mucositis: melatonin gel an effective new treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18(5): 1003.
- 3.) Aghamohamamdi A, Hosseinimehr SJ. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies* 2016; 15(1): 60-68.
- 4.) Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PSDS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo)* 2018; 16(1): 4007.
- 5.) Hong CHL, Napenas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS ve ark. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Supportive Care In Cancer* 2010; 18(8): 1007-1021.
- 6.) Chambers MS, Toth BB, Martin JW, Fleming TJ, Lemon JC. Oral and dental management of the cancer patient: prevention and treatment of complications. *Supportive Care in Cancer* 1995; 3(3): 168-175.
- 7.) Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Supportive Care in Cancer* 2003; 11(4): 207-225.
- 8.) Harrison T, Bigler L, Tucci M, Pratt L, Malamud F, Thigpen JT ve ark. Salivary slgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. *Special Care in Dentistry* 1998; 18(3): 109-112.
- 9.) Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Current Opinion in Oncology* 2015; 27(3): 159-164.
- 10.) Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS ve ark. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(6): 1491-1498.

- 11.) Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(13): 1801-1807.
- 12.) Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992; 69(10): 2469-2477.
- 13.) Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72(5): 1612-1617.
- 14.) Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Frontiers in Oncology* 2017; 7: 89.
- 15.) Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head and Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* 2003; 25(12): 1057-1070.
- 16.) Saadeh CE. Chemotherapy-and radiotherapy-induced oral mucositis: Review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2005; 25(4): 540-554.
- 17.) Rutman RJ, Cantarow A, Paschkis KE. Studies in 2-acetylaminofluorene carcinogenesis: III. The utilization of uracil-2-C14 by preneoplastic rat liver and rat hepatoma. *Cancer Research* 1954; 14(2): 119-123.
- 18.) Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3(5): 330-338.
- 19.) Alvarez P, Marchal JA, Boulaiz H, Carrillo E, Velez C, Rodriguez-Serrano F ve ark. 5-Fluorouracil derivatives: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2012; 22(2): 107-123.
- 20.) Wei Y, Yang P, Cao S, Zhao L. The combination of curcumin and 5-fluorouracil in cancer therapy. *Archives of Pharmacal Research* 2018; 41(1): 1-13.
- 21.) Wang J, Yang ZR, Guo XF, Song J, Zhang JX, Wang J ve ark. Synergistic effects of puerarin combined with 5-fluorouracil on esophageal cancer. *Molecular Medicine Reports* 2014; 10(5): 2535-2541.

- 22.) Kaplan MA, Çil T, Işıkdogan A. 5-Fluorouracil'e bağılı bradikardi: Olgu sunumu. Türk Onkoloji Dergisi 2010; 25(3): 115-118.
- 23.) Silva VCD, Leitao RFDC, Brito GADC, Martins CDS, Freire GE, Aragao KS ve ark. Role of the route of leukotrienes in an experimental model of oral mucositis induced by 5-fluorouracil. Acta Cirurgica Brasileira 2017; 32(9): 712-725.
- 24.) Ribeiro SB, De Araujo AA, Araujo Junior RFD, Brito GADC, Leitao RC, Barbosa MM ve ark. Protective effect of dexamethasone on 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. PLoS One 2017; 12(10): 0186511.
- 25.) Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. The Laryngoscope 2015; 125(9): 2085-2092.
- 26.) Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. Journal of Oral Pathology and Medicine 2015; 44(2): 81-87.
- 27.) De Lima Dantas JB, Martins GB, Lima HR, Carrera MP, De Almeida Reis SR, Medrado AP. Immunopathogenesis of oral mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy: state of art. Brazilian Journal of Medicine and Human Health 2017; 5(2): 63-74.
- 28.) Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. Lasers in Medical Science 2017; 32(3): 673-677.
- 29.) Brendler T, Van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). Journal of Ethnopharmacology 2008; 119(3): 420-433.
- 30.) Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. Phytomedicine 2007; 14(6): 9-17.
- 31.) Savickiene N, Jekabsone A, Raudone L, Abdelgeliel AS, Cochis A, Rimondini L ve ark. Efficacy of proanthocyanidins from Pelargonium sidoides root extract in Reducing P. gingivalis viability while preserving oral commensal S. salivarius. Materials 2018; 11(9): 1499.

