



BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**DÜŞÜK DOZ LAZER TEDAVİSİNİN VE FOTODİNAMİK TEDAVİNİN ORAL
MUKOZİT ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Suzan BAYER ALINCA

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

İstanbul 2017



BEZMIALEM VAKIF UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

**COMPARİSON OF THE EFFICACY OF LOW LEVEL LASER THERAPY AND
PHOTODYNAMİC THERAPY ON ORAL MUCOSİTİS İN RATS**

SPECIALIST THESIS

Suzan BAYER ALINCA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

SUPERVISOR

Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

İstanbul 2017



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**DÜŞÜK DOZ LAZER TEDAVİSİNİN VE FOTODİNAMİK TEDAVİNİN ORAL
MUKOZİT ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Suzan BAYER ALINCA
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje no: 9.2015/13)

İstanbul 2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Program seviyesi : Uzmanlık
Anabilim Dalı : Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez sahibi : Suzan BAYER ALINCA
Tez başlığı : Düşük doz lazer tedavisinin ve fotodinamik tedavinin oral mukozit üzerine etkilerinin karşılaştırılması

		İmza
Danışman	Prof. Dr. Nergiz YILMAZ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Eğitim sorumlusu	Prof. Dr. Alper ALKAN Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Üye	Doç. Dr. Sabri Cemil İŞLER İstanbul Üniversitesi
Yedek jüri üyeleri		
Üye	Doç. Dr. Mustafa TUNALI Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Üye	Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN İstanbul Üniversitesi

Bu tez, Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Alper ALKAN

Tarih :

Onay :

DEKAN
Prof. Dr. Alper ALKAN

Tarih :

Onay :

Beyan Formu

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

İsim ve soy isim

Tarih:

TEŞEKKÜR

Diş Hekimliğinde Uzmanlık tezimin planlama ve deneysel kısmında bana destek olan,

yazım ve düzeltme çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen

Prof. Dr. Nergiz Yılmaz'a,

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarımıza,

asistan arkadaşlarıma,

aileme ve

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına

en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Düşük doz lazer tedavisinin ve fotodinamik tedavinin oral mukozit üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Özeti

Oral mukozit (OM), kemoterapi ve radyoterapi gören hastalarda yeme, içme ve konuşma gibi günlük aktiviteleri kısıtlayacak kadar şiddetli ağrıya sebep olabilen bir durumdur. Ayrıca fırsatçı mikroorganizmalar sebebiyle OM, sistemik enfeksiyonlara ve hospitalizasyona yol açabilir. Şiddetli vakalar kanser tedavisinin başarısını etkileyebilir. Bu sebeple OM, hayat kalitesini ve prognozu etkilemektedir. Düşük doz lazer tedavisi yara iyileşmesini hızlandırabilmektedir. Indosiyanin yeşilinin de düşük doz lazer tedavisinin etkisini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada 24 adet Sprague Dawley cinsi sıçan kontrol, lazer ve lazer + indosiyanin yeşili olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Her hayvana intraperitoneal olarak 5-florourasil enjekte edilmiş ve yanak cebine enjektör ucu ile travma yapılmıştır. OM oluşumundan sonra kontrol grubunda tedavi yapılmamış, lazer grubuna lazer uygulanmış, lazer + indosiyanin yeşili grubuna ise indosiyanin yeşili boyamasından sonra lazer uygulanmıştır. Daha sonra tüm gruplar sakrifiye edilmiş, histolojik ve basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor (TGF- β) ve platelet-derived growth factor - Becaplermin (PDGF-BB) seviyelerine bakılarak iyileşme değerlendirilmiştir. Lazer + indosiyanin yeşili grubu, bFGF ve PDGF-BB açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Ancak TGF- β grubunda tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmadaki limitasyonlara rağmen, indosiyanin yeşili OM tedavisinde düşük dozda lazer tedavisinin etkinliğini arttırmak amacıyla kullanılabilir. Bu konuda daha çok çalışma gereklidir.

Anahtar kelimeler:

Oral mukozit, indosiyanin yeşili, düşük doz lazer uygulaması

ABSTRACT

Comparison of the efficacy of low level laser therapy and photodynamic therapy on oral mucositis in rats

Özet

Oral mucositis (OM) induces severe pain and limits fundamental life behaviors such as eating, drinking and talking for patients receiving chemotherapy or radiotherapy. In addition, through opportunistic microorganisms, OM frequently leads to systemic infection which then leads to prolonged hospitalization. Severe lesions often adversely affect curative effects in cancer cases. Therefore, the control of OM is important for oral health quality of life and prognosis. Low level Laser Therapy (LLLT) may be useful to accelerate wound healing. Indocyanine green can improve LLLT affect. In this study, 24 Sprague Dawley rats were divided into 3 groups as control, laser and laser+indocyanine green groups. All groups received 5-Fluorouracil intraperitoneally and trauma to the mouth pouch with a needle. After the formation of OM in the mouth, the control group had no treatment; the laser group was administered laser, and the photodynamic therapy had LLLT after indocyanine green application. Then all groups were sacrificed and histologic and basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor (TGF- β) and platelet-derived growth factor (PDGF-BB) were evaluated in all groups. LLLT with indocyanine green application was determined to be statistically significantly more effective than only laser application on bFGF and PDGF-BB groups. However, in respect of TGF- β , no statistically significant difference was observed between the groups. In conclusion, within the limitations of this study, indocyanine green can accelerate LLLT effect. However further studies on this subject are required.

Key words:

Oral mucositis, indocyanine green, low level laser therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
RESİMLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Oral Kavite Anatomisi	14
2.1.1 Dişler	14
2.1.2 Dil.....	15
2.1.3 Tükürük bezleri	16
2.1.4 Çiğneme kasları.....	18
2.1.5 Dudaklar	19
2.1.6 Yanak	20
2.1.7 Sert ve yumuşak damak	20
2.1.8 Retromolar trigon.....	21
2.1.9 Ağız tabanı	21
2.2. Oral Kavite Histolojisi	21
2.3. Oral Mukozit Hakkında Genel Bilgiler	22
2.3.1 Oral mukozit tanımı, etyolojisi ve sıklığı.....	22
2.3.2 Oral mukozit patobiyojisi, derece ve sınıflandırması	23
2.3.3 Kemoterapi ya da radyoterapi ile oluşan oral mukozit	32
2.3.4 Oral mukozit morbiditesi	33
2.3.5 Oral mukozitte klinik	35
2.3.6 Risk faktörleri	36

2.4	Oral Mukozitte Profilaksi ve Tedavi	36
2.4.1	Temel oral hijyen	38
2.4.2	Semptom ve ağrı yönetimi	39
2.4.3	Antiinflamatuvar ajanlar	40
2.4.4	Antimikrobiyal ajanlar	40
2.4.5	Düşük dozda lazer tedavisi	41
2.4.6	Fotodinamik tedavi	44
2.4.7	Kriyoterapi	46
2.4.8	İyileşme faktörleri	47
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	52
3.1.	Lazer Tedavisi.....	56
3.2.	Fotodinamik Tedavi	57
3.3.	Total Protein Ekstraktının Hazırlanması Ve Western Analizleri	59
3.4.	Ratların Günlük Ağırlık Ölçümü.....	60
3.5.	Histolojik İnceleme	61
3.6.	İstatiksel Analizler	61
3.6.1	Çalışmanın gücünün hesaplanması	61
3.6.2	İstatistiksel değerlendirme	61
4.	BULGULAR.....	62
4.1.	Western Blot Analizi	62
4.2.	Ratların Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	64
4.3.	Histolojik Değerlendirme.....	66
5.	TARTIŞMA.....	72
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	85
7.	KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C: Santigrad derece

5-FU: 5-Fluorouracil

A: Arteria

Al: Alüminyum

ATP: Adenozin Trifosfat

bFGF: Bazik fibroblast büyüme faktörü

Cm: Santimetre

CO₂: Karbondioksit

COX-2: Siklooksijenaz-2

DNA: Deoksiribonükleik asit

EGF: Epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor)

EMG: Elektromyografi

Er,Cr:YSGG: Erbium,Chromium:Yttrium-Scandiumgallium-Garnet

Er:YAG: Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet

FDA: Food And Drug Administration

FDT: Fotodinamik tedavi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor)

FS: Fotosensitizan

G: Gauge

g: Gram

Gaas: Galyum arsenik

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)

Gy: Gray

HSV: Herpes simplex virüsü

ICG: İndosiyenin yeşili

IFN- γ : İnterferon gama

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor)

IL-1: İnterlökin 1

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IL-2: İnterlökin 2

IL-6: İnterlökin 6

IL: İnterlokın ailesi

ISOO: International Society Of Oral Oncology

J: Joule

kg: Kilogram

KGF-1/Palifermin: Rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü-1

KIS: Kemoterapi ile indüklenen stomatitler

KT: Kemoterapi

LED: Light-emitting diode

LLLT: Düşük doz lazer tedavisi

M: Musculus

MASCC: Multinational Association For Supportive Care In Cancer

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matriks metalloproteinaz

mw: Miliwatt

n: Grup içi denek sayısı

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Nd:YAG: Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet

NF- κ B: Nuclear factor kappa B

nm: Nanometre

NOS: Nitrik oksit sentaz

OM: Oral mukozit

OMAS: Oral mukozit skorlaması (Oral mucositis assessment scale)

P53: Tümör protein 53

PDGF: Trombositlerce salınan büyüme faktörü (platelet-derived growth factor)

PGE2: Prostaglandin

PTA: Polimiksin, tobramisin ve amfoterisin B

RIS: Radyoterapi ile indüklenen stomatitler

ROT: Reaktif oksijen türleri

RT:Radyoterapi

s: Saniye

SOD: Süperoksit dismutaz

TGF-B: Transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor)

TNF-7: Tümör nekrotizan faktör 7

TNF- α : Tümör nekrotizan faktör α

W: Watt

μ g: Mikrogram

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 Ağız değerlendirme rehberi (Oral assessment guide, 1988).....	31
Tablo 2 Ratların günlük ağırlık ölüm değerleri.....	60
Tablo 3 İstatiksel verilerin tablo üzerinde gösterilmesi.....	64
Tablo 4 1., 5., 7. ve 11. günlerdeki ağırlıkların istatiksel verileri.....	65
Tablo 5 Histolojik incelemede inflamasyon, muskuler atrofi, ülserasyon ve granulasyon dokusu gelişiminin skorlanması.....	66
Tablo 6 Yapılan skorlamanın istatiksel verileri.....	68

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Oral mukozit patobiyolojisinin beş evrede (Başlangıç, sinyal upregülasyonu, amplifikasyonu, ülserasyon ve iyileşme) resimde gösterilmesi [29, 30].....	24
Resim 2 Haberci sinyallerin düzenlenmesi, doku hasarı ve apoptozis [29, 30]	26
Resim 3 KT ve RT sonrası meydana gelen olayların özet tablosu	29
Resim 4 Ratlara yapılan intraperitoneal enjeksiyon	53
Resim 5 Yanak cebinin yüzeysel olarak çizilmesi	54
Resim 6 Oluşan mukozitin klinik görüntüsü siyah okla belirtilmiştir	54
Resim 7 Ratların kuyruklarına rakam yazılarak numaralandırması.....	55
Resim 8 a) Kullanılan lazer cihazı b) Uygulama çapının belirlenmesi	56
Resim 9 LLLT uygulanması ; a) OM'in ekarte edilmesi b) Lazerin uygulanması	56
Resim 10 a) İndosiyanın solüsyonunun hazırlanması için gerekli malzemeler b) Periogreen tableti c) Solüsyonun serum ile karıştırılmış hali d) Solüsyonun ışıktan korunması e) Uygulamaya hazır hali	57
Resim 11 ICG uygulanması ve uygulamanın ardından lazer uygulanması a) OM'in ekarte edilmesi b) ICG uygulanması c) Lazer uygulaması.....	58
Resim 12 a) Alınan biyopsi örneğinde mukozit oluşan bölge net olarak görülmektedir b) Biyopsi materyalinin ikiye bölünerek iki farklı analiz yöntemi için hazırlanması	58
Resim 13 Western Blot analiz sonuçları a) kontrol grubu β actin, b) LLLT grubu β actin, c) FDT grubu β actin, d) kontrol grubu TGF- β , e) LLLT grubu TGF- β , f) FDT grubu TGF- β , g) Kontrol grubu PDGF-BB, h) LLLT grubu PDGF-BB, i) FDT grubu, PDGF-BB, j) Kontrol grubu bFGF, k) LLLT grubu bFGF ve l) FDT grubu bFGF	62
Resim 14 İstatiksel analiz sonuçları grafik üzerinde gösterilmektedir a) TGF- β b) PDGF-BB c) bFGF	63
Resim 15 Ağırlık ölçümlerinin a)1., b)5., c)7., ve d)10. günde istatistiksel değerlendirmeleri grafik üzerinde gösterilmektedir	65
Resim 16 İnflamasyonun değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. (*) inflamasyonu simgelemektedir. a) Minimal inflamasyon (Skor 2) H&Ex100 b) orta derecede inflamasyon (Skor 3) H&Ex100 c) Şiddetli inflamasyon (Skor 4) H&Ex20	69
Resim 17 Muskuler atrofinin değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. MA muskuler atrofiyi simgelemektedir. a) Muskuler atrofi negatif (Skor 1) H&Ex100 b) Minimal	

muskuler atrofi (Skor 2) H&Ex 100 c) Orta derece muskuler atrofi (Skor 3) H&Ex200 d) Şiddetli muskuler atrofi (Skor 4) H&Ex 20	69
Resim 18 Ülserasyonun İnflamasyonun değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. Oklar ülserasyonu simgelemektedir. a) Ülserasyon negatif (Skor 1) H&Ex100 b) Minimal ülserasyon (skor 2) H&Ex100 c) Orta derecede ülserasyon (Skor 3) H&Ex20 d) şiddetli ülserasyon (Skor 4) H&Ex200	70
Resim 19 Granulasyon dokusu gelişiminin değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. G granülasyon dokusunu simgelemektedir a) granulasyon dokusu negatif (skor 1) H&Ex100 b) Minimal ülserasyon (skor 2) H&Ex20 c) Orta derecede granulasyon dokusu gelişimi (Skor 3) H&Ex 100 d) şiddetli granulasyon dokusu gelişimi (Skor 4).....	71
Resim 20 Deneysel olarak oluşturulan OM'lerin ışın mikroskobu görüntüsü a) Kontrol grubu b) LLLT grubu c) FDT grubu. Oklar ülserasyonu, (*) inflamasyonu, N nekrozu, G granülasyon dokusu gelişimini, MA muskuler atrofiyi simgelemektedir. a) kontrol grubunda orta derece ülserasyon, şiddetli inflamasyon ve müsküler atrofi, ülserasyon altında nekroz varlığı gösteren örnek . H&E x20 b) LLLT grubunda şiddetli ülserasyon ve inflamasyon, orta derecede granulasyon dokusu ve muskuler atrofi göstren örnek. H&E X20 c) FDT grubunda şiddetli ülserasyon ve inflamasyon, orta derecede granulasyon dokusu ve muskuler atrofi gösteren örnek. H&EX200.....	71

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kemoterapötikler olarak da adlandırılan antineoplastik ajanlar günümüzde kanser uzmanı hekimler gözetiminde kullanılmakta olan preparatlardır [1]. Diş hekimleri bu grup ilaçların ağız ve çevre dokularında gözlenen yan etkileri nedeniyle uzmanların bilgilerine başvurabilmektedir. Oral mukozit (OM) terimi 1980'li yıllarda kemoterapiye (KT) bağlı gelişen oral mukozanın inflamasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır [2]. OM, KT, baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi (RT) ya da kan ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda, oral epitelde hasara bağlı gelişen akut, ağrılı ve doz sınırlanmasına neden olabilen bir durumdur [3, 4].

Farklı çalışmalara göre değişkenlik gösterse de, oral kavite bölgesinde yüksek doz RT gören hastaların tedavi esnasında neredeyse tamamında OM görülebilmektedir [5]. Baş boyun bölgesinden RT gören hastalarda ise bu oran %30-60 arasındadır [2]. Standart kemoterapi alan hastalarda OM tespit edilme sıklığı %40 iken yüksek doz kemoterapi gören hastalarda insidansı %76'lara kadar yükselmektedir [6].

Oral mukozit, hastaların günlük yaşam fonksiyonlarını ve kalitesini doğrudan etkilemektedir. OM'li olgularda, beslenme ve konuşma güçlüğü, kilo kaybı, orofarenkste ağrı ve enfeksiyon görülebilmektedir [7]. Ayrıca OM gelişen nötropenili hastalarda septisemi riski daha yüksektir [8]. Bu lezyonlar şiddetli ağrıya, çiğneme, yutma ve konuşma güçlüğüne yol açması sonucu dehidratasyon, malnütrisyon, tat almada değişiklik, anoreksi, kaşeksi oluşumuna yol açabilirler [9]. Ayrıca oral mukozite bağlı olarak semptomların baskılanması ve beslenme desteği amacıyla hastaların hospitalizasyonu ekonomik olarak sorun oluşturmaktadır. Oluşan OM sebebiyle, total parenteral beslenme, sıvı replasmanı, enfeksiyon profilaksisi veya tedavisine ihtiyaç duyulması, opioid analjezik kullanımının artması vb. nedenlerle hastanede yatma süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına neden olmaktadır [10].

Yapılan araştırmalara rağmen OM profilaksisi ya da tedavisi için etkinliği kabul edilen tek bir ajan bulunmamaktadır [10, 11]. Antimikrobiyal, anestejik, analjezik ya da naturel ajanlar, lazer ve kriyoterapi bu yöntemlerin arasında bulunmaktadırdır. Biyostimülasyon özelliği olan düşük dozda lazer tedavisinin (LLLT) uygulamasının oral mukozit iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [12]. Ancak mukozit tedavisi hakkında literatürde sınırlı çalışma mevcuttur. İndosiyenin yeşili (ICG), medikal alanda tanıda kullanılan, ayrıca 800 nm dalga boyunu absorbe eden, antibakteriyel özelliği olan boyar maddedir [13].

Bu alışmada OM gelişen hastalarda görülen klinik ve ekonomik sorunları azaltabilmek için kullanılan LLLT uygulamasının etkinliğini arttırmak amacıyla kullanılabilen ICG maddesinin, kemoterapötiklerle indüklenen OM'nin iyileşme sürecine etkisinin araştırılarak ortaya konması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Kavite Anatomisi

Oral kavite, *vermillion hattı* ve *isthmus faucium* arasındaki, alttan ağız tabanı, üstten sert damak ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlı anatomik bir boşluktur. Ayrıca oral kavite, dudaklar, bukkal mukozası, retromolar trigon, üst ve alt alveolar arklar, ağız tabanı, sert damak ve dilin 2/3 ön kısmını içine alır [14].

Lateralde ön tonsil plikaları, üstte tonsil üst kutupları seviyesinden geçen hayali çizgi ve altta sulcus terminalis'in oluşturduğu *isthmus faucium*, arkada oral kaviteyi orofarenksten ayırır.

Alveolar arklar ve dişler oral kaviteyi ikiye böler. Dişlerin dışında kalan, dudak-yanak ile diş arasındaki alan *vestibulum oris* (oral kavite girişi), içte kalan kısım ise *cavum oris propria* (esas ağız boşluğu) olarak adlandırılır. Vestibulum oris, medialde diş ve diş etlerini tarafından sınırlandırılan at nalı şeklinde dar bir aralıktır. Vestibulum orisin arkasında yer alan sindirim kanalı bölümü olan *cavitas oris propria* ise anteriorde ve lateralde dişler ve periodonsiyum, altta ağız tabanı, yukarıda sert ve yumuşak damak, posteriorde ise *isthmus faucium* ile sınırlanmıştır. Ağız kapalı iken, bu iki boşluğu birbirine bağlayan bölge *retromolar trigon*'dur.

En temel görevi yeterli bir çiğneme için uygun ortam hazırlamak olan oral kavitenin arteriyel beslenmesi, eksternal karotis arterin dalları aracılığı ile gerçekleşir.

2.1.1 Dişler

Gıdaları öğütmek için gerekli mekaniği sağlarlar. Mine, dentin ve sement yapılarından oluşurlar. 20 adet olan primer dişler, 3 yaş civarında tamamlanır. 32 adet olan kalıcı sekonder dişler, 6 yaş civarında çıkmaya başlar ve 18 yaş civarında tamamlanır. Maksiller alveolüstaki

dişler (özellikle 2. premolar ve 1. molar diş) maksilla ile yakın komşuluktadır. Bazen bu dişlerin kökleri sinüs içine uzanabilir ve bu durumda dental kökenli sinüzitler olabileceği gibi, bu dişlerin çekimi sonrasında oro-antral fistüller de gelişebilir. 5. kafa çifti olan trigeminal sinirin 2. dalı olan maksiller sinirle üst dişlere, 3. dalı olan mandibular sinirle alt dişlere de duysal dallar verir.

Mandibula ve alt dişlerin primer damarsal beslenmesi inferior alveolar arterden sağlanır. Inferior alveolar arter, ven ve sinir mandibula ramusunun medial yüzünde bulunan mandibular foramenlerden mandibulaya girerler. Foramen mentaleden dudağa yayılır.

2.1.2 Dil

Çok katlı yassı epitelle döşeli bir kas ve yumuşak doku kitlesidir. Corpus linguae (dil gövdesi) ve radix linguae (dil kökü) olmak üzere 2 ana bölüme ayrılır. Dilin özel tat duyusu dışında, artikülasyon, çiğneme ve yutma fonksiyonlarında da temel görevi vardır. Dilin oral kaviteye ait olan parçası linea terminalisin önünde kalan 2/3'lük kısımdır. Dil, dört intrinsek (dil içinde başlayıp, içinde sonlanan), dört ekstrinsek (dil dışında başlayıp, dile uzanan) kasdan yapılabılır olup orta hatta median fibröz lingual septumla ikiye ayrılır.

Ekstrinsek kaslar dil dışından köken alırlar ve m.genioglossus, m.hiyoglossus, m.stiloglossus ve m.palatoglossusdan ibarettir. Bunlardan dili öne ve aşağıya çeken m.genioglossus dilin kabarıklığını en fazla sağlayan kastır.

Dilin çift olan intrinsek kasları (superior-inferior, longitudinal, transvers ve vertikal) m.genioglossusa göre yüzeysel yerleşimli olup dilin şeklini verir. Vagusun faringeal dalından inerve olan m.palatoglossus hariç dilin tüm kasları, 12. kafa çifti olan hipoglossal sinirden inerve olur.

Dilin sensöriyel innervasyonunu; 2/3 önde 5. kafa çifti trigeminal sinirin dalı olan nervus lingualis, 1/3 arkada ise 10. kafa çifti nervus vagus sağlar. Tat duyusunu ise, 2/3 önde 7. kafa çifti nervus facialis'in dalı olan korda timpani, 1/3 arkada ise 9. kafa çifti nervus glossofarengus'tan alır.

Dudak hareketlerini sağlayan motor lifler, tüm mimik kaslarında olduğu gibi 7. kafa çifti olan nervus facialis'ten gelir. Ayrıca yumuşak damak hareketini ise, 9. ve 10. kafa çiftlerinin (nervus vagus ve glossofarengus) oluşturduğu, plexus farengeus sağlar.

Dört ventral yüze bakıldığında; ilk olarak dil ucundan ağız tabanına doğru bir mukoza katlantısı "frenulum linguae" görülür. Frenulumun kısa, fibrotik ve kalın olması halk arasında dil bağı diye adlandırılan "ankiloglossi"dir. Frenulum lingua, altta ağız tabanı boyunca yanlara doğru plica sublingualis adlı mukoza katlantıları ile devam eder. Bu iki mukoza katlantısının birleştiği yerdeki tümseğe caruncula sublingualis denir. Burada iki adet ostium görülür. Bunlar submandibüler bezlerin kanallarının (Wharton) açıldığı deliklerdir. Dil ve dil kökünün damarsal beslenmesinin büyük çoğunluğunu lingual arter sağlar. Arter hyoglossus kasının altında yer alır. Mylohiyoid kasın altında ve hyoglossus kasın üzerinde ise hypoglossal sinir ile lingual ven yer alır.

Kanlanmayı a.karotis eksternanın dalı olan a.lingualis sağlar.

Lenfatik direnaja ise dilin bölgelerine göre değişir. Uç kısım öncelikli olarak submental lenf bezlerine; buna karşılık lateral kısım öncelikli olarak seviye I ve II'ye direne olur. Ancak dilin lateral kısmının lenfatik yolları seviye II ve III'ü atlayarak direkt olarak seviye IV lenf bezlerine drene olabileceğini de hatırlatmak önemlidir. Dil kökü ise üst servikal lenfatiklere drene olur.

2.1.3 Tükürük bezleri

Tükürük, major ve minör tükürük bezleri aracılığıyla ağız boşluğuna salgılanan sıvıdır. Major tükürük bezleri parotis, submandibularis ve sublingualis bezleridir. Minor tükürük bezleri ise

buldukları bölgeye göre isim alırlar. Günlük tükürük salgısı 1000 ile 1500 ml arasındadır. Tükürüğün %90'ı parotis ve submandibular bezden, %5'i sublingual bezden ve %5'i de diğer minör bezlerden salgılanır.

Tükürük salgısı yemek yeme ve çiğneme esnasında çoğalmaktadır [14]. Üretilen tükürüğün pH'ı 6,35 ile 6,85 arasındadır. İçeriğinde ise %99,5 su, %0,5 suda erimiş organik ve inorganik maddeler; amonyak, potasyum, karbonat, magnezyum, florür, kalsiyum, hidrojen, sodyum klorür, karbondioksit, oksijen ve azot mevcuttur [14].

Tükürük yapısı ve içerdiği maddelerle önemli görevleri yerine getirir:

- Tükürüğün antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkisi olduğu bilinmektedir.
- Ağız mukozasını ıslak tutar. Mekanik ve kimyasal olarak ağız sağlığında önemli fonksiyon görmektedir. Normalden az yada daha visköz salgılanırsa diş çürüğünün artmasına neden olabilir. Akıcı ve bol kıvamdaki tükürüğün diş çürüğünü azaltıcı etkisi bulunmaktadır.
- Tat duyusunun alınabilmesine yardımcı olur.
- Konuşma fonksiyonunda etkisi bulunmaktadır.
- Kuru ve katı besinleri sulandırarak çiğnemeyi ve yutmayı kolaylaştırır
- İçeriğindeki enzimler ile karbonhidrat sindirimi ağızda başlar.
- Tükürük, vücudun su regülasyonunun sağlanmasında ve ağız kuruması ile susuzluğun hissedilmesine yardımcı olur. Vücudun su ihtiyacı artınca tükürük azalmaktadır [14].

2.1.3.1 Parotis bezi

Ağırlık olarak yaklaşık 25-30 g'dır ve fossa retromandibulariste konumlanmıştır. Parotis stenson kanalı ile üst ikinci molar diş hizasından küçük bir mukozal orifis yükseltisiyle (parotid papilla) bukkal vestibule açılır. Stenson's kanalı 4-5 cm uzunluğunda ve 3 mm çapındadır [15].

2.1.3.2 Submandibular bez

Submandibular loja yerleşmiştir. Sağ ve sol taraf olmak üzere iki adettir. Yaklaşık olarak 7-12 g ağırlığındadır. Bu bezin boşalma kanalına duktus submandibularis veya Wharton kanalı denir. Bu kanal yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Parotis kanalına göre daha incedir [16].

2.1.3.3 Sublingual bez

Major tükürük bezlerinin en küçüğü olup ağırlığı 3-4 g kadardır. Ağız tabanında dil frenulumu ile çene simfizi arasında iki tarafa da otururlar. Bez çok sayıda tükürük bezinin birleşmesinden oluşmuştur. Bu bezlerin her birinin ayrı kanalı bulunmaktadır. Plika sublingualise açılan kanalların sayısı 8-15 arasındadır. Bu kanalların en büyüğü ve en önde bulunanı Bartholini kanalı olarak bilinir. Bu kanal, bezin ön bölümlerinden gelen kanalların birleşmesiyle oluşur ve duktus submandibularis'in yanında ağız boşluğuna açılır [17].

2.1.4 Çiğneme kasları

Mandibulanın enerji gerektiren hareketlerini ve çiğneme fonksiyonunu sağlayan kaslar dört adettir. Musculi masticatorii ismi ile bilinen bu kaslar m.temporalis, m.masseter, m. pterygoideus lateralis ve m. pterygoideus medialis'tir [18].

- M.temporalis: Görevi mandibulanın elevasyonu olup, ön lifleri çeneyi yukarıya, arka lifleri ise geriye çeker.

- M.masseter: Primer olarak mandibulayı yükseltir. Yüzeyel lifleri protrüzyona katkıda bulunurken, derin lifleri artiküler eminense karşı kondili stabilize eder.
- Medial pterygoid: Lifler kasıldığında mandibula yükselir ve dişler temas eder. Aynı zamanda mandibulanın öne hareketini sağlar.
- Lateral pterygoid: İnférieur ve superior olarak iki kısmı vardır. İnférieur lateral pterygoidin tek taraflı kasılması sonucunda mandibulanın karşıt yöne doğru yan hareketi gerçekleşir. Superior lateral pterygoid kas ise diski ve kondili mediale doğru çeker [18].

Kasların motor işlevlerini saptamak için muayene edilirken genelde iki yol izlenir. Birincisi; hastadan muayene eden kişinin gösterdiği dirençlere karşı belli hareketleri yapması istenir. İkincisi; muayene eden kişi, hastanın gösterdiği dirençlere karşı belli hareketleri yaptırmaya çalışır. Kasların çalışmasını muayene etmek için en etkili yöntem Elektromyografi (EMG)'dir. Bu yöntemde kaslara elektrotlar yerleştirilerek yapılan hareketlerin aksiyon potansiyellerindeki değişimler kağıt üzerine kaydedilerek değerlendirilir [19].

Çiğeme kasları, motor sinirlerini trigeminal sinirin mandibular dalından alır.

2.1.5 Dudaklar

Dudaklar, ağız yarığını çevreleyen kas ve zardan yapılmış yumuşak oluşumlardır. Dudaklar dış deriden iç mukozal membranlara geçiş yeri olan vermilyon kenarını taşırlar. Dudakların serbest kenarları kişiden kişiye değişen kalınlık ve büyüklükte olup kırmızı-pembe renklidir. Bu renk, ince ışık geçirebilen epidermis'in altındaki kapiller ağlardan ortaya çıkar. Burada ter ve yağ bezleri ile kıl folikülleri bulunmaz.

Kanlanması, lenfatik damarları ve duysal sinirleri oldukça yoğundur. Fasiyal arter mandibulanın dış yüzünde asendan ramusun yaklaşık 1 cm önünde oral komissüre doğru giderek labiyal arterleri verir. Fasiyal sinirin innerve ettiği orbikularis oris kas yapısı dairesel bir halka oluşturarak ağızın sfinkter benzeri fonksiyon görmesini sağlar. Üst dudağın duysal

innervasyonu infraorbital sinir (5. kafa çifti olan trigeminal sinirin ikinci dalı) den; alt dudağın ise mental sinir (5. kafa çifti olan trigeminal sinirin üçüncü dalı) den sağlanır. Hem alt hem üst dudağın 1/3 dış bölümü lenfatikleri submandibular lenf bezine direne olurken alt dudağın orta hat lezyonları submental lenfatiklere yayılabilir, üst dudak orta 1/3'ü preaurikular, parotis içi lenf bezlerine direne olur.

2.1.6 Yanak

Yanaklar, vestibulum oris'in dış yan bölümlerini oluştururlar. Yanak bölgesinde cilt altında m.massater'in ön kenarı, m.buccinatorius ve bichat yağ dokusu bulunmaktadır..

2.1.7 Sert ve yumuşak damak

Sert damağın 2/3 ön kısmını; her 2 maksiller kemiğin palatinal çıkıntısı, 1/3 arka kısmını ise, palatinal kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Bu yapıların orta birleşmesinde embriyolojik olarak sorun olursa, komple veya inkomple, izole veya dudak yarığı ile birlikte olan damak yarıkları yahut maksiller kistler karşımıza çıkabilir. Bu gelişimsel bozukluğun en basit şekli bifid uvula'dır. Sert damak mukozasının bir diğer önemi ise, alt dudakta olduğu gibi mukoza altında bol miktarda minör tükrük bezinin olmasıdır. Bu nedenle sert damakta bir şişlik, kitle görüldüğünde bunun minör tükrük bezlerinden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Sert damağın kanlanması major palatin ve superior alveolar arterlerden sağlanır. Desenden palatin arterden ayrıldıktan sonra üst ikinci molar diş hizasındaki major palatin forameninden çıkıp anteromediale doğru sert damağın yumuşak dokusunda ilerler. Venöz akım ise pterigoid pleksus yoluyla internal juguler venöz sisteme doğrudur. İnternal maksiller arterden çıkan sfenopalatin arter pterigopalatin fossada terminal dallar olarak superior alveolar arterleri (anterior, medial ve posterior) verir. Maksiller gingiva, alveoller ve dişlerin kanlanmasını sağlar.

2.1.8 Retromolar trigon

Mandibula ramusu ile son molar diş arasında yer alan retromolar trigon'dur. Bu alanın önemi; maksillofasiyal travma veya başka bir nedenle mandibülomaksiller fiksasyon yapılan kişilerde, bu bağlantı ile sulu gıdaların (bir pipet yardımıyla) alınabilmesidir.

2.1.9 Ağız tabanı

Esas olarak U şeklindeki mandibula ile hiyoid kemik arasında gergin bir şekilde diyafram gibi uzanan mylohyoid kas tarafından oluşturulur. Ayrıca genioglossus ve geniohyoideus kasları da burayı desteklemektedir. Dilin ventral yüzünde olduğu gibi ağız tabanının da görülebilmesi için dil ucunun yukarı kaldırılması gereklidir. Bu bölgenin muayenesinde, palpasyon ve özellikle boyundan diğer el desteği ile yapılan bimanuel muayene önem kazanmaktadır [20].

Ağız tabanı bu şekilde içten dışa doğru; mukoza, mukoza altı, kas, cilt altı ve ciltten oluşan, sert desteği olmayan bir bölgedir. Bu nedenle, bu alandaki enfeksiyonlar ve malign neoplastik patolojiler kolaylıkla lokal yayılım gösterebilirler [21].

Ağız tabanının motor innervasyonu, trigeminal sinirin mandibular dalıyla olurken, duyu innervasyonu yine trigeminal sinirle olur [22].

2.2. Oral Kavite Histolojisi

Tüm oral kavite çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Bu nedenle bu bölgeden kaynaklanan malign neoplazmların çoğu, yassı hücreli karsinomdur. Ağız tabanı ve dilin ventral yüzü atrofik ince mukoza ile kaplıdır [22].