- 32.) Drake RL, Richard, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy For Student. Third Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2014, 1087-1120.
- 33.) Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, And Function. 9th Edition. Canada: Elsevier; 2018, 589-661.
- 34.) Avery JK, Chiego DJ. Essentials Of Oral Histology And Embryology: A Clinical Approach. Third Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006, 177-195.
- 35.) Berkovitz BK, Holland GR, Moxham BJ. Oral Anatomy, Histology and Embryology. Fifth Edition. London: Elsevier; 2018, 261-293
- 36.) Pilsl U, Anderhuber F, Rzany B. Anatomy of the cheek: implications for soft tissue augmentation. Dermatologic Surgery 2012; 38(7): 1254-1262.
- 37.) Dobratz EJ, Hilger PA. Cheek defects. Facial Plastic Surgery Clinics of North America 2009; 17(3): 455-467.
- 38.) Fehrenbach MJ, Popowics T. Illustrated Dental Embryology, Histology, And Anatomy. 4th Edition. Washington: Elsevier Health Sciences; 2016, 104-119
- 39.) Tollefson TT, Murakami CS, Kriet JD. Cheek repair. Otolaryngologic Clinics of North America 2001; 34(3): 627-646.
- 40.) Mistretta CM, Kumari A. Tongue and taste organ biology and function: Homeostasis maintained by hedgehog signaling. Annual Review of Physiology 2017; 79: 335-356.
- 41.) Dotiwala AK, Samra NS. Anatomy, Head and Neck, Tongue. StatPearls Publishing 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507782/>. 22 August 2020.
- 42.) Orban B. Histology and physiology of the gingiva. The Journal of the American Dental Association 1952; 44(6): 624-628.
- 43.) Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. Clinics in Dermatology 2017; 35(5): 477-483.
- 44.) Novak N, Haberstock J, Bieber T, Allam JP. The immune privilege of the oral mucosa. Trends in Molecular Medicine 2008; 14(5): 191-198.
- 45.) Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. Clinics in Dermatology 2000; 18(5): 499-511.

- 46.) Cappello F, Rappa F, Canepa F, Carini F, Mazzola M, Tomasello G ve ark. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: A review of the literature and a working hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(20): 5026.
- 47.) Bergmeier LA. Oral mucosa in health and disease: a concise handbook. Springer; 2018, 1-173.
- 48.) Epstein, J. Oral Complications Of Cancer And Its Management. First Edition. New York: Oxford University Press; 2010, 1-150.
- 49.) Melfi RC, Alley KE. Permar's Oral Embryology And Microscopic Anatomy: A Textbook For Students In Dental Hygiene. Tenth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000, 1-255.
- 50.) Langlais RP, Miller CS, Gehrig JS. Color Atlas Of Common Oral Diseases. Fifth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017, 1-16.
- 51.) Bhaskar SN, Kumar GS. Orban's Oral Histology And Embryology. Fourteenth Edition. India (New Delhi): Reed Elsevier; 2015, 194-367
- 52.) Squier CA, Kremer MJ. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2001; 2001(29): 7-15.
- 53.) Baykara O. Current modalities in treatment of cancer. *Balıkesir Health Sciences Journal* 2016; 5(3): 154-165.
- 54.) Ünal Çubukçu N, Çınar S. Kemoterapi alan kanserli hastalarda oral mukozitler önlenbilir mi? *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012; 2(4): 155-163.
- 55.) Sereno M, Brunello A, Chiappori A, Barriuso J, Casado E, Belda C ve ark. Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs. *Clinical and Translational Oncology* 2008; 10(1): 35-46.
- 56.) Metri K, Bhargav H, Chowdhury P, Koka PS. Ayurveda for chemo-radiotherapy induced side effects in cancer patients. *Journal of Stem Cells* 2013; 8(2): 115.
- 57.) A Baudino T. Targeted cancer therapy: the next generation of cancer treatment. *Current Drug Discovery Technologies* 2015; 12(1): 3-20.

- 58.) Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6(5): 423-431.
- 59.) Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroen S ve ark. A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis. *Translational Oncology* 2018; 11(3): 771-778.
- 60.) Nemes J, Jenei A, Marton I. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature. *Orvosi Hetilap* 2018; 159(13): 495-502.
- 61.) Palappallil DS, Nair BLR, Jayakumar KL, Puvathalil RT. Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast. *Indian Journal of Cancer* 2011; 48(1): 68.
- 62.) Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America* 2008; 52(1): 61-77.
- 63.) Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998; 34(1): 39-43.
- 64.) Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Diseases* 2006; 12(3): 229-241.
- 65.) Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist* 1998; 3(6): 446-451.
- 66.) Elad S, Zadik Y, Hewson I, Hovan A, Correa MEP, Logan R ve ark. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridea. *Supportive Care in Cancer* 2010; 18(8): 993-1006.
- 67.) Viet CT, Corby PM, Akinwande A, Schmidt BL. Review of preclinical studies on treatment of mucositis and associated pain. *Journal of Dental Research* 2014; 93(9): 868-875.
- 68.) Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncology* 2010; 46(6): 452-456.