2.3. Oral Mukozit Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1 Oral mukozit tanımı, etyolojisi ve sıklığı

Özellikle baş ve boyun bölgesindeki kanserlerin KT ve RT ile tedavi edilmesi ağız bölgesinde toksik yan etkilere sahip olabilmektedir [7, 23, 24]. Bu yan etkilerin en sık görüleni OM'lerdir [23]. OM, kanser tedavisine bağlı sekonder olarak gastrointestinal sindirim kanalında (ağız boşluğunda, faringeal, laryngeal ve özofagal alanlarda vb.) mukozada oluşan atrofi, şişlik, eritem ve ülserasyondur. Hızlı mitotik aktivitesi sebebiyle mukozal hücreler kanser tedavisinin sitotoksik etki alanındadır. Toksisitesi farklı oranlarda ajanlar kullanılsa da mukozada hasar ve ülser rapor edilmektedir. Dış kaynaklı travma ya da mikrobiyal kolonizasyon OM'yi şiddetlendirebilir. Mukozit ve stomatitin farkı, stomatit kelimesi mukozada, periapikal alanda, periodonsiyum gibi oral dokulardaki inflamasyonu kapsamaktadır [25].

Etiyolojisinde, kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların dozu, uygulama sıklığı, mevcut kanserin tipi ve kemik iliğinin baskılanma derecesi yer almaktadır. Radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserleri, yoğun kemoterapi kürleri, kemik iliği transplantasyonu, lösemi, interlökin ve steroid kullanımı, dehidratasyon, malnutrisyon, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, geçmiş OM hikayesi ve stomatotoksik ilaç kullanımı OM oluşumu riskini artırmaktadır. Ülserler ağrılı olup, ağız mukozasının her yerinde görülebilirler. Kemoterapi başladıktan 3-5 gün sonra ortaya çıkarlar ve 7-14. günlerde tepe noktasına ulaşırlar. Enfeksiyon gelişmediği takdirde gerilemeye başlar. Oral mukozit eritem, ülserasyon ve ağrıyla karakterize olsa da nötropenik hastalarda septisemiye sebep olabilmektedir [26].

Scully ve ark. oral mukozitin yüksek riskli hasta grubunun (yüksek dozda KT ya da baş ve boyun bölgesinden RT alan hastalar) %75'inde görüldüğünü bildirmişlerdir. Düşük riskli gruplarda rapor edilmemesinin sebepleri arasında hastaların iyi gözlenmemesi ve hastaların ya da klinisyenlerin optimum kanser tedavisinin kesintisini engellemesinden kaçınması olduğu düşünülmektedir [27].

2.3.2 Oral mukozit patobioloji, derece ve sınıflandırması

KT veya RT ile indüklenmiş oral mukozitler için biyolojik modeller oluşturulmasına rağmen araştırmalar devam etmektedir [25]. Daha önceki araştırmalarda OM'nin, sitotoksik bir tedavi sebebiyle doğrudan epitel hasarın basit bir yansıması olduğu düşünülürken günümüzde bağ dokuyu da etkileyen kompleks bir fenomen olduğu düşünülmektedir [24, 28, 29].

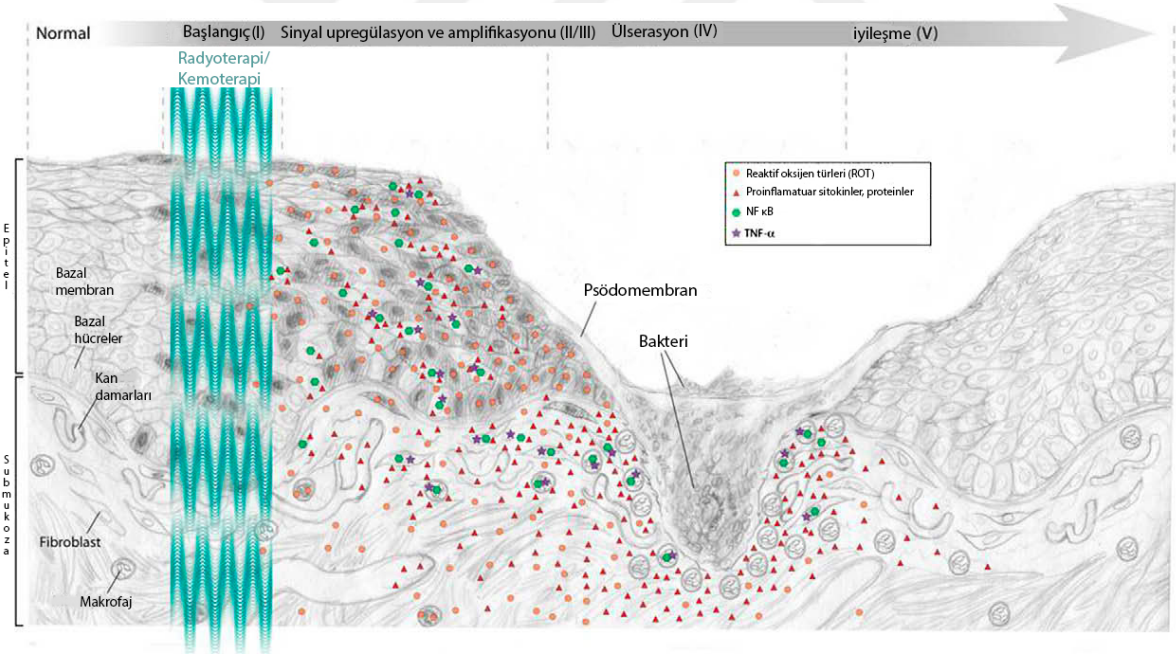
1998 yılında Sonis ve ark. mukozit oluşumu aşamaları için hayvan ve klinik çalışmalarına dayanarak bir hipotez oluşturmuşlardır. Bu modeldeki temel düşünce; sitotoksik tedavinin hızlı bölünen kanser hücrelerini öldürdüğü gibi, epitel gibi hızlı bölünen normal hücreleri de öldürmesine dayanmaktadır. Bu modelin inflamatuvar, epitelyal, ülseratif ve iyileşme olmak üzere dört aşaması vardır. İnflamatuvar fazda salınan sitokinler doku yanıtının artmasını sağlar. RT bazal epitel hücrelerindeki DNA hasarına, KT ise submukozal konnektif dokunun damarları ile bu hücrelere ilaç ulaştığında bazal hücre hasarına yol açar. Böylece mukoza epitelinin bazal hücreleri direkt olarak hasar görür. Epitelyal tabakanın hasar görmesiyle bazal tabakada yeni hücreler yapılmaya başlar. Epitelyal tabakada kayıp ve rejenerasyon dengesi değiştiğinde epitel kalınlığı azalır. Epitelyal incelmeye ve vaskülarizasyonun artması eritem tablosunu oluşturur. Dokuda atrofinin başlamasıyla ve rejenerasyonun engellenmesiyle başlayan tablo fonksiyonel travma sonucu ülserasyona yol açabilmektedir [28]. Günümüzde OM'in direkt oluşmadığı, sadece epiteli ilgilendiren bir olay olmadığı, endotel, ekstraselüler matriks, submukozal hücresel infiltratlar ve bağ dokusu arasındaki ilişki sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Mukoziti açıklayan patobiyolojik model 1998'de Sonis tarafından oluşturulmuş ve 2009'da geliştirilerek OM, patolojik olarak 5 fazda incelenmiştir. Bu model gastoreintestinal mukoza için temel olarak kabul edilen bir modeldir [26, 29].

2.3.2.1 Oral mukozit patobiyoloji evreleri

Oral mukozitin patolojik olarak 5 evresi (Başlangıç, sinyal upregülasyonu, amplifikasyonu, ülserasyon ve iyileşme) resim 1’de gösterilmiştir.

Başlangıç

Başlangıç aşamasında KT veya RT’nin neden olduğu deoksiribonükleik asiti (DNA) içeren veya içermeyen hasar, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu ile sonuçlanır. ROT, doku ve kan damarlarında direkt olarak hücre hasarı oluşturur ve epitel kadar endoteli de etkileyen olaylar zincirini başlatır [11, 29].

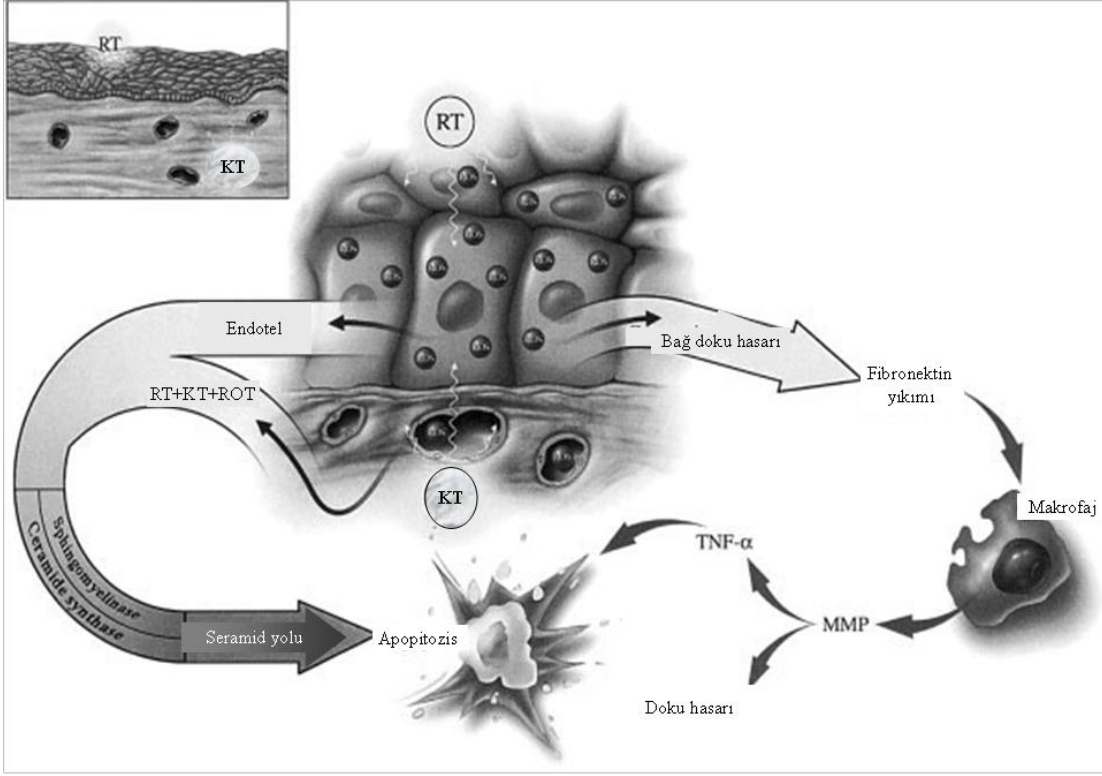


Resim 1 Oral mukozit patobiyolojisinin beş evrede (Başlangıç, sinyal upregülasyonu, amplifikasyonu, ülserasyon ve iyileşme) resimde gösterilmesi [29, 30]

Upregülasyon (Haberci sinyallerin düzenlenmesi):

ROT'ların oluşumundan sonraki olayların bazıları transdüksiyon yollarının, DNA zincir kırıklarının ve lipit peroksidasyon Nuclear Factor kappa B (NF- κ B, tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. Sitoplazma içinde inaktif halde bulunur. Tümör protein 53 (p53, hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Birçok organizmada kanseri baskılamak için çok önemli bir proteindir.) gibi bir çok transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun hızlanmasıdır [31]. NF- κ B mukozit oluşumunda anahtar rol oynayabilecek birçok özelliğe sahiptir [24]. ROT ve NF- κ B tümör nekrotizan faktör α 'nın (TNF- α , doku hasarına ve submukozadaki hücrelerin apoptozisine ve bazal epiteldeki hücrelerin primer hasarına neden olur), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6)'nın ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olanlar dahil bir çok genin yeniden düzenlenmesine yol açar.

KT/RT veya ROT ve TNF- α tarafından haberci (messanger) sinyallerin upregülasyonu (düzenlenmesi) ve oluşumu, seramid sentezini katalizleyen enzimlerde (sfingomyelinaz ve seramid sentaz) aktive edilir. Seramid yolu hem submukoza hem de bazal epitelyal hücrelerin apoptozisi için alternatif bir yol sağlar. İlave olarak, fibronektinin yıkılması, makrofaj aktivasyonu ve takiben matriks metalloproteinaz (MMP) aracılıklı doku hasarı ve ilave TNF- α üretimine yol açar (Resim 2). Ayrıca, siklooksijenaz-2 (COX-2), nitrik oksit sentaz (NOS) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivasyonunu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar, takiben anjiogenezise yol açan diğer genlerde düzenleme oluşur .



Resim 2 Haberci sinyallerin düzenlenmesi, doku hasarı ve apoptozis [29, 30]

Sinyal amplifikasyonu (artırılması):

Bir önceki aşamada bahsi geçen moleküllerin pozitif ya da negatif geri bildirim durumu gözlenebilmektedir ve bu durum lokal doku cevabını değiştirebilmektedir. Örneğin; TNF 'nin NF- κ B' üzerine pozitif geribildirim etkisi mevcuttur ve sfingomyelinaz/seramid, kaspaz, mitojen-activated protein kinaz, COX-2 ve tirozinkinazı da aktive eder. Bu mekanizmaların hiçbiri tek başına ortaya çıkmaz, bazı genler diğerlerinden daha aktif olduğu için birçoğu eş zamanlı olarak bir dizi halinde meydana gelir [29].

Ülserasyon:

Klinik olarak en ağırlı faz ülserasyon fazıdır. Daha önceki evrelerde bahsedilen direkt ve indirekt mekanizmalar, mukoza epitelindeki hücre hasarına ve apoptoza neden olur. OM'ler

genellikle derin olup ölü hücre ve fibrinden oluşan bir psödomembran ile örtülüdür. Bu membran bakterilerin kolonizasyonu için uygun bir ortamdır. Bu bakteriler psödomembran içinde çoğalabilir, penetre olabilir ve sonrasında submukoza damarlarına invaze olarak bakteremiye yol açabilirler. Hayvan çalışmalarında üçyüzün üzerinde ülserasyon ve sağlam epitel arasında biriken mukozal bakteri bildirilmiştir [29].

Ülser yüzeyindeki bakteriler mukozit oluşumunda aktif rol oynamaktadırlar. Hücre duvarı ürünleri (lipopolisakkaritler, lipoteikoik asit, hücre duvarı antijenleri ve α -glukanlar) submukozaya penetre olur. Submukozadaki bakteri hücre duvarı ürünleri makrofajlardan proinflammatuar sitokin üretimi için ve ilave yıkıcı MMP salınımı için çok iyi uyarıcılardır. Ülserasyon fazı süresince, inflammatuar infiltrat en fazladır [29, 30, 32]. Bu faz, hasta için komplikasyon riski taşır. Mukozal bariyerin fonksiyon kaybı hem mevcut mikrofloranın hem de psödomembran içinde çoğalan bakterilerin girişi için bir kapı sağlar. İntestinal lümeden mezenterik lenf nodlarına, dalağa ve karaciğere bakteriyel geçiş özellikle nötropenik hastalarda bakteriyemi ve sepsise yol açabilir [29, 30, 33].

Ülserasyonu önlemek ağrıyı, enfeksiyon riskini, beslenme tüplerinin kullanılmasını, hastanede kalma süresinin uzamasını engeller [29].

İyileşme:

Vakaların büyük çoğunluğunda ülserler kendiliğinden iyileşirler. İyileşme, aktif biyolojik sürecin sonucu olarak submukozanın ekstraselüler matriksinden bir sinyal ile başlar. Epitelyal hücreler açılmış bölgeyi kapatmak için göç eder, mukozanın yeniden yapılması için proliferasyon ve diferansiyasyon oluşur. Çeşitli sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri epitelyal yapılanmaya katkıda bulunur. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır ve tirozin kinaz aktivitesinin bu konuda önemli olduğu vurgulanmıştır [29].

Birçok büyüme faktörü ve sitokinler iyileşme aşamasında anti-inflamatuar olarak yer almaktadır [34]. Bu büyüme faktörleri arasında epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF), fibroblast büyüme faktörü, (fibroblast growth factor, FGF), TNF- α , granüosit

makrofaj koloni uyaran faktör (granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor, IGF) transforming büyüme faktörü (transforming growth factor, TGF- β), interlekin ailesi (IL) ve trombositlerce salınan büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) yer alanlara örnek olarak gösterilebilir [35, 36].

Dokuların gelişimi ve büyümesi, hücrelerin proliferasyonu ile başlamaktadır. Hücrelerin proliferasyonu, gelişimi ve bölünmesi, rejenerasyon ve tamir için gereklidir. Hücrelerin bölünüp çoğalabilmesi için, 4 fazdan oluşan hücre siklusuna girmesi gerekmektedir.

Hücre siklusu; G0 (dinlenme fazı), G1 (1. ara faz), G2 (2. ara faz) ve M (mitoz fazı) fazlarından oluşmaktadır. Hücre bölünmesinin başlayabilmesi için hücrenin G0 fazından G1 fazına geçmesi gerekmektedir. Hücrenin G0 fazından G1 fazına geçmesini sağlayan faktörlere başlatıcı faktörler, hücrenin siklusa girdikten sonra devam ederek sentez fazına geçmesini sağlayan faktörlere ise ilerletici faktörler adı verilmektedir.

Başlatıcı faktörler hücre siklusunun gerçekleşmesi için gereklidir, ancak yeterli değildir ve ilerletici faktörlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Büyüme faktörleri, hücre siklusunun farklı aşamalarındaki etkileri aracılığıyla hücre proliferasyonu sürecinde düzenleyici rol oynamaktadır. Örneğin; büyüme faktörlerinden PDGF ve FGF başlatıcı, IGF ve TGF- β ilerletici faktörler arasında görev yapmaktadır [37].

KT ve RT sonrası meydana gelen oral mukozitin patobiyoloji evreleri şematik olarak resim 3'te gösterilmiştir.