- 69.) Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients experience of oral mucositis. In *Oncology Nursing Forum* 2002; 29(7): 1051-1057.
- 70.) Barakat NJ, Toto PD, Choukas NC. Aging and cell renewal of oral epithelium. *Journal of Periodontology-Periodontics* 1969; 40(10): 599-602.
- 71.) Cheng KKF, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL ve ark. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncology* 2011; 47(3): 153-162.
- 72.) Sonis ST, Lieberman A, Sonis AL. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *The Journal of the American Dental Association* 1978; 97(3): 468-472.
- 73.) McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncology* 1998; 34(6): 484-490.
- 74.) Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *European Journal of Cancer* 2001; 37(16): 2056-2063.
- 75.) Kim JW, Cha Y, Kim SJ, Han SW, Oh DY, Lee SH. Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20(2): 395-403.
- 76.) Çakmak S, Nural N. Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *International Journal of Nursing Practice* 2019; 25(1): 12710.
- 77.) Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Okuno S, Nair S, Barton DL. Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(2): 412-412.
- 78.) Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, Van de Wiele T, Keefe D. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Diseases* 2015; 21(1): 17-30.
- 79.) Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology (Williston Park, NY)* 1991; 5(12): 11.

- 80.) Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 1999; 7(2): 71-74.
- 81.) Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2007; 73(4): 562-568.
- 82.) Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J ve ark. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(9): 1519-1525.
- 83.) Dodd MJ. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. In *Oncology Nursing Forum* 2004; 31(4): 5-11.
- 84.) Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y ve ark. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20(9): 2053-2059.
- 85.) Sonis ST. Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2010; 4(1): 26-30.
- 86.) Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Supportive Care in Cancer* 2004; 12(7): 526-530.
- 87.) Chaveli Lopez B, Gavalda Esteve C, Sarrion Perez MG. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent*. 2011; 3(1): 31-42.
- 88.) Wilberg P, Hjerstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 48(6): 1060-1069.
- 89.) Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*. *J Pain Symptom Manage* 2001; 51(5): 290-315.
- 90.) Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R ve ark. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179(4561): 663-666.

- 91.) Santi DV, McHenry CS, Sommer H. Mechanism of interaction of thymidylate synthetase with 5-fluorodeoxyuridylate. *Biochemistry* 1974; 13(3): 471-481.
- 92.) Houghton JA, Tillman DM, Harwood FG. Ratio of 2'-deoxyadenosine-5'-triphosphate/thymidine-5'-triphosphate influences the commitment of human colon carcinoma cells to thymineless death. *Clinical Cancer Research* 1995; 1(7): 723-730.
- 93.) Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Investigational New Drugs* 2000; 18(4): 299-313.
- 94.) Kanamaru R, Kakuta H, Sato T, Ishioka C, Wakui A. The inhibitory effects of 5-fluorouracil on the metabolism of preribosomal and ribosomal RNA in L-1210 cells in vitro. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1986; 17(1): 43-46.
- 95.) Ghoshal K, Jacob ST. Specific inhibition of pre-ribosomal RNA processing in extracts from the lymphosarcoma cells treated with 5-fluorouracil. *Cancer Research* 1994; 54(3): 632-636.
- 96.) Randerath K, Tseng WC, Harris JS, Lu LJ. Specific effects of 5-fluoropyrimidines and 5-azapyrimidines on modification of the 5 position of pyrimidines, in particular the synthesis of 5-methyluracil and 5-methylcytosine in nucleic acids. In *Modified Nucleosides and Cancer*, Berlin, Heidelberg Springer 1983; 84: 283-297.
- 97.) Miura K, Shima H, Takebe N, Rhie J, Satoh K, Kakugawa Y ve ark. Drug delivery of oral anti-cancer fluoropyrimidine agents. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2017; 14(12): 1355-1366.
- 98.) Chaudhuri NK, Mukherjee KL. Heidelberger C. Studies on fluorinated pyrimidines: VII—the degradative pathway. *Biochemical Pharmacology* 1959; 1(4): 328-341.
- 99.) Grem JL, Yee LK, Venzon DJ, Takimoto CH, Allegra CJ. Inter-and intraindividual variation in dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1997; 40(2): 117-125.
- 100.) Marchal JA, Boulaiz H, Suarez I, Saniger E, Campos J, Carrillo E, Aranega A ve ark. Growth inhibition, G 1-arrest, and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells by novel highly lipophilic 5-fluorouracil derivatives. *Investigational New Drugs* 2004; 22(4): 379-389.

- 101.) Grem JL, Nguyen D, Monahan BP, Kao V, Geoffroy FJ. Sequence-dependent antagonism between fluorouracil and paclitaxel in human breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58(3): 477-486.
- 102.) Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M ve ark. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2004; 100(9): 1995-2025.
- 103.) Nies AT, Magdy T, Schwab M, Zanger UM. Role of ABC transporters in fluoropyrimidine-based chemotherapy response. In *Advances in Cancer Research* 2015; 125: 217-243.
- 104.) Kanduri J, More LA, Godishala A, Asnani A. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity. *Cardiology Clinics* 2019; 37(4): 399-405.
- 105.) Cohen PR. Topical application of 5-fluorouracil 5 percent cream associated with severe neutropenia: discussion of a case and review of systemic reactions after topical treatment with 5-fluorouracil. *Dermatology Online Journal* 2018; 24(4): 10.
- 106.) Miller E. The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *Journal of Surgical Oncology* 1971; 3(3): 309-315.
- 107.) Avallone A, Gennaro ED, Silvestro L, Iaffaioli VR, Budillon A. Targeting thymidylate synthase in colorectal cancer: critical re-evaluation and emerging therapeutic role of raltitrexed. *Expert Opinion on Drug Safety* 2014; 13(1): 113-129.
- 108.) Soares PM, Mota JMS, Gomes AS, Oliveira RB, Assreuy AMS, Brito GAC ve ark. Gastrointestinal dysmotility in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis outlasts inflammatory process resolution. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2008; 63(1): 91-98.
- 109.) Bertolini M, Sobue T, Thompson A, Dongari-Bagtzoglou A. Chemotherapy induces oral mucositis in mice without additional noxious stimuli. *Translational Oncology* 2017; 10(4): 612-620.
- 110.) Lee HR, Yoo N, Kim JH, Sohn KY, Kim HJ, Kim MH ve ark. The therapeutic effect of PLAG against oral mucositis in hamster and mouse model. *Frontiers in Oncology* 2016; 6: 209.

- 111.) Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2009; 63(2): 239-251.
- 112.) Schuetz JD, Wallace HJ, Diasio RB. 5-Fluorouracil incorporation into DNA of CF-1 mouse bone marrow cells as a possible mechanism of toxicity. *Cancer Research* 1984; 44(4): 1358-1363.
- 113.) Houghton JA, Houghton PJ, Wooten RS. Mechanism of induction of gastrointestinal toxicity in the mouse by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine, and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *Cancer Research* 1979; 39(7): 2406-2413.
- 114.) Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines. *Clinical Cancer Research* 2008; 14(1): 8-13.
- 115.) Peters GJ, Noordhuis P, Van Kuilenburg ABP, Schornagel JH, Gall H, Turner SL ve ark. Pharmacokinetics of S-1, an oral formulation of ftorafur, oxonic acid and 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine (molar ratio 1: 0.4: 1) in patients with solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2003; 52(1): 1-12.
- 116.) Koenig H, Patel A. Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity: the role of Krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Archives of Neurology* 1970; 23(2): 155-160.
- 117.) Yamashita K, Yada H, Ariyoshi T. Neurotoxic effects of α -fluoro- β -alanine (FBAL) and fluoroacetic acid (FA) on dogs. *The Journal of Toxicological Sciences* 2004; 29(2): 155-166.
- 118.) Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1980; 30(6): 871-879.
- 119.) Rosmarin D, Palles C, Church D, Domingo E, Jones A, Johnstone E ve ark. Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(10): 1031.
- 120.) Van Kuilenburg ABP, Vreken P, Beex LVAM, Meinsma R, Van Lenthe H, De Abreu RA ve ark. Heterozygosity for a point mutation in an invariant splice donor site of

dihydropyrimidine dehydrogenase and severe 5-fluorouracil related toxicity. *European Journal of Cancer* 1997; 33(13): 2258-2264.

121.) Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-Biological Interactions* 1994; 91(2-3): 133-140.

122.) Thannickal VJ, Fanburg BL. Activation of an H₂O₂-generating NADH oxidase in human lung fibroblasts by transforming growth factor β 1. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270(51): 30334-30338.

123.) Zweier JL, Broderick R, Kuppusamy P, Thompson-Gorman S, Luty GA. Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269(39): 24156-24162.

124.) Pruchniak MP, Arazna M, Demkow U. Biochemistry of oxidative stress. In *Advances in Clinical Science* 2016; 878: 9-19

125.) Betteridge DJ. What is oxidative stress. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2000; 49(2): 3-8.

126.) Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling* 2007; 19(9): 1807-1819.

127.) Deby C, Goutier R. New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. *Biochemical Pharmacology* 1990; 39(3): 399-405.

128.) Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *The FASEB Journal* 1997; 11(2): 118-124.

129.) Cutler RG. Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 621(1): 1-28.

130.) Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews* 2014; 94(2): 329-354.

131.) Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in Physiology* 2016; 7: 507.

- 132.) Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatologic Clinics* 1993; 11(4): 629-640.
- 133.) Kurahashi T, Fujii J. Roles of antioxidative enzymes in wound healing. *Journal of Developmental Biology* 2015; 3(2): 57-70.
- 134.) Gulumian M, Yahaya ES, Steenkamp V. African herbal remedies with antioxidant activity: A potential resource base for wound treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018; 2018: 58
- 135.) Peng YC, Hsu CL, Tung CF, Chou WK, Huang LR, Hung DZ ve ark. Chemiluminescence assay of mucosal reactive oxygen species in gastric cancer, ulcer and antral mucosa. *Hepato-Gastroenterology* 2008; 55(82-83): 770-773.
- 136.) Martin HM, Hancock JT, Salisbury V, Harrison R. Role of xanthine oxidoreductase as an antimicrobial agent. *Infection and Immunity* 2004; 72(9): 4933-4939.
- 137.) Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology* 2009; 45(12): 1015-1020.
- 138.) Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5(9): 3-11.
- 139.) Ribeiro RA, Wanderley CW, Wong DV, Mota JMS, Leite CA, Souza MHL ve ark. Irinotecan-and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2016; 78(5): 881-893.
- 140.) Bian L, Han G, Zhao CW, Garl PJ, Wang XJ. The role of Smad7 in oral mucositis. *Protein and Cell* 2015; 6(3): 160-169.
- 141.) Wearing HJ, Sherratt JA. Keratinocyte growth factor signalling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing. *Mathematical Biosciences* 2000; 165(1): 41-62.
- 142.) Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ ve ark. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21(7): 2075-2083.