Kemoterapi / Radyoterapi



- 1) Başlangıç
 - Rot oluşumu
 - Doku, kan damarları ve hücrelerin direkt hasarı
 - Olaylar zincirinin başlaması



- 2) Sinyal upregülasyonu
 - P53 ve NF- κ B aktivasyonu
 - Pro-apoptotik yolların aktivasyonu
 - Apoptozis



- 3) Sinyal amplifikasyonu
 - Primer feedback döngüsü primer hasarı artırır
 - Asıl olarak bazal membran ve submukoza hasarı



- 4) Ülserasyon
 - Bakteriyel kolonizasyon
 - İnflamasyon

Klinik olarak

 - Ağrı
 - Fonksiyon bozukluğu
 - Kanama, bakteriyemi



- 5) İyileşme
 - Sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salınımı
 - Dokunun yeniden yapılandırılması için epitel hücrelerinin göçü, çoğalması ve farklılaşması

Resim 3 KT ve RT sonrası meydana gelen olayların özet tablosu

2.3.2.2 Oral mukozit derece ve sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Stomatitlerin toksisite sınıflaması (WHO Toxicity Criteria Stomatitis, 1979):

Skor 0: Normal

Skor 1: Hassasiyet ve eritem

Skor 2: Eritem ve ülser. Hasta katı gıda ile beslenebilir.

Skor 3: Ülser ve yaygın eritem. Hasta katı gıdalar alamaz.

Skor 4: Mukozit yaygın. Oral beslenme mümkün değil.

Skor 2,3 ve 4 ülseratif mukoziti, skor 3 ve 4 şiddetli mukoziti göstermektedir.

Ulusal Kanser Enstitüsü, Genel toksisite kriterleri (NCI Common toxicity criteria, 2003)

Skor 0: Belirti yok

Skor 1: Ağızda kızarıklık ve inflamasyon var, ülser yok

Skor 2: Ağızda kızarıklık, ödem, inflamasyon, ülser. Sıvı ve katı besinleri alabiliyor.

Skor 3: Ağrı, kızarıklık, ödem, ülser. Sıvı besin alabiliyor.

Skor 4: Ağızdan beslenemiyor. Parenteral/enteral beslenme ihtiyacı.

Skor 5: Toksikiteye bağlı ölüm

Ağız değerlendirme rehberi (Oral assessment guide, 1988)

Ağız değerlendirmesi tablo 1'de gösterilmiştir [38].

Tablo 1 Ağız değerlendirme rehberi (Oral assessment guide, 1988)

Skor	1	2	3
Ses	Normal	Normalden daha boğuk veya çatlak	Konuşma sırasında zorlanıyor
Yutkunma	Normal	Yutkunma sırasında hafif ağrı	Yutkunamıyor
Dudaklar	Pürüzsüz, pembe ve nemli	Kuru veya çatlamış	Dudaklarda yara veya kanama var
Dil	Pembe ve nemli, papilla mevcut	Kızarık veya kızarıklık olmadan dilin üstü kirli sarı bir tabakayla kaplanmış	Çatlamış
Tükürük	Sulu	Koyu veya yapışkan	Yok
Oral mukoza (bukkal mukoza, damak)	Oral mukoza	Pembe ve nemli	Kırmızı veya beyaz bir tabaka ile kaplanmış, ağız yarası yok
Oral mukoza (labial mukoza)	Oral mukoza	Pembe ve nemli	Kırmızı veya beyaz bir tabaka ile kaplanmış, ağız yarası yok
Diş eti	Diş etleri	Pembe ve normal	Ödemli kızarıklık

Oral mukozit değerlendirme skorlaması (Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)):

Ülserasyon/psödomembran varlığı

Skor 0: Lezyon yok

Skor 1: 1 cm²'den küçük ülserasyon varlığı

Skor 2: 1-3 cm² arasında ülserasyon varlığı

Skor 3: 3 cm²'den büyük ülserasyon varlığı

Eritem varlığı

Skor 0: Eritem yok

Skor 1: Hafif eritemli. Mukozada renk değişikliği az

Skor 2: Şiddetli eritemli. Mukoza kan kırmızısı renginde

2.3.3 Kemoterapi ya da radyoterapi ile oluşan oral mukozit

Kemoterapi gören hastalarda mukozit genellikle akut bir durumdur. Semptomlar ilaç infüzyonundan 3-5 gün sonra başlar, birkaç gün sonrasında ülserasyon görülür ve iki hafta içinde iyileşir. Ancak radyoterapi ile indüklenen stomatitler (RIS) 7 haftadan uzun süren tedavilerde görülmektedir. Bu tedavilerde günlük doz 2 Gy ile başlamakta ve 70 Gy düzeyine kadar yükseltilmektedir. 30 Gy doza ulaşıldığında genellikle ülserasyon görülür ve psödomembran ile kaplanır. Oluşan ülserler tedavinin tamamlanmasından sonra 3-4 hafta daha devam eder [39]. Kısacası kemoterapi ile indüklenen stomatitler (KIS), genellikle 3-12 gün sürerken RIS 3-12 hafta sürebilmektedir [26, 40].

Radyoterapi esnasında dudaklardan özofagusu mukozal yüzeylerin tamamı etkilenirken (KIS) genellikle bukkal sulkus, dudaklar ve dilin laterali gibi anterior oral kavite bölgesini etkilerler [41].

Kemoterapi ve radyoterapinin aynı anda uygulandığı durumlarda mukozit oluşma süresi azalır, şiddeti artar ve etkilenme süresi uzar. Oral mukozit son 5-10 yılda daha yaygın bir problem haline gelmiştir [41]. Sonis ve ark. radyoterapi gören hastaların %80'inde mukozit görüldüğünü bildirmişlerdir [24].

2.3.4 Oral mukozit morbiditesi

2.3.4.1 Ağrı

Oral mukozitte, ülseratif lezyonlara bağlı olarak primer morbidite şiddetli ağrıdır. Hastalar bu ağrıya başa çıkmak için genellikle sistemik opioidlere ihtiyaç duyarlar. Sonis ve ark. OMAS'a göre OM değerlendirme skorunun 1 birim artışının 1 gün daha ateş ($p < .01$), 2,6 gün daha enjektabl narkotik analjezik tedavisi ($p < .0001$) ile doğru orantılı olarak değiştiğini bildirmiştir [42].

2.3.4.2 Beslenme

Ülseratif lezyon kaynaklı ağrı sebebiyle hastalar beslenme zorluğu yaşamaktadırlar. Bu sebeple parenteral, intravenöz ya da gastrostomi tüpüyle beslenme ihtiyacı doğabilir. Sonis ve ark. OMAS'ta 1 puan artışının, 2.7 gün ek parenteral beslenme ihtiyacına yol açtığını bulmuşlardır [42]. Baş boyun kanseri olan hastalarda oral mukozit gözlenmesi durumunda %5 ya da daha fazla kilo kaybı görülebilmektedir [43].

2.3.4.3 Yaşam kalitesi

Beslenmede güçlük yaşama ve ağrı hissedilmesi hastaların yaşam kalitesini ters orantılı olarak etkilemektedir. Bu durum özellikle baş ve boyun bölgesinden RT gören ve hematopoetik kök hücre nakli için KT gören hastalarda daha belirgindir [44, 45]. Hematopoetik kök hücre nakli

olan hastalarda transplantasyonun en çok zayıflatan komplikasyonu olarak oral mukozit bildirilmiştir [45, 46].

2.3.4.4 Kanser tedavisi üzerine etkisi

Şiddetli oral mukozit, kanser tedavisi için gerekli KT ya da RT dozunun verilememesine hatta tedavinin durdurulmasına sebep olabilir. Solid tümörler ya da lenfoma sebebiyle KT alan hastalarda bir sonraki dozda KT dozunun azaltılması oral mukozit gelişen hastalarda iki kat daha sık tespit edilmiştir [47]. Baş boyun kanseri sebebiyle RT alan hastaların %11'inde şiddetli mukozit sebebiyle tedaviye planlananın dışında ara verilmiştir [48]. Kanser tedavisinde bu tür değişiklikler prognozu olumsuz etkileyebilir [46].

2.3.4.5 Enfeksiyon

Ülseratif oral mukozit, ağız mikroflorası ile lokalize edilir ve bazen herpes simplex virüsü (HSV) enfeksiyonu ve oral kandidiyazis gibi lokal enfeksiyon ile karışabilir [46]. KT görmeleri sebebiyle immünsupresif tedavi alan hastalarda bu ülseratif lezyonlar sistemik sepsis kaynağı olabilir ve hayati tehdit oluşturabilir [49, 50]. Örnek olarak, solid tümörler ya da lenfoma sebebiyle KT gören hastalarda mukozit oluşan bireylerde enfeksiyon oranı daha yüksek olarak belirtilmiş ve enfeksiyon şiddeti ile ülserasyon şiddetinin doğru orantılı olarak değiştiği ifade edilmiştir [47]. Enfeksiyona bağlı ölen bireylerde mukozit görülme sıklığı daha fazladır [46].

Hematopoetik kök hücre nakli için yüksek doz KT gören hastalarda sistemik enfeksiyon ve transplantasyona bağlı mortalite şiddetli oral OM'ye bağlanmıştır [51]. OM şiddetinde artışın aynı zamanda enfeksiyon ve sistemik ateşin gün sayısı ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir [52].

2.3.4.6 Ağız sağlığı üzerine etkisi

Ağrılı OM'i bulunan hastalar, rutin diş fırçalama ve diş ipi kullanma gibi hijyen önlemlerini almakta zorluk yaşayabilirler [46]. Ayrıca kanser tedavisi gören hastalarda tükürük salgısının kısa süreli ya da kalıcı olarak azalması sık görülen bir bulgudur [53]. Bu durum, diş çürüğü ve periodontal hastalık riskini arttırabilir. Ayrıca OM lezyonları sekonder olarak immüsupresif hastalarda oral kandidiyazis ya da HSV ile birlikte görülebilir. Bu nedenle, OM, ağız ve diş sağlığı üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir [46].

2.3.4.7 Ekonomik faktörler

Oral mukozitin sebep olduğu ağrının kontrolü, parenteral beslenme ya da gastrostomi tüpü için sıvı diyet takviyesi, sekonder enfeksiyonlar ve hospitalizasyon maliyeti arttıran durumlardır. Hematopoetik kök hücre nakli için yüksek doz KT alan hastalarda, OM şiddetinin artmasıyla hastanede yatma süresinin ve masraflarının da doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir [52]. Amerikada yapılan bir çalışmaya göre OM'in şiddetine göre, baş boyun bölgesinden RT alan hastalarda kişi başı ek olarak 1700 - 6000 dolar arası hastane masrafı artışı gözlenmiştir [42]. Solid tümör sebebiyle konvansiyonel dozda KT alan hastalarda mukozit gelişmesi durumunda hastane yatış süresinin uzaması sebebiyle maliyeti %60 artmıştır [47]. OM şiddetinde OMAS'a göre 1 skor artışın hastanede 2,6 gün ek yatma süresi ve 25000 dolar ek hastane masrafı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [42].

2.3.5 Oral mukozitte klinik

Mukozadaki değişikliğin klinik olarak tanısı hafif eritem ile derin ülserasyon arasında değişmektedir. Ülser, hücrelerin, serumun ve debrisin birleşiminden oluşan eksuda ile kaplı olmasıdır [41]. Bu aşamanın ileri safhası “ülseratif”, “fibrinöz” ya da “psödömembranöz” mukozit olarak tanımlanır ve RIS ve KIS genellikle bu gruptadır [41]. RIS ve KIS'ın semptomları arasında ağız ve boğaz ağrısı, yutkunmakta güçlük, tat duyusunda azalma ya da kayıp (disguzi), aşırı miktarda visköz sekresyonlara bağlı öğürme, mide bulantısı hatta kusma, iştah kaybı, halsizlik, kilo kaybı görülebilmektedir [41, 54, 55]. Ağız kuruluğu (kserestomi)

RT sonrası en sık görülen geç komplikasyonlarından olup akut mukozitin erken dönemine katkısı olabilmektedir. Tükürük münleri ağız mukozasının bütünlüğünü korur ve tükürüğün antimikrobiyal etkisi vardır. Bu sebeple kserestomili hastaların ağız kuruluşundan ve şiddetli boğaz ağrısından yakınmaları kaçınılmazdır [41, 56, 57].

2.3.6 Risk faktörleri

Mukozit gelişimi ve şiddeti için risk faktörleri hastaya ve tedaviye bağılı olarak değişmektedir. Hastaya bağılı faktörler arasında yaş (çocuklarda immun sistem gelişimi eksikliği, yaş ilerledikçe dejeneratif değişiklikler ve tükürük üretim kapasitesinin azalması risk olarak kabul edilmekte), cinsiyet, genetik yatkınlık, ağız sağılığı (yetersiz ağız hijyeni, mukozanın tahrişine ve bütünlüğünün bozulmasına sebep olabilecek dişeti rahatsızlığı), tükürüğün durumu, sigara ya da alkol kullanımı, ve bu durumlara eşlik eden sistemik hastalıklar (otoimmun hastalıklar, diabetes mellitus gibi immün sistem yetersizliğine sebep olabilecek), beslenme alışkanlıkları (yetersiz beslenme, vitamin ve mineral eksikliği, dehidratasyon, baharatlı besinler tüketme) yer almaktadır. Tedaviye bağılı risk faktörleri arasında ise ışınlanan yüzey genişliği ve radyasyonun birikme dozu, kemoterapötik ajan ve doz planlaması vardır [41].

2.4 Oral Mukozitte Profilaksi ve Tedavi

Onkolojide tanısı konulan hastalara KT ve RT planlandığında öncelikle ağız dokuları muayene edilmeli ve gerekli olan diş tedavileri yapılmalıdır. Belirtildiğı gibi kötü ağız hijyeni, yaş, kişisel bakım becerilerinin yetersizliği ve beslenme durumu gibi risk faktörleri, KT'nin ağız dokularındaki yan etkilerinin şiddetini artırabilmektedir. Bu durumda OM'nin önlenmesi veya hafifletilmesi öncelikli bir konudur. Destek bakım, ağız hijyeni artırılması, ağız sağılığının periyodik kontrolü, kanser tedavisi öncesi gerekli tedavilerin yapılması ve hasta eğitimi mukozitten korunmada en önemli basamaklardır [41].

Günümüzde FDA, oral mukoziti önlemek için bir tedavi önermemiştir. Uygulanan tedavi, toksisitenin şiddetini azaltmaya ve semptomların azaltılmasına yöneliktir [46].

Bu sayede kanser tedavisi için verilen KT ya da RT dozunun azaltılması önlenebilecek ve prognoz iyileştirilebilecektir.

OM ile ilgili literatürde yer alan kılavuzlar Multinational Association of supportive care in cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO, 2014) [58] ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2008) kılavuzu [59] olup, uygulanacak tedaviye kanıta dayalı olarak rehberlik etmektedir [41, 60, 61].

MASCC Oral Mukozit Kılavuzu, 2014

Kanıt dayalı OM kılavuzu ilk olarak 2004 yılında oluşturulmuştur (MASCC/ISOO, 2004) [62]. İlk güncelleme 2007'de yapılmıştır [60]. OM ile ilgili farklı kılavuzlar da mevcuttur [59, 63]. Bu sebeple bu kılavuzların da içeriğinin derlenerek güncel bir kılavuz yapılmıştır [58]. Bu çalışmaya sadece İngilizce yayınlar dahil edilmiştir ve deney hayvanı üzerinde veya in vitro olarak yapılan çalışmalar çıkarılmıştır.

Bu çalışmada gastrointestinal mukozitler için 1 bölüm, oral mukozitler için 7 bölüm ayrılmıştır. 1) temel oral hijyeni, 2) iyileşme faktörleri ve sitokinler, 3) antiinflamatuvar ajanlar, 4) antimikrobiyal ajanlar, anestezipler ve analjezikler, 5) lazer ve diğer ışık tedavileri, 6) kriyoterapi ve 7) doğal veya çeşitli ajanlar.

Bu araştırmada yer alan kriterlerin geçtiği yayınlar kanıt seviyesine göre 5 kritere ayrılmıştır:

I- Çok sayıda iyi tasarlanmış, randomize ve kontrollü klinik çalışmaların meta analizinden elde edilen güvenilirlik düzeyi yüksek kanıtlar

II- En az bir adet iyi tasarlanmış, deneysel, randomize güvenilirlik düzeyi daha düşük çalışmalardan elde edilen kanıtlar

III- Randomize olmayan, kontrollü, tek gruplu, deney öncesi ve sonrasını karşılaştıran, kohort ve eş zamanlı vaka kontrol gibi iyi tasarlanmış, yarı deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar

IV- Karşılaştırmalı ve korelasyonel tanımlayıcı ve vaka çalışmaları gibi iyi tasarlanmış, deneysel olmayan çalışmalardan elde edilen kanıtlar

V- Vaka sunumlarından ya da klinik örneklerden elde edilen kanıtlar

Bu kriterleri üç grup altında toplayarak kılavuz oluşturulmuştur:

a) Öneri- Kanıt seviyesi I ve II olan veriler

b) Tavsiye- Kanıt seviyesi III, IV ve V olan veriler. Heyetin fikir birliğinde olduğunu gösteren kanıtlar

c) Kılavuz mümkün değil- Yeterli kanıt bulunmaması. Kanıtın az bulunması ya da hiç bulunmaması durumunda ve heyetin mevcut kanıtlar üzerinde fikir birliğinde bulunmadığını gösteren kanıtlar

2.4.1 Temel oral hijyen

MASCC ve NCCN kılavuzlarına göre “temel oral hijyen” enfeksiyonun engellenmesi ve potansiyel mukozal semptomların hafifletilmesine yardımcı olur. Ancak literatürde ağız sağlığının oral mukozit şiddeti üzerine etkisi konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Fakat kanser tedavisi öncesinde dental tedavilerin yapılması gereklidir. Bu durum radyotepi esnasında ya da sonrasında dental komplikasyon oluşma riskini (enfeksiyonu, osteonekroz, vb) azaltabilmektedir [7, 41, 64]. Temel oral hijyen, yumuşak diş fırçası ile nontravmatik diş fırçalamayı, diş ipi uygulaması, tuzlu ve bikarbonatlı su ile gargarayı (1 lt suya yarım çay kaşığı soda ve yarım çay kaşığı tuz), periodik dental kontrolleri, flor uygulamasını kapsamaktadır [65]. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi, yaş gruplarında ve tüm kanser

tedavi yöntemleri boyunca OM'i önlemek için oral bakım protokollerinin kullanılabilceğini önerir (Kanıt Düzeyi II) [58].

MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi KT alan kanserli hastalarda, hematopoetik kök hücre nakli yapılan hematolojik malignansili hastalarda ve RT alan baş-boyun tümörlü hastalarda mukozitin önlenmesi ve tedavisinde klorheksidin önerilmemektedir [58].

Madan ve ark. 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada 76 hastaya %0.12'lik klorheksidin (6 hafta boyunca günde iki kez ve 10 ml)'in RT alan baş ve boyun kanserli hastalarda gargara şeklinde kullanıldığında, epitel dokuya zarar verdiği, yanma ve ağrıya neden olduğu ve OM'i önleyici etkisinin olmadığını bildirmişlerdir [66].

2.4.2 Semptom ve ağrı yönetimi

Ağrının azaltılması semptomatik tedavinin en önemli kısımlarından biridir. Hastaların çoğunun hem sistemik hem lokal ağrı kesiciler kullanması gerekmektedir. Narkotik analjeziğin dozu ve sıklığı ağrının şiddetine göre düzenlenmelidir. Transdermal fentanil, katı beslenmekte zorlanan bireyler için faydalı olabilmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre hastaların şiddetli ağrılarına karşın çok az hastaya uygun narkotik analjezik dozu verilebilmektedir [67]. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi tüm vücut RT'si alan ya da almayan geleneksel veya yüksek doz KT alan hastalarda OM'e bağlı ağrıyı tedavi etmek için transdermal fentanilin kullanılabilceğini önerir (Kanıt Düzeyi III) [58]. Tüm hastalar konstipasyonun engellenmesi ve ilacın günlük kullanımının devamlılığının sağlanabilmesi için diyetlerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Ayrıca visköz lidokain topikal anestezi olarak mukozit kaynaklı ağrının geçici olarak rahatlamasını sağlamaktadır [41]. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi, hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda meydana gelen OM'ye bağlı ağrıyı tedavi etmek için morfin ile hasta-kontrollü analjeziyi önerir (Kanıt Düzeyi II) [58].

Pilokarpin tükrük sekresyonunu stimüle eden kolinerjik agonisttir. RT alan baş-boyun kanserli hastalarda, total vücut ışınlanması olsun ya da olmasın hematopoetik kök hücre nakli

öncesi yüksek doz KT alan hastalarda ağız kuruluğunu önlemek için suni tükürük olarak kullanılmaktadır. Tükürük, antibakteriyel özelliğine sahip değildir, ancak oral rahatlığın sürdürülmesinde yararlıdır. Bu nedenle, MASCC/ISOO klinik uygulama rehberine göre OM'yi önlemek için kullanılmaz [58].

2.4.3 Antiinflamatuvar ajanlar

Oral mukozit patogeneğinde antiinflamatuvar cevabın önemli bir rolü olması sebebiyle hastaların kullanabileceği birçok ajan değerlendirilmiştir [46]. Örneğin; benzidamin hidroklorid; lokal analjezik, anestetik, antimikrobiyal ve non steroid antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Benzidamin hidroklorür TNF α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberine göre 50 gy dozuna kadar RT alan ve beraberinde KT almayan baş-boyun kanserli hastalarda OM'lerin insidansının ve şiddetinin azaltılmasında benzidamin hidroklorür önerilmiştir (Kanıt Düzeyi I) [58]. Ayrıca, antimikrobiyal ve anestetik özellikleri nedeniyle benzidamin hidroklorürün mukozitlere bağlı ağrının azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Antiinflamatuvar ajanların kullanımıyla ilgili bir kılavuz henüz mevcut değildir [9].

2.4.4 Antimikrobiyal ajanlar

Oral bölgede ülseratif alanda sekonder kolonizasyonu engellemek amacıyla bir çok antimikrobiyal ajan denense de bu çalışmalar genellikle olumsuz sonuçlanmaktadır. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberinde PTA (polimiksin, tobramisin ve amfoterisin B), BCoG (basitrasin, klotrimazol, gentamisin) antimikrobiyal pastillerin, PTA macununun, iseganan antimikrobiyal gargaranın, klorheksidin gargaranın ve sükralfat gargaranın baş ve boyun kanserlerinde RT alan hastalarda OM'yi önlemek için kullanılmamalarını önerir (Kanıt Düzeyi I,II) [58].

2.4.5 Düşük dozda lazer tedavisi

2.4.5.1 Lazerler

“Radyasyonun uyarılmış salınımı ile ışığın kuvvetlendirilmesi” anlamına gelen lazer kelimesi “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER)” sözcüklerinin baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır [68].

Lazer, diş hekimliğinde ilk defa 1964 yılında diş sert dokularında kullanılmıştır. 1985 ve sonrasında Nd: YAG lazerin çürük temizlenmesinde ve ayrıca yumuşak doku cerrahisinde kullanıldığı görülmüştür. 1997 yılından itibaren de sert doku lazerleri, diş hekimliğine kullanılmaya başlanmıştır [69]. Yaklaşık 30 yıldan bu yana kullanılmakta olan LLLT için henüz hiçbir yan etki rapor edilmemiştir [70]. Ancak malign neoplazisi olan, kalp pili taşıyan, epileptik, hamile, lokal enfeksiyonu ya da kan hastalığı bulunan, fotosensitif cilt veya fotosensitiviteye neden olabilecek ilaç kullanan hastalarda uygulanması önerilmemektedir [71].

Lazerin keşfi ve diş hekimliği pratiğinde kullanımlarının araştırılmaya başlanmasıyla birlikte bir çok lazer sistemi geliştirildi. Bu lazerler geliştirilmesinden itibaren ağız cerrahisini ilgilendiren pek çok işlemde hem yumuşak dokuda hem de sert dokuda kullanılmaktadır [72]. Diş hekimliğinde lazerin farklı alanda kullanım endikasyonları bulunmaktadır. Diş sert doku ile ilgili işlemler (çürük temizlenmesi, kavite preperasyonu vb.), periodontal işlemler (kök yüzeyi düzleştirilmesi, gingivitis, periodontitis, periimplantitis tedavisi vb.), ağız hastalıkları (oral mukozal lezyonların tedavisi), endodontik tedaviler (kök kanallarının sterilizasyonu vb.) bu endikasyonlardan bazılarıdır [73, 74].

2.4.5.2 Diş hekimliğinde kullanılan lazerler

Karbondioksit (CO₂) Lazerler: 10600 nm dalga boyuna sahip bu lazerlerin atımlı (pulsatif) ve devamlı modları bulunmaktadır. Bu lazerler, yumuşak dokuları ilgilendiren cerrahi işlemlerde tercih edilmektedir. CO₂ lazerler, intraoral maligniteler dahil olmak üzere bir çok lezyonun eksizyonunda veya vaporizasyonunda kullanılmaktadır [75]. Doku üzerinde

hemostatik ve bakterisidal etki oluşturmaları ve cerrahi sonrası az miktarda skar bırakmaları, bu lazerleri oral cerrahide tercih edilebilir hale getirmiştir. CO₂ lazerler, 0.5 mm derinliğe kadar penetre olabilmekte ve 100-300 mikron kalınlıktaki tabakalarda koagülasyon yapabilmektedir [76].

Er:YAG Lazerler (Erbium-doped:Yttrium, Aluminum ve Garnet): 2940 nm dalga boyundadır ve suda çok iyi absorbe olmaktadır. Bu lazerler, hem yumuşak doku, hem de sert doku cerrahisinde kullanılmaktadır. Er: YAG lazerin enerjisi, su bazlı organik moleküller tarafından absorbe edilmekte ve ardından fototermal buharlaşma gerçekleşmektedir. Gerçekleşen buharlaşmanın etkisiyle sert dokuda mikroeksplozyon olarak isimlendirilen patlayıcı genişlemeler meydana gelmektedir. Bu genişlemelerin sonucunda ise sert dokuda, termomekanik veya fotomekanik ablasyon gerçekleşmektedir [77]. Ayrıca erbium lazerler grubunda yer alan Er,Cr:YSGG (Erbium, Chromiumdoped: Yttrium, Scandium, Gallium ve Garnet) lazerler de 2780 nm dalga boyunda sert dokularda kullanılabilir [78].

Nd:YAG Lazerler (Neodymium-doped: Yttrium-Aluminum ve Garnet): Genellikle 1064 nm dalga boyunda kullanılan Nd: YAG lazerler, yumuşak doku cerrahisinde kullanılabilir. Bu lazerler de tıpkı diode lazerler gibi hemoglobin içeren pigmente dokularda çok iyi absorbe olabilmektedir. Aynı zamanda restoratif diş hekimliğinde yapılan diş beyazlatma işlemlerinde de bu lazerler kullanılmaktadır [79].

Diode lazerler: Cerrahi kullanımlarda 800 ve 1064 nm arasında değişen dalga boylarına sahip diode lazerler, Alüminyum (Al) ve Galyum Arsenik (GaAs) içeren sert ve yarı iletken lazerlerdir. Çürük teşhisi, biyostimulasyon, beyazlatma, kök-kanalı ve periyodontal cep dezenfeksiyonu, dentin aşırı duyarlılığı tedavisi, aside karşı diş sert dokularının direncinin artırılması tedavilerinde kullanılmaktadır [80, 81]. Bu lazerlerin yumuşak dokuda başlıca insizyon, eksizyon, koagülasyon, periodontal ceplerin debridmanı ve enfeksiyon kontrolü gibi kullanım alanları bulunmaktadır [82]. Işık, fiber optik taşıma sistemi ile taşınmaktadır. Optik fiberin ilk kullanımdan önce ve uzun prosedürler sırasında, lazerin etkili kullanımı için kesilip hazırlanması gerekmektedir. Belirli kullanımlar için fiberin ucuna yerleştirilebilen uçları bulunmaktadır. Hemoglobin ve diğer pigmentler tarafından çok iyi absorbe olmasına rağmen

su ve diş sert dokuları tarafından az miktarda absorbe olmaktadır. Bu nedenle yumuşak doku cerrahisinde sıklıkla tercih edilmektedir.

Lazerin etkisi doza bağımlı olarak değişmektedir. Lazerin düşük dozda uygulanarak dokular üzerinde oluşturduğu etkiler řu şekilde özetlenebilir:

I-Dokuların çalışmasını uyarıcı ve yeniden düzenleyici etki (biyostimülasyon)

II-İltihap giderici etki (anti-enflamatuar etki)

III-Ağrı kesici etki (analjezik etki)

LLLT'nin hücre bazında meydana getirdiği uyarıcı etkiler sonucu kan dolaşımındaki artışa bağlı olarak hasarlı bölgeye gelen kan akımı ve hasarlı bölgedeki yeni kılcal damar oluşumu artar [72]. Bu sayede doku daha çok oksijenle beslenir. Eski hasarlı hücreleri yenileyip yeni ve normal hücrelerin oluşmasını sağlayarak hasarlı dokuların iyileşmesini gerçekleştirir. Böylece doku kendini daha çabuk tamir edip iyileştirmektedir [83]. LLLT kollajen sentezi ve hasarlı hücrelerin yenilenmesinde rol oynayan protein yapısındaki kollajenin artmasını sağlamaktadır [84].

LLLT ile dokuda enerji artışı sağlanmaktadır. Lazerin yoğun ve monokromatik ışığı hücrelerde fotokimyasal reaksiyonlara yol açmaktadır. Fotonlar (enerji), hücre fotoreseptörleri ve hücre zarı tarafından emilir ve hücreler arasında birkaç milimetre penetre olur [84]. Oluşan elektromanyetik enerji mitokondride adenzin trifosfata (ATP) evrilir. ATP hücrenin kimyasal yapısında gerekli olan kimyasal enerjiyi sağlayan bir maddedir. Dokularda artması direkt olarak hücrenin iyi beslenmesini ve atıklardan kurtulup enerji dolu olmasını sağlar. ATP üretimindeki artış, fibroblastlar gibi doku iyileşmesinde rol oynayan hücrelerin aktivitesini artırır [85].

Yapılan kontrollü invitro çalışmalarda, LLLT'nin hücre kültürlerinde oluşturulan inflamasyonu, prostaglandin (PGE2) seviyesini düşürerek ve COX-2'yi inhibe ederek azalttığını ve dokuda antiinflamatuvar etkisinin olduğu bildirilmiştir [72, 86, 87]. Ödemli dokuya lazer ışığı verildiğinde bu bölgedeki lenf damarları genişlemekte ve sayıca çoğalmaktadır. LLLT sonrası lenf damarları aracılığıyla birçok atık ve zehirli maddeler vücuttan hızla uzaklaştırılması ile ödeme bağlı şişlik daha hızlı kaybolmaktadır.

LLLT'nin analjezik etkisi vardır. Lazer ışığı uygulanan bölgelerde endorfin gibi ağrı kesici maddelerin salgılanmasını sağlar. Işık enerjisinin fotonları vücutta tedavi gören bölgelere kalsiyum gibi pozitif iyonlar gönderilmesini sağlar. Bu iyonlar arızalı sinir uçlarında etkileşimler yaparak ağrının en aza indirilmesinde, kasların gevşemesinde ve rahatlamasında görev alır [84].

Hematopoetik kök hücre transplantasyonundan önce kemoradyoterapi uygulanan hastalarda LLLT'nin yara iyileşmesini sağlamakta, ağrı ve inflamasyonu azaltmakta, tükürük bezini uyarmakta olup ayrıca kollajen sentezini arttırmakta, oral mukozada hücre proliferasyonunu ve epitelizasyonu uyarmaktadır [88]. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberinde tüm vücut radyasyon tedavisi alan ya da almayan, yüksek doz KT ile hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan tüm hastalarda OM'i önlemek için LLLT (650 nm dalga boyu, 40 mV gücünde ve her santimetrekare 2 J/cm² doku enerji dozu olacak şekilde ışına maruz bırakılır) önerir (Kanit Düzeyi II). Ayrıca baş ve boyun kanserleri için beraberinde KT alsın ya da almasın RT alan hastalarda oral mukoziti önlemek için LLLT'nin kullanılabilceğini (dalga boyu 632 nm civarında) önerir (Kanit Düzeyi III) [58]. Ancak, LLLT için bir kılavuz henüz literatürde mevcut değildir [89].

2.4.6 Fotodinamik tedavi

Fototerapiyi bilimsel bir yöntem olarak ilk kez Niels Finsen kullanmıştır. 19. yy'ın sonlarında Finsen kırmızı ışık kullanarak çiçek hastalığını tedavi etmeyi başarmıştır. Güneşten elde ettiği UV ışığı kullanarak lupus vulgaris (deri tüberkülozu)'i tedavi etmeyi başaran Finsen, bu çalışmasıyla Nobel ödülü almıştır. Rabb, Jesionek ve Von Tappenier 1904 yılında ışığın, duyarlaştırıcı bir ajan ve oksijen ile birlikte kullanımının hastalıklı hücreleri hasara uğrattığını göstererek, bu durumu “fotodinamik tedavi” (FDT) olarak isimlendirmişlerdir [90].

Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilini keşfetmesiyle birlikte antimikrobiyal FDT önemini kaybetmiştir. Antibiyotiklerin kullanıma girmesinin hemen ardından günümüzde de artarak devam etmekte olan “direnç” sorunu alternatif tedavi arayışlarını yeniden gündeme getirmiştir [91, 92].

Son yıllarda popüler olan bir yöntemdir. Uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında aktif hale geçen ve bir takım kimyasal reaksiyonların oluşmasına neden olan ışığa duyarlı ilaç ve bu ilacın aktivasyonunu sağlayan ışık ile yapılan tedavidir. Işığa duyarlı (fotosensitizan, FS) maddenin hedef dokuda ışıkla uyarılmasını takiben bir dizi fotokimyasal ve fotofiziksel reaksiyonlar başlamaktadır. Medikal olarak antimikrobiyal ve kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir [91, 93].

Hedef bölgedeki hücreler tarafından alınan ışığa duyarlı ilaç ışık enerjisine maruz bırakıldığında bir takım fiziksel enerji dağılımlarına maruz kalarak enerji seviyesini yükseltir. Direkt olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak ya da enerjisini oksijene transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Sonuçta ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller fotodinamik tedavideki doku tahribatına neden olurlar [92].

FDT'nin dokularda neden olduğu tahrip edici etki oldukça karmaşık olmakla beraber, hücresel, damarsal ve immünolojik olmak üzere temelde üç mekanizma varlığı tanımlanmıştır. Endotel hasarı, hücre iskeletinde değişimlere, bu da endotel hücrelerinde büzüşmeye ve sonuçta hücrelerin birbirinden uzaklaşarak aralarındaki boşlukların açılmasına neden olur. Bu da bazal membran trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır. Aktive olmuş trombositlerden histamin, tromboksan gibi vazoaaktif ürünler salınır ve bunlar vazokonstriksiyona, damar geçirgenliğinde artışa, trombosit aktivasyonuna, kan akımında staza ve damar sisteminin kapanmasına neden olur. FDT'nin immünolojik mekanizmalar üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. FDT uygulanan hastalarda IL-1, IL-2 ve TNF-7 gibi çeşitli sitokinlerin arttığı gözlenmiştir. Fototoksik etkinin şiddeti, ilacın ve ışığın dozu ile direkt orantılıdır [94, 95].

2.3.6.1 Fotosensitizan

Bu amaçla kullanılacak olan ideal FS ajana bağlı yan etkilerin ortaya çıkmaması için uygulanan ilacın dozu olabildiğince azaltılmalı fakat aynı etkiyi elde etmek için daha uzun süreli ışın tedavisi gerektirmemelidir. Bu nedenle yüksek etkinliği olan ancak düşük cilt toksisitesine sahip sensitizerler kullanılmalıdır [92, 96].

Metilen Mavisi

Metilen mavisi 373.9 g/mol molekül ağırlığına sahiptir, bazik karakterlidir ve 663 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösterir [91].

Rose Bengal

549 nm de maximum absorpsiyon gösterir. %1 lik rose bengalin boyayıcı ajan olarak kullanıldığında sağlıklı hücrelerden çok hasarlı hücreleri boyadığına inanılır [97].

Indosiyanın solüsyonu

Medikal tanıda kullanılan, fotosensitizer bir boyadır. Suda eriyen bir trikarbosiyanin boyası olan indosiyanın yeşilinin (ICG, 4,5-benzoindotricarbocyanine ($C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$)) ilk fiziksel ve fizyolojik özellikleri 1960 yılında Fox ve Wood tarafından tanımlanmış ve 1960'lardan beri ICG kardiyologlarca kardiyak akım çalışmalarında kullanılmıştır [98].

ICG' nin absorpsiyon spektrumu solventin yapısına ve boyanın konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Monomerler için maksimum absorpsiyon spektrumu 785 nm iken, agregatlar için maksimum absorpsiyon 690 nm'dedir. Albümin eklenmesi ile absorpsiyon spektrumu 850 ile 810 nm arası bir değere yükselir. Aköz solüsyonda ICG 'nin emisyon spektrumu 820-810 nm arasında değişir. Kısacası 800 nm civarında pik absorpsiyon gösterir [99].

ICG, fotosensitif ajan olmasının yanında antimikrobiyal özelliği de bulunmaktadır ve kızılötesi spektrumda yoğun absorpsiyon gösterir. İnsan vücudunda yara bölgeleri gibi ışığın ulaşabildiği dokularda antimikrobiyal fotodinamik terapi için uygun bir ajandır [100].

2.4.7 Kriyoterapi

Oral kriyoterapi, ağıza alınan buz küpleri veya stikleri sayesinde oral kavitenin soğumasını sağlayan bir tedavi yöntemidir [46]. Yarılanma ömrü kısa olan kemoterapotik ilaçların (5-

Fluorourasil bolus olarak verilmesi) uygulanması esnasında vazokonstriksiyon sağlayarak ilaçların ağız dokularına penetrasyonunun azalmasını ve oluşan OM şiddetinin azalmasını sağlar [101]. Ancak yarılanma ömrü uzun olan antineoplastik ajanlarda (Methotrexat ve Doxorubicin gibi), 5-Fluorouracil'i (5-FU) infüzyon şeklinde alan kanser hastalarında, kombine KT tedavisi alan hastalarda, ağız kanseri, baş ve boyun kanseri olan hastalarda kriyoterapi yararlı değildir [88].

MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi, bolus 5-FU alan hastalarda oral mukoziti önlemek için 30 dakikalık oral kriyoterapi uygulanmasını önerir (Kanıt Düzeyi II). Ayrıca, hematopoetik kök hücre transplantasyonuna hazırlamak için tüm vücut RT'si alan ya da almayan, yüksek doz melfalan alan hastalarda OM'i önlemek için oral kriyoterapi kullanılabileceğini önerir (Kanıt düzeyi III) [58].

2.4.8 İyileşme faktörleri

Büyüme faktörlerinin antisitotoksik aktivitesinin; kanser tedavilerinin mukozadaki etkisini durdurabilmesi, keratinosit ve fibroblast büyümesini artırabilmesi ve nötrofil ve makrofajların diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu kolaylaştırması yoluyla doku tamiri ve iyileşmesi sağlanabilmektedir [88]. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi, hematolojik bir malignite için yüksek doz KT ve vücut radyasyonunu takiben otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda OM'den korunmak için bakım tedavisinden önce 3 gün boyunca ve transplantasyon sonrası 3 gün boyunca 60 µg/kg dozunda rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü-1 (KGF-1/palifermin) kullanımını önerir (Kanıt Düzeyi II) [58]. Kirsner ve ark. yaptıkları çalışmada ülseratif yarada birden fazla iyileşme faktörünün iyileşmede rol aldığını bildirmişlerdir [34]. Safavi ve ark. periodontal dokular üzerinde en önemli iyileşme faktörleri ve sitokinleri IL-1β, TNF-α, interferon-γ (IFN-γ), PDGF, TGF-β, bFGF olarak bildirmiş ve LLLT'in etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçta PDGF ve TGF-β'nın artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır [35]. Bayer ve ark. PDGF-BB, TGF-β ve bFGF'in oral mukozit üzerinde etkili iyileşme faktörlerinden olduğunu savunmuş ve LLLT sonrası ülsere alandaki miktarı araştırmışlardır [102].

2.4.8.1 Fibroblast büyüme faktörü, (Fibroblast growth factor, FGF)

FGF ailesinin 23 üyesi mevcuttur. Kutanöz yara iyileşmesinde yer alan en önemlileri bFGF (basic FGF, FGF-2), FGF-7 ve FGF-10'dur. FGF keratinosit, fibroblast, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücrelerinden üretilir [36, 103].

bFGF akut yarada artar ve granülasyon dokusu formasyonunda, re-epitalizasyonda ve doku remodelinginde rol oynar. In vitro çalışmalar göstermiştir ki bFGF, ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin sentezini ve depozisyonunu düzenler, reepitelizasyon esnasında keratinosit hareketliliğini artırır, [104] fibroblast göçünü ilerletir ve fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır [36, 105].

bFGF kronik yaralarda azalmış seviyededir [106]. Klinik çalışmalarda diyabetik ayak tedavisinde bFGF kullanılmasının olumlu etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durum temel olarak bu hastalarda etkinliğinin sürdürülememesinden kaynaklanmaktadır. Ancak travmatik ülser yaralarda bFGF tedavisi gören hastaların daha hızlı yara iyileşmesine sahip olduğu görülmüştür [36, 107]. Ayrıca bFGF'nin kollajen sentezlenmesini uyarması sebebiyle klinik olarak yanık yaralarında iyileşmeyi hızlandırabilmektedir. Çin'de 32 hastanede 600 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada bFGF'nin ikinci derece yanık yaralarına uygulanmasında iyileşmenin hızlandığı görülmüştür [108].

FGF ailesinin diğer önemli üyelerinden FGF-7 (keratinosit büyüme faktörü, KGF-1) ve FGF-10 (KGF-2) akut yaralarda salgılanır ve birbirlerinin homoloğudur. Hem FGF-7 hem de FGF-10 sadece keratinosit üzerinde bulunan FGFR2IIIb reseptörüne tutunur. FGF-10 ayrıca FGFR1IIIb reseptörüne tutunarak bu reseptörü bulunan hücrelerin mitojenik aktivitesini uyarır [109]. In vitro çalışmalar göstermiştir ki FGF-7 ve FGF-10 reepitelizasyonda görev alan keratinositlerin çoğalmasını ve göç etmesini hızlandırır. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonunda rol oynayan faktörlerin transkripsiyonunu artırır. Bu durum ROS ve yara yatağındaki keratinosit apoptozunun azalmasına, bu hücrelerin reepitelizasyon için korunmasına yardımcı olur [36, 110]. FGF-7 neovaskülarizasyonun erken dönemlerinde luminal boşluklar ve bazal membran oluşumu esnasında önemli olduğunu gösteren in vitro çalışmalar mevcuttur.

FGF, vasküler endotelyal hücrelerin mitozunu ve VEGF upregülasyonunu artırır [111]. FGF'nin reepitelizasyonu artırmasından yararlanmak için kronik yaralar üzerine çalışmalar arttırılmıştır ve venöz ülserasyonlarda faydalı olabileceği bulunmuştur [36, 112].

2.4.8.2 Trombositlerce salınan büyüme faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF)

PDGF ailesi PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC, ve PDGF-GG'yi içeren homo ve heterodimerik üyelerden oluşur [36]. Trombositler, makrofajlar, vasküler endotelyum, fibroblast ve keratinositler aracılığıyla oluştururlar [113, 114].

PDGF yara iyileşmesinin her aşamasında rol oynamaktadır. PDGF granülsüz trombositlerden salınır ve yara sıvısında bulunmaktadır [115, 116]. Mitojenik aktiviteyi ve nötrofil, makrofaj, fibroblast ve düz kas hücrelerinin yara alanına kemotaksisini stimüle eder [117]. Ayrıca makrofajların TGF- β gibi büyüme faktörlerinin üretilmesini ve sekresyonunu uyarır. TGF- β gibi PDGF de makrofaj aracılı doku debritleme ve granülasyon dokusu oluşumunu artırır [36].

PDGF'nin anjiogenik aktivitesi FGF ve VEGF kadar olmasa da özellikle kan damarlarının maturasyonunda önemli olduğu unutulmamalıdır [115]. PDGF ayrıca IGF-1 ve trombospodin-1 üretimini up-regüle ederek reepitelizasyonda görev almaktadır. IGF-1'in keratinosit motilitesini ve trombospodin-1'in yara bölgesinde proliferatif cevabı artırdığı in vitro olarak kanıtlanmıştır [118]. PDGF ayrıca fibroblastlardan kollajen matriks üretimini artırarak ekstrasellüler matriks (ECM)'i etkilemektedir [119]. Ayrıca doku remodeling sırasında matriks metalloproteinaz up-regülasyonu ile eski kollajenin yıkımını artırır [36, 120].

PDGF seviyesi kronik yaralarda azalmaktadır. PDGF'nin kronik yarada bulunan proteolitik çevreye duyarlı olduğu kanıtlanmıştır ve azalması MMP inhibitörlerinin artması ile engellenilebilir. MMP aktivitesinin artması, hücre göçünü ve kollajen depozisyonunu engelleyerek baskılar. Büyüme faktörleri ve hedef hücre reseptörlerini yıkar [121].

Tedavide en sık kullanılan türü PDGF-BB (Becaplermin)'dir. PDGF-BB diyabetik ve travmatik ülser tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir ve kronik yaralarda kullanılması için FDA tarafından onaylanmıştır. Margolis ve ark. PDGF'nin kronik yaralarda güvenilir olduğu ve başarılı sonuç verdiğini bildirmişlerdir [122, 123]. Bu bilgiler travmatik ülser tedavisinde büyüme faktörlerinin iyileşmeyi hızlandırabileceğini göstermektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [36].

PDGF'in hücre proliferasyonunu ilerletmesindeki en önemli görevi ilaçlarla indüklenen apoptozisi azaltmalarıdır. Ayrıca ilaç hasarına dirençli kök hücrelerinden yeni hücrelerin çoğalmasını düzenler, buna ilaveten bağımsız mitojenik aktiviteyi ve hücre yaşam süresini etkiler [124].

2.4.8.3 Transforme edici büyüme faktörü (Transforming growth factor, TGF- β)

Transforme edici büyüme faktörü, fetal gelişim, hücre büyümesi ve hücre farklılaşması, fibrozis ve skar oluşumunun indüklenmesi, anjiyogenesiste, tümör gelişimi ve inflamatuvar süreçlere katılan, kısacası multifonksiyonel bir sitokondir. İmmün sistem efektör ve sitotoksik T hücrelerini baskılayarak ve düzenleyici hücreleri aktifleyerek immün ve inflamatuvar cevabı desteklemektedir [36, 121]. TGF, sitoplazmada bulunan sekiz alt tipi mevcut olan SMAD proteinlerinde SMAD 2,3'ün sinyalizasyonundaki ana protein mediatörüdür ve proteinlerin aracılığıyla transkripsiyon sağlanır. TGF, hücre membranında TGF β tip I (T β RI) ve TGF β tip II(T β RII) olmak üzere iki tip serin-treonin kinaz özelliğinde reseptöre sahiptir. TGF epitelyal-mezenşimal geçişte önemli bir transkripsiyon faktörüdür [125, 126].

EGF, epitelyal oluşumu indükler ve EGF, TGF β 'ya bağlanır. TGF β ekspresyonundaki aksaklık hücrede kanser oluşumunun tetiklenmesine yol açabilir [127].

TGF β 'in çeşitli fibroblast hücre hatlarında, kollajen ve fibronektin oluşumunu teşvik ettiği gözlemlenmiştir. TGF β sürekli proteazlar tarafından degrade olan ekstraselüler matriksin oluşumunu sağlar ve buna ek olarak, TGF β matriks protein sentezini artırmak için belirli kollajen, proteaz ve integrin modülatörlerinin inhibitörlerini azaltmak için hücresel uyarıcı

görevi yapar. TGF trombosit, monosit / makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar salınır.

Diabette, TGF β 'nin yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. TGF β , yara iyileşmesine inflamatuvar yanıt, anjiogenez, granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon ve hücre dışı matriks birikmesini sağlayarak katkıda bulunur [128, 129].

Diabette oluşan başlıca önemli komplikasyonlardan biri derin inflamasyon ve granülasyon dokuların azalmasıyla sergilenen yaranın iyileşememesidir. TGF β 'nin diabetteki rolü, doku onarımının başlatılması ve sonlandırılmasıdır [130]. Diabet hastalarında yara iyileşmesini inceleyen bir çalışmada TGF β 'nin yara iyileşmesinde önemli rol oynayan iyileşme faktörlerinden biri olduğu, kemotaksi, anjiyogenezin uyarılması, fibroblast ve miyofibrillerin farklılaşması, kollojen matriks yapımı, yara kontraksiyonu ve diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması görevlerinin olduğu savunulmuştur. Aynı çalışmada bitkisel tedavilerin iyileşme faktörlerini uyarak yara iyileşmesini hızlandırılabilceği düşünülmüştür [131].

Bu çalışmada; FDT'nin düşük dozda lazer ile birlikte uygulanmasının ve LLLT'nin deneysel olarak oluşturulan OM'nin tedavisi üzerindeki iyileşmeye olan etkisi değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Değerlendirme immunhistokimyasal ve histolojik olarak yapılmıştır. İmmunhistokimyasal inceleme için yara bölgesindeki bFGF, PDGF-BB, TGF β seviyeleri kullanılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 180-270 gram arasında değişen 27 adet Sprague Dawley cinsi dişi ratlar kullanılmıştır. Örnek sayısının belirlenmesi için power analizi uygulanmıştır. Ratların çalışma öncesi ağız içi muayeneleri yapılarak oral mukozalarının sağlıklı oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışma boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edilmiştir. Bu çalışma Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı, Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak gerçekleştirilmiştir (protokol = 2017/11). Deneysel hayvanları deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21°C sıcaklıkta, serbest yiyecek ve su alabildikleri bir ortamda barındırılmıştır. Her ağız içi girişim ve dekapitasyon öncesi deney hayvanlarına (n=27) intraperitoneal (i.p) (resim 4) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar®, 50 mg/ml, 1x10 ml flakon, Pfizer Ltd Şti Ortaköy-İstanbul. Üretim Yeri: Zentiva Sağlık Ürünleri San ve Tic AŞ Kırklareli-Türkiye) ve 10 mg/kg Ksilazin (Alfazyne® %2 Enjektabl, 20mg/ml, 50 ml Flakon, Ege vet Hayvancılık San ve Tic Ltd Şti İzmir-Türkiye, Üretim Yeri: Alfasan International BV Woerden-Hollanda) anestezisi uygulanmıştır.



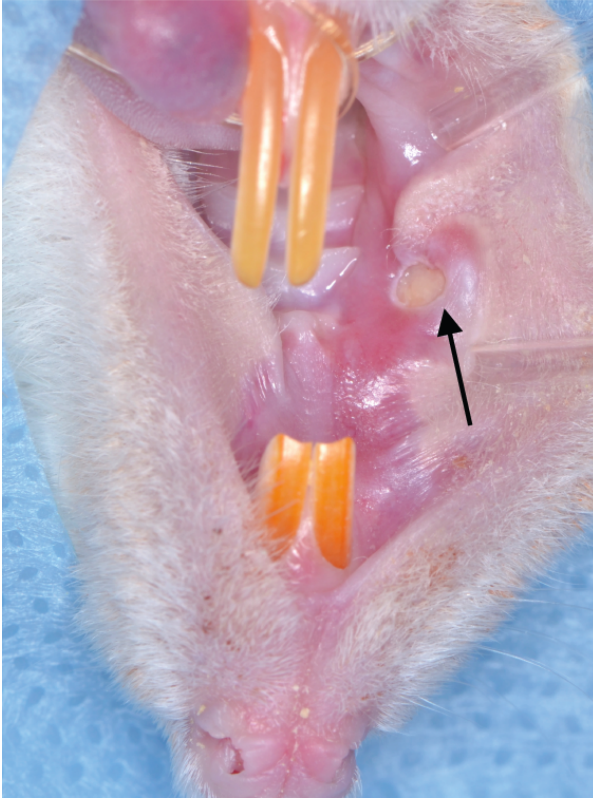
Resim 4 Ratlara yapılan intraperitoneal enjeksiyon

Oral mukozit oluşturulmasından önce izofloran gazıyla ratların sedasyonu sağlanmıştır. Mukozit oluşturulması için 1 gün önce 100 mg/kg 5-FU intraperitoneal olarak 1. gün, ve 3.gün 65 mg/kg uygulanmıştır. 3. ve 5. gün sağ yanak mukozaları 21 G steril iğne ile lineer hareketlerle yüzeysel olarak çizilmiştir (Resim 5). Bu protokole göre yanağa uygulanan ikinci çizikten 1 gün sonra OM gelişmiştir (6. gün). Bu teknik insanlarda oluşan OM'e benzemektedir ve literatürde defalarca kullanılmıştır [94]. Çalışmada kullanılan 5-FU uygulama dozu ve günleri Aras ve ark. ile Franca ve ark.'nın çalışmalarıyla benzerdir [132, 133]. Bu protokol Sonis ve ark. [134] tarafından önerilmiş ve Leitão ve ark. [135] tarafından modifiye edilmiştir.