- 143.) Larjava H, Koivisto L, Hakkinen L, Heino J. Epithelial integrins with special reference to oral epithelia. *Journal of Dental Research* 2011; 90(12): 1367-1376.
- 144.) Al-Sadi R, Ye D, Said HM, Ma TY. IL-1 β -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by MEKK-1 activation of canonical NF- κ B pathway. *The American Journal of Pathology* 2010; 177(5): 2310-2322.
- 145.) Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Frontiers in Molecular Biosciences* 2015; 2: 19.
- 146.) Lin CR, Amaya F, Barrett L, Wang H, Takada J, Samad TA ve ark. Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006; 319(3): 1096-1103.
- 147.) Al-Dasooqi N, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Stringer AM, Keefe DM. Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the dark agouti rat. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235(10): 1244-1256.
- 148.) Shankavaram UT, Lai WC, Netzel-Arnett S, Mangan PR, Ardans JA, Caterina N ve ark. Monocyte membrane type 1-matrix metalloproteinase prostaglandin-dependent regulation and role in metalloproteinase-2 activation. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(22): 19027-19032.
- 149.) Morales-Rojas T, Viera N, Moron-Medina A, Alvarez CJ, Alvarez A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2012; 22(3): 191-196.
- 150.) Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, White R, Schulsinger A, Hodson DI ve ark. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol* 2006; 4(5): 252-258.
- 151.) Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2(1): 21-32.
- 152.) Sonis S, Haddad R, Posner M, Watkins B, Fey E, Morgan TV ve ark. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers. *Oral Oncology* 2007; 43(3): 289-300.

- 153.) Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. In *Seminars in Oncology Nursing* WB Saunders 2004; 20(1): 22-29.
- 154.) Ahmad P, Akhtar U, Chaudhry A, Rashid U, Saif S, Asif JA. Treatment and prevention of oral mucositis: A literature review. *European Journal of General Dentistry* 2019; 8(2): 23.
- 155.) Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE ve ark. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2007; 109(5): 820-831.
- 156.) Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Supportive Care in Cancer* 2006; 14(2): 137-146.
- 157.) Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM ve ark. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120(10): 1453-1461.
- 158.) Lopes LD, Rodrigues AB, Brasil DRM, Moreira MMC, Amaral JG, Oliveira PPD. Prevention and treatment of mucositis at an oncology outpatient clinic: A collective construction. *Texto and Contexto-Enfermagem* 2016; 25(1): 2060014.
- 159.) Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *Journal of Hospital Infection* 2003; 53(4): 283-291.
- 160.) Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1993; 76(4): 441-448.
- 161.) Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nursing* 2003; 26(6): 476-484.
- 162.) Leveque FG, Parzuchowski JB, Farinacci GC, Redding SW, Rodu B, Johnson JT ve ark. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from

painful oral ulcers associated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10(12): 1963-1968.

163.) Sarvizadeh M, Hemati S, Meidani M, Ashouri M, Roayaei M, Shahsanai A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Advanced Biomedical Research* 2015; 4:44

164.) Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. *Contemporary Clinical Dentistry* 2011; 2(1): 8.

165.) Epstein JB, Silverman Jr S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN ve ark. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 92(4): 875-885.

166.) Sonis ST, Watkins B, Fey E, Yuschak M, Parenti D. Mechanism of action of benzydamine in the treatment of oral mucositis. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(16): 8040-8040.

167.) Spijkervet FK, Van Saene HK, Van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM ve ark. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 1991; 46(3): 167-173.

168.) Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplantation* 1988; 3(5): 483-493.

169.) Degregorio MW, Lee WM, Ries CA. Candida infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 1982; 50(12): 2780-2784.

170.) Alvarino-Martin C, Sarrion-Perez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Journal of clinical and experimental dentistry* 2014; 6(1): 74.

- 171.) Peterson DE, Öhrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C ve ark. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21(1): 327-332.
- 172.) Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109(2): 322-331.
- 173.) Keefe DM, Sonis ST, Bowen JM. Emerging drugs for chemotherapy-induced mucositis. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2008; 13(3): 511-522.
- 174.) Biswal BM. Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. *The Malaysian Journal of Medical Sciences* 2008; 15(3): 4.
- 175.) Koukourakis MI. Amifostine in clinical oncology: current use and future applications. *Anti-cancer Drugs* 2002; 13(3): 181-209.
- 176.) Praetorius NP, Mandal TK. Alternate delivery route for amifostine as a radio-/chemo-protecting agent. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2008; 60(7): 809-815.
- 177.) Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG ve ark. NCCN task force report: prevention and management of mucositis in cancer care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2008; 6(1): 1.
- 178.) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T ve ark. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(25): 2590-2598.
- 179.) Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19(8): 1069-1077.
- 180.) Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJJ, Migliorati CA ve ark. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 2007; 15(10): 1145-1154.

- 181.) Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B ve ark. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21(1): 333-341.
- 182.) Kolodziej H. Aqueous ethanolic extract of the roots of *Pelargonium sidoides*-new scientific evidence for an old anti-infective phytopharmaceutical. *Planta Medica* 2008; 74(6): 661.
- 183.) Moyo M, Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *Journal of Ethnopharmacology* 2014; 152(2): 243-255.
- 184.) Seidel V, Taylor PW. In vitro activity of extracts and constituents of *Pelargonium* against rapidly growing mycobacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 23(6): 613-619.
- 185.) Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research* 2012; 94(2): 147-156.
- 186.) Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytotherapy Research* 2001; 15(2): 122-126.
- 187.) Colling J, Groenewald JH, Makunga NP. Genetic alterations for increased coumarin production lead to metabolic changes in the medicinally important *Pelargonium sidoides* DC (Geraniaceae). *Metabolic Engineering* 2010; 12(6): 561-572.
- 188.) Beil W, Kilian P. EPs® 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells. *Phytomedicine* 2007; 14: 5-8.
- 189.) Janecki A, Conrad A, Engels I, Frank U, Kolodziej H. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEP-2 epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology* 2011; 133(1): 147-152.
- 190.) Conrad A, Hansmann C, Engels I, Daschner FD, Frank U. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in vitro. *Phytomedicine* 2007; 14(1): 46-51.

- 191.) Thale C, Kiderlen A, Kolodziej H. Anti-infective mode of action of EPs (R) 7630 at the molecular level. *Planta Medica* 2008; 74(6): 675.
- 192.) Koch E, Wohn C. Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 stimulates release of antimicrobial peptides from neutrophil granulocytes in human whole blood. *Planta Medica* 2007; 73(9): 72.
- 193.) Pereira A, Bester M, Soundy P, Apostolides Z. Anti-proliferative properties of commercial Pelargonium sidoides tincture, with cell-cycle G0/G1 arrest and apoptosis in Jurkat leukaemia cells. *Pharmaceutical Biology* 2016; 54(9): 1831-1840.
- 194.) Jekabsone A, Sile I, Cochis A, Makrecka-Kuka M, Laucaityte G, Makarova E ve ark. Investigation of antibacterial and antiinflammatory activities of proanthocyanidins from pelargonium sidoides DC root extract. *Nutrients* 2019; 11(11): 2829.
- 195.) Aras MH, Sezer U, Erkilic S, Demir T, Dagli SN. Effect of dietary boron on 5-fluorouracil induced oral mucositis in rats. *European Journal of Dentistry* 2013; 7(3): 310.
- 196.) da Cruz EDP, Campos L, da Silva Pereira F, Magliano GC, Benites BM, Arana-Chavez VE ve ark. Clinical, biochemical and histological study of the effect of antimicrobial photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2015; 12(2): 298-309.
- 197.) França CM, França CM, Nunez SC, Prates RA, Noborikawa E, Faria MR ve ark. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology* 2009; 94(1): 25-31.
- 198.) Münstedt K, Mannle H. Using bee products for the prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer treatment. *Molecules* 2019; 24(17): 3023.
- 199.) Sangild PT, Shen RL, Pontoppidan P, Rathe M. Animal models of chemotherapy-induced mucositis: translational relevance and challenges. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2018; 314(2): 231-246.
- 200.) Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, Kerr AR, Li Y, Ramalho L ve ark. Host-microbiome cross-talk in oral mucositis. *Journal of Dental Research* 2016; 95(7): 725-733.