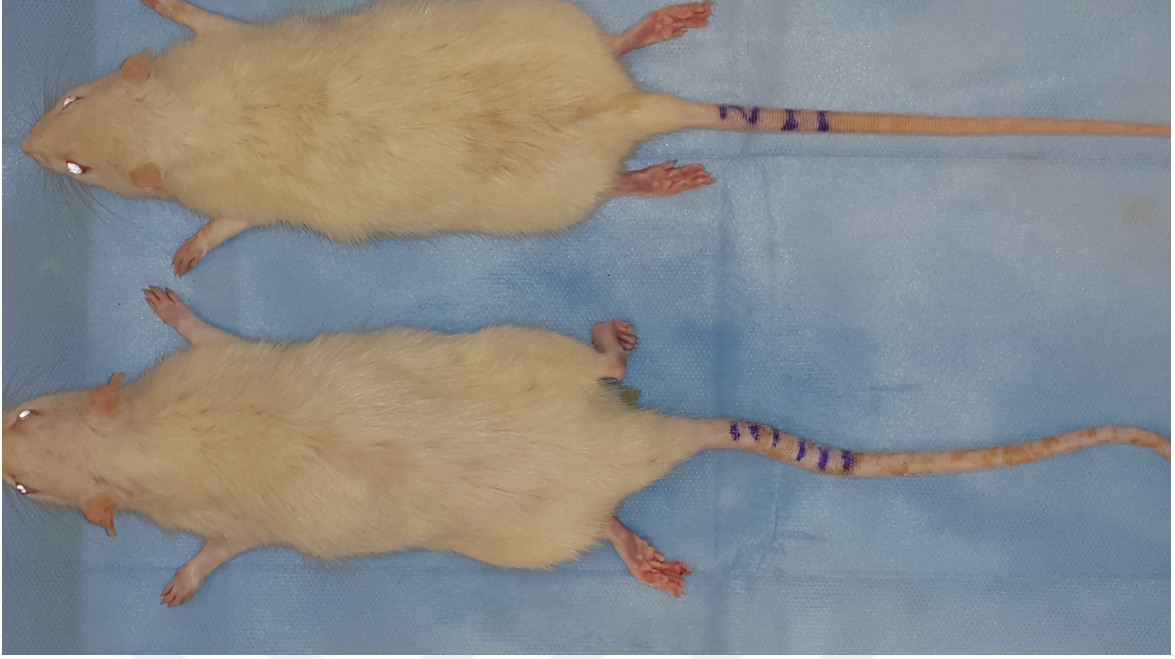
Bu çalışma boyunca ratlar günlük olarak tartılmış (Tablo 2) ve oral mukozit oluşumu sonrası besin alımını artırmak amacıyla toz yeme geçilmiştir.



Resim 5 Yanak cebinin yüzeyel olarak çizilmesi



Resim 6 Oluşan mukozitin klinik görüntüsü siyah okla belirtilmiştir



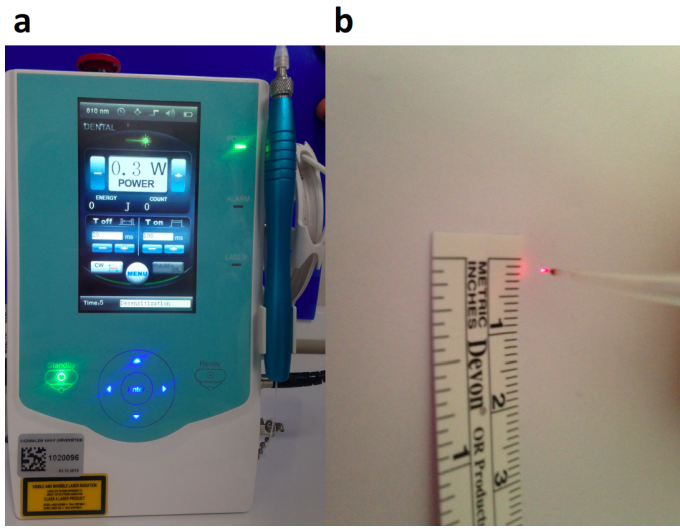
Resim 7 Ratların kuyruklarına rakam yazılarak numaralandırması

Oral mukozit oluşumundan sonra (Resim 6) her ratın kuyruklarına numara yazılmıştır (Resim 7) ve ratlar 3 eşit gruba ayrılmıştır:

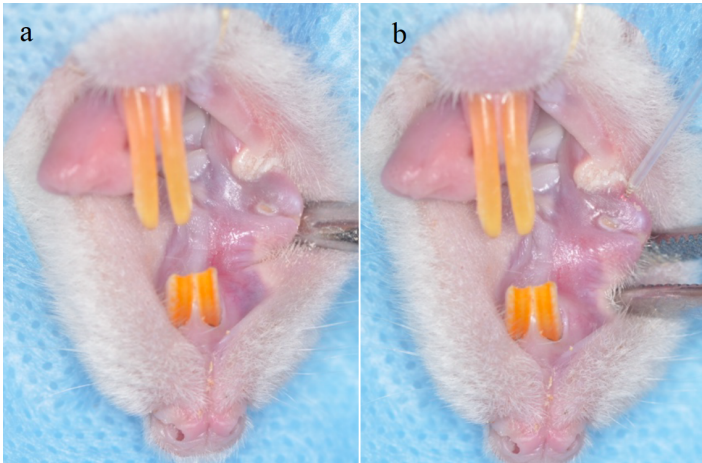
- Grup 1 (Kontrol grubu) (n=9) Oral mukozit oluşumundan sonra LLLT tedavisi görmemiştir.
- Grup 2 (n=9) Oral mukozit oluşumundan sonra 5 gün boyunca LLLT uygulanmıştır.
- Grup 3 (n=9) Oral mukozit oluşumundan sonra ICG uygulandıktan sonra 5 gün boyunca LLLT uygulanmıştır.

3.1. Lazer Tedavisi

OM oluşumu çalışmanın 6. günde gerçekleşmiş ve 1 gün sonrasında lazer uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmanın 7.gününde başlanılarak 5 gün boyunca, dokuya 2 mm uzaklıktan [136] 810 nm diod lazer ($0.3\text{W} \times 5\text{s} / 0.08\text{cm} = 18.75 \text{ J/cm}^2$ [137]) uygulanmıştır (Resim 8). Bu çalışmadaki diode lazer cihazı, Cheese (810 nm, İdealdent, Türkiye), üreticinin önerilerine uygun bir şekilde kullanılmıştır. (Resim 9)



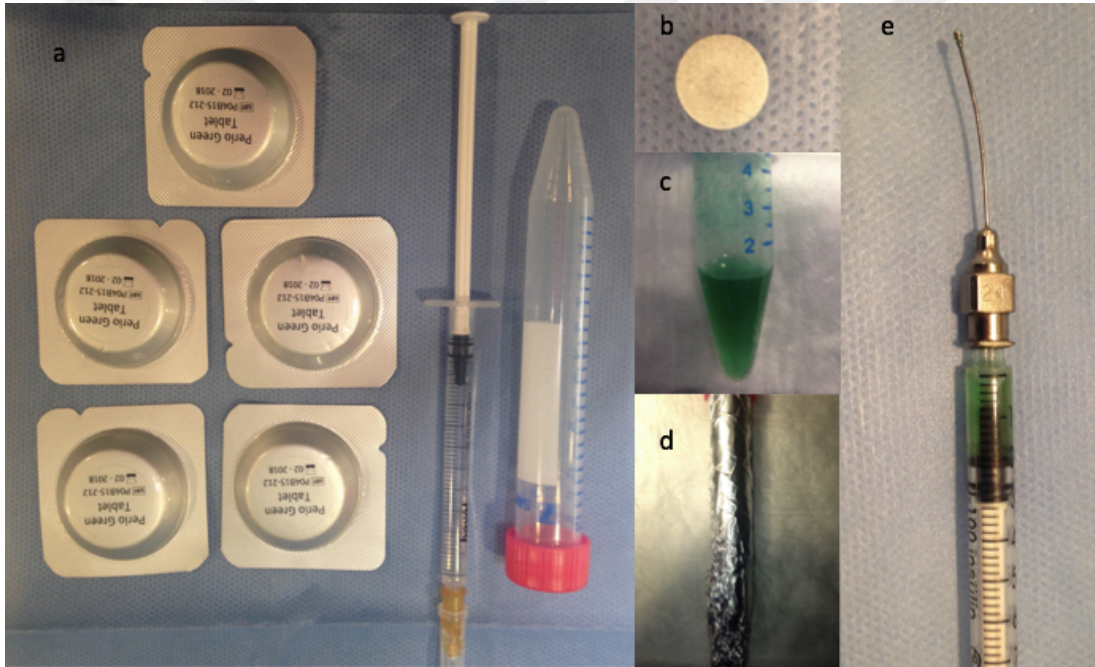
Resim 8 a) Kullanılan lazer cihazı b) Uygulama çapının belirlenmesi



Resim 9 LLLT uygulanması ; a) OM'in ekarte edilmesi b) Lazerin uygulanması

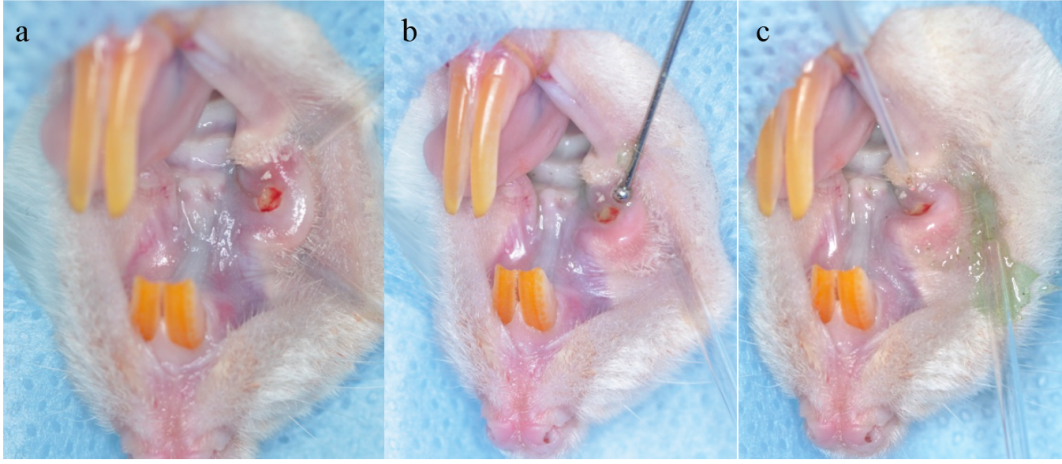
3.2. Fotodinamik Tedavi

ICG solüsyonu hazırlanması Resim 10'da gösterilmiştir. Solüsyon, 6 saat boyunca bozulmadan muhafaza edilebilmektedir. OM oluşumu çalışmanın 6. günde gerçekleşmiş ve 1 gün sonrasında fotodinamik tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmanın 7.gününde başlanılarak 5 gün boyunca, 1mg/ml [138] ICG (Periogreen, Elexxion) OM gelişen bölgeye her hayvana yaklaşık 0.2 ml olacak şekilde uygulandıktan sonra dokuya 2 mm uzaklıktan [136] 810 nm diode lazer ($0.3W \times 5 s/0.08 \text{ cm}^2=18.75 \text{ J/cm}^2$ [137]) uygulanmıştır. (Resim 11)

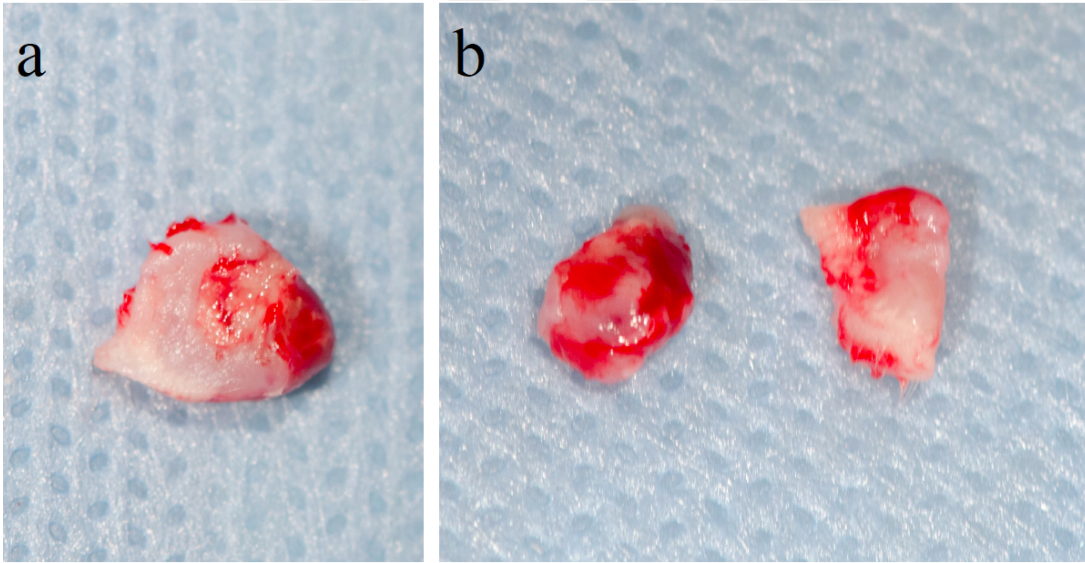


Resim 10 a) İndosiyanin solüsyonunun hazırlanması için gerekli malzemeler b) Perio Green tableti c) Solüsyonun serum ile karıştırılmış hali d) Solüsyonun ışıktan korunması e) Uygulamaya hazır hali

Son lazer uygulamasından 30 dk sonra ratlar sakrifiye edilmişlerdir. Ülsere bölgeden alınan eksizyonel biyopsi ikiye bölünerek (resim 12) laboratuvar çalışmaları için yarısı nitrojen tankı içerisinde dondurularak diğer yarısı da %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine alınarak saklanmıştır. 11. günde sakrifiye edilen denekler intraoral olarak fotoğraflanmıştır.



Resim 11 ICG uygulanması ve uygulamanın ardından lazer uygulanması a) OM'in ekarte edilmesi b) ICG uygulanması c) Lazer uygulaması



Resim 12 a) Alınan biyopsi örneğinde mukozit oluşan bölge net olarak görülmektedir b) Biyopsi materyalinin ikiye bölünerek iki farklı analiz yöntemi için hazırlanması

3.3. Total Protein Ekstraktının Hazırlanması Ve Western Analizleri

Yaklaşık 100 µg ağırlığındaki yanak cebi mukozası dokusu toplandı ve protein ekstraksiyonu için sıvı nitrojende hızlı şekilde donduruldu. Protein ekstraksiyonu 2X Cell Lysis Buffer ile Cell Signaling firmasının (Cell Signaling, MA, USA) protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Her buffer proteaz inhibitör içeren karışım (1XPMSF ve PIC, Cell Signaling, MA, USA) içermektedir. Bu süspansiyon -80°C'de bir gece bekletildi ve ekstrakt 15 dk'da 15000xg santrifüj edildi ve -80°C'de saklandı. Sonar sonifikasyon %70 güçte 7 saniye uygulanmıştır. Total protein konsantrasyonları Coomassie (Bradford) Protein Assay Kiti (ThermoFisher Scientific) kullanılarak ölçüldü.

Western analizleri için 50 µg total protein ekstraksiyonunu %4-10 gradientte SDS-polyacrylamide jel üzerinde ayrıldı ve PVDF membranına (Biorad, USA) 1xTris/Glisin/SDS 120 V'da 1 saat 20 dakikada oda ısısında transfer edildi. Membranlar %5 yağsız süt içeren TBST yıkama solüsyonu ile bloke edildi. Primer antibodyler; tavşan poliklonal Anti-PDGF-BB antibody (5µg/mL, Abcam), anti-bFGF antibody (5µg/mL, Abcam) anti-TGFb antibody (1:1000 seyreltilmiş, Cell Signaling) ve sekonder antibodyler; anti-rabbit IgG, HRP-bağlı Antibody (1:2000 seyreltilmiş, Cell Signaling)'di. Membranlar her antibodynin TBST ile inkubasyonu arasında 5 kez (5x5 dakika) yıkanmıştır. Blotlar, ECL tespit kiti (Advansta, USA) kullanılarak geliştirilmiştir.