- 201.) Gupta N, Quah SY, Yeo JF, Ferreira J, Tan KS, Hong CHL. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis in vivo. *Archives of Oral Biology* 2019; 101: 51-56.
- 202.) Vanlancker E, Vanhoecke B, Sieprath T, Bourgeois J, Beterams A, De Moerloose B ve ark. Oral microbiota reduce wound healing capacity of epithelial monolayers, irrespective of the presence of 5-fluorouracil. *Experimental Biology and Medicine* 2018; 243(4): 350-360.
- 203.) Bomfin LE, Braga CM, Oliveira TA, Martins CS, Foschetti DA, Santos AA ve ark. 5-Fluorouracil induces inflammation and oxidative stress in the major salivary glands affecting salivary flow and saliva composition. *Biochemical Pharmacology* 2017; 145: 34-45.
- 204.) Hitomi S, Ujihara I, Sago-Ito M, Nodai T, Shikayama T, Inenaga K ve ark. Hyposalivation due to chemotherapy exacerbates oral ulcerative mucositis and delays its healing. *Archives of Oral Biology* 2019; 105: 20-26.
- 205.) Tanideh N, Tavakoli P, Saghiri MA, Garcia-Godoy F, Amanat D, Tadbir AA ve ark. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical *Calendula officinalis*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2013; 115(3): 332-338.
- 206.) Pavesi VC, Lopez TC, Martins MA, Sant'Ana Filho M, Bussadori SK, Fernandes KP ve ark. Healing action of topical chamomile on 5-fluorouracil induced oral mucositis in hamster. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19(5): 639-646.
- 207.) Davarmanesh M, Miri R, Haghnegahdar S, Tadbir AA, Tanideh N, Saghiri MA ve ark. Protective effect of bilberry extract as a pretreatment on induced oral mucositis in hamsters. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2013; 116(6): 702-708.
- 208.) Tancharoen S, Shakya P, Narkpinit S, Dararat P, Kikuchi K. Anthocyanins extracted from *Oryza sativa* L. prevent fluorouracil-induced nuclear factor- κ B activation in oral mucositis: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19(10): 2981.
- 209.) Casale J, Crane JS. Fluorouracil. *StatPearls* 2020 [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549808/> . 28 Mart 2020.

- 210.) Prince GT, Cameron MC, Fathi R, Alkousakis T. Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease. *International Journal of Dermatology* 2018; 57(10): 1259-1264.
- 211.) Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 16(4): 215-237.
- 212.) Yoshida K, Yoshioka M, Okamura H, Moriyama S, Kawazoe K, Grenier D ve ark. Preventive effect of Daiokanzoto (TJ-84) on 5-fluorouracil-induced human gingival cell death through the inhibition of reactive oxygen species production. *PLoS One* 2014; 9(11): 112689.
- 213.) Hamouda N, Sano T, Oikawa Y, Ozaki T, Shimakawa M, Matsumoto K ve ark. Apoptosis, dysbiosis and expression of inflammatory cytokines are sequential events in the development of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2017; 121(3): 159-168.
- 214.) Lin HX, Hua YJ, Chen QY, Luo DH, Sun R, Qiu F ve ark. Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer* 2013; 32(9): 502.
- 215.) Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JPO, Muska AD, Bruskin AM, Rose A ve ark. Transforming growth factor- β 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncology* 1997; 33(1): 47-54.
- 216.) Clarke J, Butler R, Howarth G, Read L, Regester G. Exposure of oral mucosa to bioactive milk factors reduces severity of chemotherapy-induced mucositis in the hamster. *Oral Oncology* 2002; 38(5): 478-485.
- 217.) Yoshino F, Yoshida A, Nakajima A, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Lee MCI. Alteration of the redox state with reactive oxygen species for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *PLoS One* 2013; 8(12): 82834.
- 218.) Leita RFC, Ribeiro RA, Bellaguarda EAL, Macedo FDB, Silva LR, Oria RB ve ark. Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2007; 59(5): 603-612.

- 219.) Takeuchi I, Kamiki Y, Makino K. Therapeutic efficacy of rebamipide-loaded PLGA nanoparticles coated with chitosan in a mouse model for oral mucositis induced by cancer chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2018; 167: 468-473.
- 220.) Sinha UK, Gallagher LA. Effects of steel scalpel, ultrasonic scalpel, CO2 laser, and monopolar and bipolar electrosurgery on wound healing in guinea pig oral mucosa. *The Laryngoscope* 2003; 113(2): 228-236.
- 221.) Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. Clinical-pathological study of the healing of wounds provoked on the dorso-lingual mucosa in 186 albino rats. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 136(1): 119-124.
- 222.) Cuba LDF, Salum FG, Guimaraes FS, Cherubini K, Borghetti RL, de Figueiredo MAZ. Cannabidiol on 5-FU-induced oral mucositis in mice. *Oral Diseases* 2020; 26(7): 1483-1493.
- 223.) Lima V, Brito GAC, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcao BAA, Augusto RF ve ark. Effects of the tumour necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *European journal of oral sciences* 2005; 113(3): 210-217.
- 224.) Gomes MS, Lins RDAU, Langassner SMZ, da Silveira EJD, de Carvalho TG, de Sousa Lopes MLD ve ark. Anti-inflammatory and antioxidant activity of hydroethanolic extract of *Spondias mombin* leaf in an oral mucositis experimental model. *Archives of Oral Biology* 2020; 111: 104664.
- 225.) Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA and Cell Biology* 2009; 28(8): 405-411.
- 226.) Taylor PW. Alternative natural sources for a new generation of antibacterial agents. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013; 42(3): 195-201.
- 227.) Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, Ghasemi A, Azadbakht M, Asgharpour A ve ark. The effectiveness of *Zataria* extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clinical Oral Investigations* 2018; 22(6): 2263-2272.

- 228.) Tahan F, Yaman M. Can the Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children. *Phytomedicine* 2013; 20(2): 148-150.
- 229.) Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore* 2007; 3(6): 573-584.
- 230.) Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2009; 47(1): 51.
- 231.) Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2003; 9(5): 68-79.
- 232.) Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. *Acta Paediatrica* 2010; 99(4): 537-543.
- 233.) Schapowal A, Heger M. EPs® 7630 Lösung (Umckaloabo®) bei Sinusitis. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2007; 28(2): 58-65.
- 234.) Germer S, Hauer H, Erdelmeier C, Schoetz K. A detailed view on the constituents of EPs® 7630. *Planta Medica* 2007; 73(09): 667-674.
- 235.) Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr J. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011; 18(5): 384-386.
- 236.) Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme. *Planta Medica* 1997; 63(06): 508-510.
- 237.) Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of Pelargonium sidoides and their constituents. *Phytomedicine* 2003; 10(4): 18-24.
- 238.) Braca A, Politi M, Sanogo R, Sanou H, Morelli I, Pizza C ve ark. Chemical composition and antioxidant activity of phenolic compounds from wild and cultivated

Sclerocarya birrea (Anacardiaceae) leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51(23): 6689-6695.

239.) Moyo M, Aremu AO, Gruz J, Subrtova M, Szücova, L, Dolezal K ve ark. Conservation strategy for *Pelargonium sidoides* DC: phenolic profile and pharmacological activity of acclimatized plants derived from tissue culture. *Journal of Ethnopharmacology* 2013; 149(2): 557-561.

240.) Pereira A, Bester M, Soundy P, Apostolides Z. Activity-guided isolation and identification of the major antioxidant and anticancer compounds from a commercial *Pelargonium sidoides* tincture. *Medicinal Chemistry Research* 2015; 24(11): 3838-3852.

241.) Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2009; 2(5): 270-278.

242.) Yadav M, Jain S, Bhardwaj A, Nagpal R, Puniya M, Tomar R ve ark. Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: an update. *Journal of Medicinal Food* 2009; 12(3): 473-484.

243.) Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10(4): 7-17.

244.) Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Spontaneous reports of primarily suspected herbal hepatotoxicity by *Pelargonium sidoides*: was causality adequately ascertained. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012; 63(1): 1-9.

245.) Bao Y, Gao Y, Koch E, Pan X, Jin Y, Cui X. Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. *Phytomedicine* 2015; 22(4): 504-509.

246.) Koch E, Biber A. Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs® 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* 2007; 14: 40-45.

247.) Nöldner M, Schötz K. Inhibition of lipopolysaccharid-induced sickness behavior by a dry extract from the roots of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in mice. *Phytomedicine* 2007; 14: 27-31.

- 248.) Tanideh N, Namazi F, Tadbir AA, Ebrahimi H, Koohi-Hosseiniabadi O. Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of *Hypericum perforatum* extract on induced oral mucositis in golden hamsters. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014; 43(10): 1286-1292.
- 249.) Koohi-Hosseiniabadi O, Andisheh-Tadbir A, Bahadori P, Sepehrimanesh M, Mardani M, Tanideh N. Comparison of the therapeutic effects of the dietary and topical forms of *Zizyphus jujuba* extract on oral mucositis induced by 5-fluorouracil: a golden hamster model. *Journal of clinical and experimental dentistry* 2015; 7(2): e304.
- 250.) Koohi-Hosseiniabadi O, Ranjbar Z, Sepehrimanesh M, AndisheTadbir A, Poorbaghi SL, BahraniFard H ve ark. Biochemical, hematological, and pathological related healing effects of *Elaeagnus angustifolia* hydroalcoholic extract in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in male golden hamster. *Environmental Science and Pollution Research* 2017; 24(31): 24447-24453.

EKLER

EK-1. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

T.C. ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı				
Toplantı Tarihi	Oturum Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
31.01.2019	1	15	2019/018	Dr. Öğr. Üyesi Aydın KESKİNRÜZGAR
“Sıçanlarda 5-Floroürasil ile İndüklenen Deneysel Oral Mukozit Modelinde Pelargonyum Sidoides Terapötik Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı araştırma projenizde 24 Adet Wistar Albino Rat kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın “Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” yönünden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. 1. Prof. Dr. Seyithan Tayşi 2. Prof. Dr. Dilek Aynur Cankal 3. Dr. Öğr. Üyesi, Zehra Bozdağ 4. Dt. Mustafa Utkun				
Prof. Dr. Mehmet Reşat ÖZKCAN Başkan				
Dr. Öğr. Üyesi Zümrüt DOĞAN Başkan Yardımcısı		Dr. Öğr. Üyesi Gülru ESEN Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt DOĞUKAN Üye	Katılmadı	Dr. Öğr. Üyesi Ali PARLAR Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut KOPARAL Üye	Katılmadı	Dr. Öğr. Üyesi Aysel ALKAN UÇKUN Üye		
Dr. Öğr. Üyesi Hasan AYDIN Üye		Orhan ÖZTÜRK Şivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	Katılmadı	
Dr. Öğr. Üyesi Sebile AZIRAK Üye		Veda EYGI Sivil Üye		