3.4. Ratların Günlük Ağırlık Ölçümü

Tablo 2 Ratların günlük ağırlık ölçüm değerleri

Gün	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1. grup (konrol grubu n=9)	1. rat	215	209	201	194	190	186	184	176	177	173	173
	2. rat	200	194	191	180	179	178	177	175	180	173	181
	3. rat	217	209	207	196	195	194	194	194	192	190	183
	4. rat	252	237	232	219	219	220	220	221	220	207	212
	5. rat	260	255	250	241	237	235	234	229	221	220	236
	6. rat	252	244	241	230	230	231	232	224	216	218	203
	7. rat	271	266	265	255	245	238	233	228	220	209	209
	8. rat	255	244	243	234	231	229	227	226	221	217	221
	9. rat	270	260	256	244	238	234	230	214	207	212	221
2. grup (Lazer grubu n=9)	1. rat	261	253	250	243	245	250	252	228	235	216	223
	2. rat	261	246	243	234	234	234	234	226	224	223	212
	3. rat	250	240	232	226	220	218	218	214	202	198	192
	4. rat	246	236	231	227	227	228	229	221	223	235	240
	5. rat	225	213	212	211	213	214	214	214	211	212	213
	6. rat	272	264	263	256	253	252	251	257	257	261	259
	7. rat	236	214	213	209	200	198	196	197	192	192	182
	8. rat	201	190	190	183	175	173	171	173	177	170	168
	9. rat	180	180	174	164	164	164	164	163	167	160	153
3. grup (Fotodinamik tedavi grubu n=9)	1. rat	250	235	235	220	225	230	232	226	216	204	216
	2. rat	269	261	253	245	240	238	238	242	226	212	228
	3. rat	274	264	264	252	251	250	250	239	234	227	227
	4. rat	269	261	261	246	250	255	262	258	241	241	249
	5. rat	260	257	247	240	240	241	241	235	225	218	228
	6. rat	261	253	228	238	239	240	240	244	233	226	236
	7. rat	216	215	207	197	196	196	196	195	185	177	182
	8. rat	290	187	182	174	176	177	178	171	169	168	172
	9. rat	256	242	245	232	235	237	238	236	229	222	232

Ratların kilo kaybı çalışma süresince hayvanların tartılmasıyla kontrol edilmiştir ve tablo 2 de gösterilmiştir.

3.5. Histolojik İnceleme

Yara oluşturulan yanak mukozasından elde edilen doku örnekleri %10'luk nötral-tamponlu formaldehitte 24 saat fikse edilerek (Leica yarı açık sistem doku takip cihazı) hazırlanan parafin bloklardan 1-3 µm kalınlığında kesitler alındı (Leica mikrotom, 1-3 mikron feather A 35 bıçağı). Kesitler hemotoksilen-eozin ile boyanarak mikroskopta (Olympus Bx 51) tek bir uzman patolog (O.O) tarafından değerlendirilmiştir. 1 ay aralıklarla, 3 farklı zamanda kör olarak değerlendirilerek elde edilen sonuçların ortalaması alınmıştır.

Histopatolojik incelemede yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla epitelde ülserasyon, inflamatuvar yanıt, granülasyon dokusu gelişimi ve muskuler atrofi değerlendirildi [94, 133, 139, 140]. Normal dokuya göre yapılan değerlendirmede 1'den 4'e kadar değişen evreleme sistemi (1 = normal doku, 2 = hafif derecede değişiklik, 3 = orta derecede değişiklik, 4 = ciddi derecede değişiklik) kullanıldı [141, 142].

3.6. İstatiksel Analizler

3.6.1 Çalışmanın gücünün hesaplanması

Daha önceki oral mukozit üzerine lazerin etkisini araştırdığımız çalışmamızdan [102] elde ettiğimiz sonuçlar kullanılarak yapılan hesaplamada her grup için minimum denek sayısı 9 olarak belirlenmiştir (Tip I hata 0,05, testin gücü 0,80, cohen değeri: 1.41067)

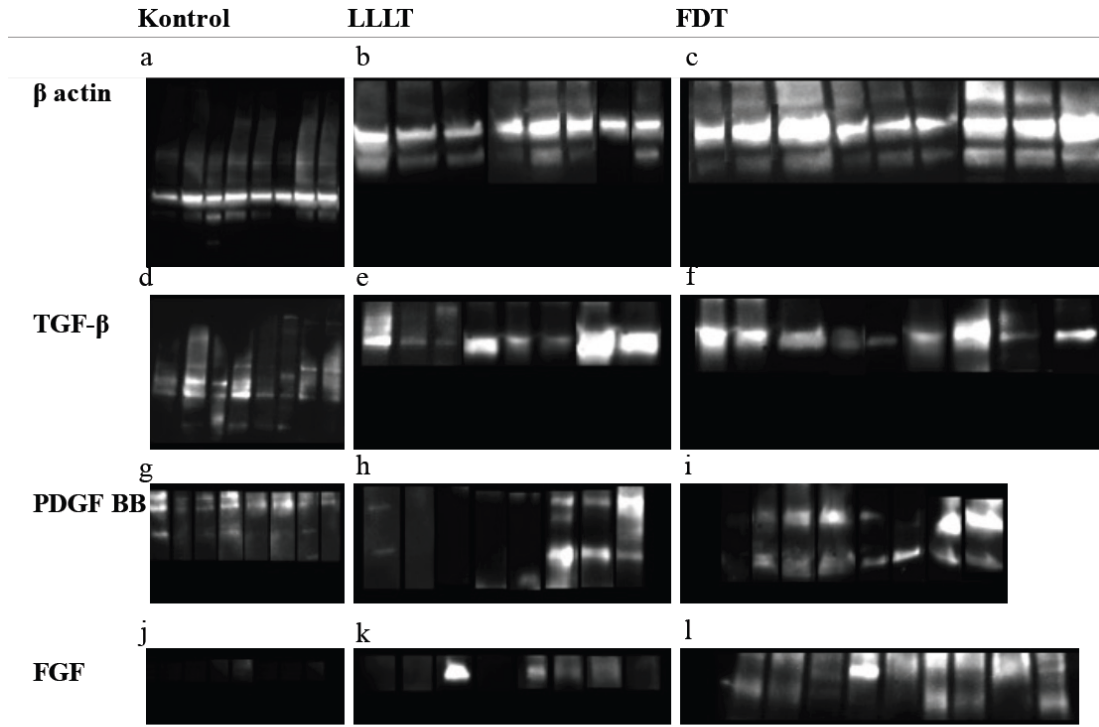
3.6.2 İstatistiksel değerlendirme

İstatiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika) programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Western blot sonuçlarının rat ağırlıklarının değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis ve Dunn's testi kullanıldı.

4. BULGULAR

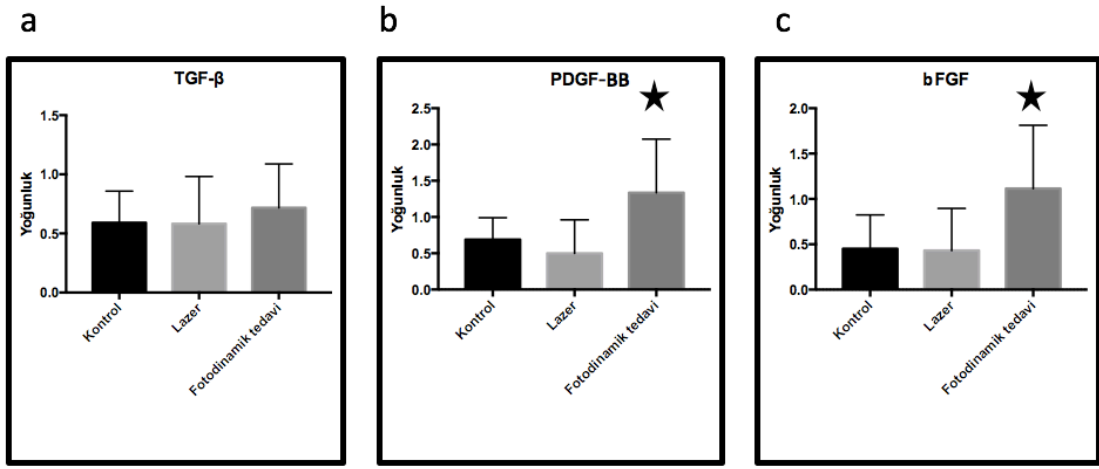
4.1. Western Blot Analizi

Çalışmanın 11. gününde, 1. grubun 7 nolu hayvanı ve 2. grubun 3 nolu hayvanı sakrifikasyon öncesinde ölmüşlerdir. Bu hayvanlardan örnek alınmıştır ancak alınan örneklerden yapılan western analizinde iyileşme faktörleri tespit edilememiştir. Kontrol ve lazer gruplarından birer hayvanda protein ekstrakte edilememesi sebebiyle istatistiksel analizler 25 denek üzerinden yapılmıştır. Western Blot analiz sonucu bantlar resim 13'te gösterilmiştir.



Resim 13 Western Blot analiz sonuçları a) kontrol grubu β actin, b) LLLT grubu β actin, c) FDT grubu β actin, d) kontrol grubu TGF- β , e) LLLT grubu TGF- β , f) FDT grubu TGF- β , g) Kontrol grubu PDGF-BB, h) LLLT grubu PDGF-BB, i) FDT grubu, PDGF-BB, j) Kontrol grubu bFGF, k) LLLT grubu bFGF ve l) FDT grubu bFGF

25 adet rattan (8 adet kontrol, 8 adet LLLT ve 9 adet FDT) elde edilen total protein ekstraktlarına western analizi uygulanmıştır. Elde edilen istatistiki sonuçlar, TGF- β , PDGF-BB ve bFGF miktarları resim 14' te ve tablo 3 görüldüğü gibidir. TGF- β miktarının tüm gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır (Kruskal-Wallis testi $p=0,4924$). PDGF-BB'nin (Kruskal-Wallis testi $p=0,017$) ve bFGF'nin (Kruskal-Wallis testi $p=0,018$) anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Anlamlı fark bulunan PDGF-BB ve bFGF değerleri için uygulanan Dunn's testinde lazer ve fotodinamik tedavi grubu karşılaştırılmıştır. Hem PDGF-BB (Dunn's testi $p=0,016$) hem de bFGF (Dunn's testi $P=0,031$) değerlerinin fotodinamik tedavide anlamlı olarak arttığı görülmüştür.



Kruskal-Wallis testi
P= 0,4924

Kruskal-Wallis testi
P= 0,017
Dunn's testi
P=0,016

Kruskal-Wallis testi
P= 0,018
Dunn's testi
P=0,031

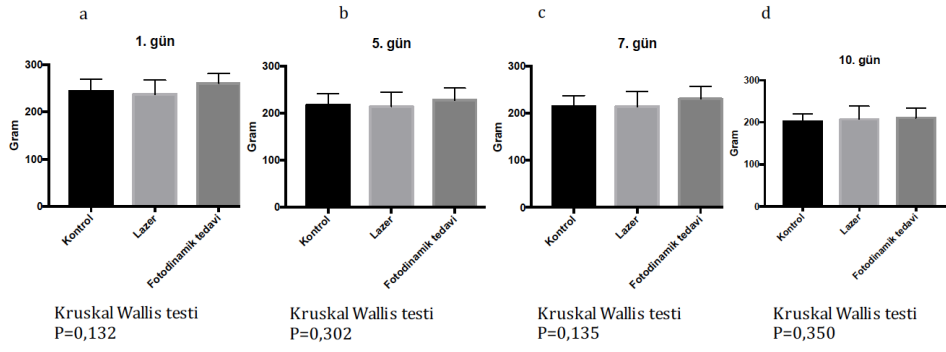
Resim 14 İstatiksel analiz sonuçları grafik üzerinde gösterilmektedir a) TGF- β b) PDGF-BB c) bFGF

Tablo 3 İstatiksel verilerin tablo üzerinde gösterilmesi

Grup		TGF- β	PDGF- BB	bFGF
Kontrol	n	8	8	8
	Medyan	,5466	,6107	,3203
	En düşük	,2766	,3233	,1479
	En yüksek	1,000	1,209	1,273
	Ortalama	,5900	,6881	,4507
	Standart sapma	,2686	,3019	,3743
Lazer	n	8	8	8
	Medyan	,4188	,3598	,3014
	En düşük	,2308	,0655	,0327
	En yüksek	1,294	1,191	1,478
	Ortalama	,5823	,4985	,4302
	Standart sapma	,3998	,4627	,4650
Fotodinamik Tedavi	n	9	9	9
	Medyan	,5149	1,133	1,013
	En düşük	,3166	,5227	,2608
	En yüksek	1,294	2,934	2,731
	Ortalama	,7172	1,334	1,115
	Standart sapma	,3714	,7394	,6982

4.2. Ratların Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Ratların ağırlıkları günlük olarak ölçülmüş Resim 15 ve Tablo 4'te görüldüğü gibi ve 1., 5., 7., ve 10. gündeki veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Kruskal-Wallis).



Resim 15 Ağırlık ölçümlerinin a)1., b)5., c)7., ve d)10. günde istatistiksel değerlendirmeleri grafik üzerinde gösterilmektedir

Tablo 4 1., 5., 7. ve 11. günlerdeki ağırlıkların istatistiksel verileri

Grup		1.gün	5.gün	7.gün	11.gün
Kontrol	n	8	8	8	8
	Medyan	252,0	224,5	223,5	207,5
	En düşük	200	179	177	173
	En yüksek	270	238	234	236
	Ortalama	240	215	212	204
	Standart sapma	25,54	23,39	23,39	22,67
Lazer	n	8	8	8	8
	Medyan	241,0	220,0	221,5	212,5
	En düşük	180	164	164	153
	En yüksek	272	253	252	259
	Ortalama	235	214	214	206
	Standart sapma	31,901	32,224	34,040	36,189
Fotodinamik Tedavi	n	9	9	9	9
	Medyan	261	239	238	228
	En düşük	216	176	178	172
	En yüksek	290	251	262	249
	Ortalama	261	228	231	219
	Standart sapma	20,34	25,51	26,54	25,42

4.3. Histolojik Değerlendirme

Ratların ağız dokusundan elde edilen ikiye bölünmesi esnasında biyopsi materyalinin yüzeyel kalması sebebiyle kontrol grubunun 4 adet örneğinde histolojik preparatlarda görüntü elde edilememiştir. Bu durumda histolojik değerlendirme 23 adet rattan (5 adet kontrol, 9 adet LLLT ve 9 adet FDT) yapılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5 Histolojik incelemede inflamasyon, muskuler atrofi, ülserasyon ve granülasyon dokusu gelişiminin skorlanması

Grup	İNF.	MUSKULER ATROFİ	ÜLSERASYON	GRANÜLASYON
1	3	3	3	2
1	4	3	3	4
1	3	2	2	3
1	2	2	2	1
1	4	4	4	3
2	3	1	3	2
2	2	2	1	1
2	2	1	1	1
2	2	2	1	1
2	2	2	2	1
2	2	2	1	1
2	4	4	3	3
2	4	4	3	4
2	4	4	3	3
3	2	1	1	1
3	2	1	1	1
3	3	1	2	2
3	2	2	2	1
3	4	3	3	3
3	3	2	2	2
3	3	1	2	2
3	4	4	3	3
3	4	4	3	4

Genel olarak tüm grupların histopatolojik incelemesinde inflamatuvar infiltrasyon artıkça yüzey epitelinde ülserasyon ve ülserasyon komşuluğunda iltihabi granülasyon dokusu gelişiminde artış saptanmıştır. Epitelinde ülserasyon izlenmeyen olgularda inflamatuvar yanıt da bununla orantılı olarak hafif–orta yoğunlukta olup bu olgularda yara iyileşmesinin (re-epitelizasyon) geliştiği düşünülmektedir (Resim 16). Ancak istatistiksel incelemede tedavi ve kontrol gruplarında histopatolojik incelemelerde anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan skorlamanın istatistiksel verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tüm gruplar inflamatuvar yanıt açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda bir olguda hafif, 2 olguda orta, 2 olguda ise şiddetli mikst tipte inflamatuvar infiltrasyon saptanmıştır. Tedavi alan LLLT grubunda beş olguda hafif, bir olguda orta, üç olguda ise şiddetli inflamasyon mevcutken diğer tedavi grubu olan FDT grubunda üç olguda hafif, üç olguda orta ve üç olguda şiddetli inflamatuvar infiltrasyon saptanmıştır. Genel olarak tüm gruplarda hafiften şiddetliye değişen oranlarda inflamatuvar infiltrasyon izlenmiştir. Resim 17'de skorlanan örneklerden skor 2, 3 ve 4 gösterilmiştir. İnflamasyon görülmeyen örnek olmaması sebebiyle skor 1 gözlenmemiştir. Gruplar arasında inflamatuvar yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,664$).

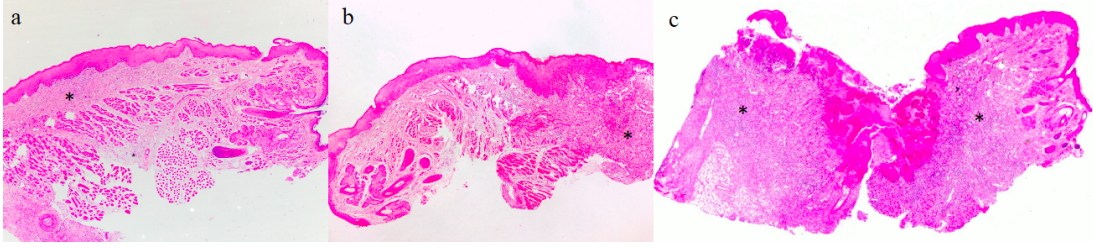
Musküler atrofi kontrol grubunda dört olguda, tedavi gruplarında ise on olguda hafif–şiddetli olarak izlenmiş olup istatistiksel incelemede gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,461$). Resim 18'de skorlanan örneklerden skor 1, 2, 3 ve 4 gösterilmiştir.

Epitelde ülserasyon açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda hafiften şiddetliye değişen yaygınlıkta ülserasyon mevcuttur. LLLT grubunda iki olguda, FDT grubunda ise dört olguda ülserasyon izlenmezken geride kalan tüm tedavi gruplarında hafiften şiddetliye değişen oranlarda ülserasyon mevcuttur. Kesitlerde ülserasyon izlenmeyen, yüzey epitelinin tam kat düzenli olarak saptandığı olgularda re-epitelizasyonun gerçekleştiği düşünülmüştür. Tedavi gruplarında kontrol grubuna göre re-epitelizasyon gelişimi daha belirgin olmakla birlikte istatistiksel incelemede gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,320$). Resim 19'da skorlanan örneklerden skor 1, 2, 3 ve 4 gösterilmiştir.

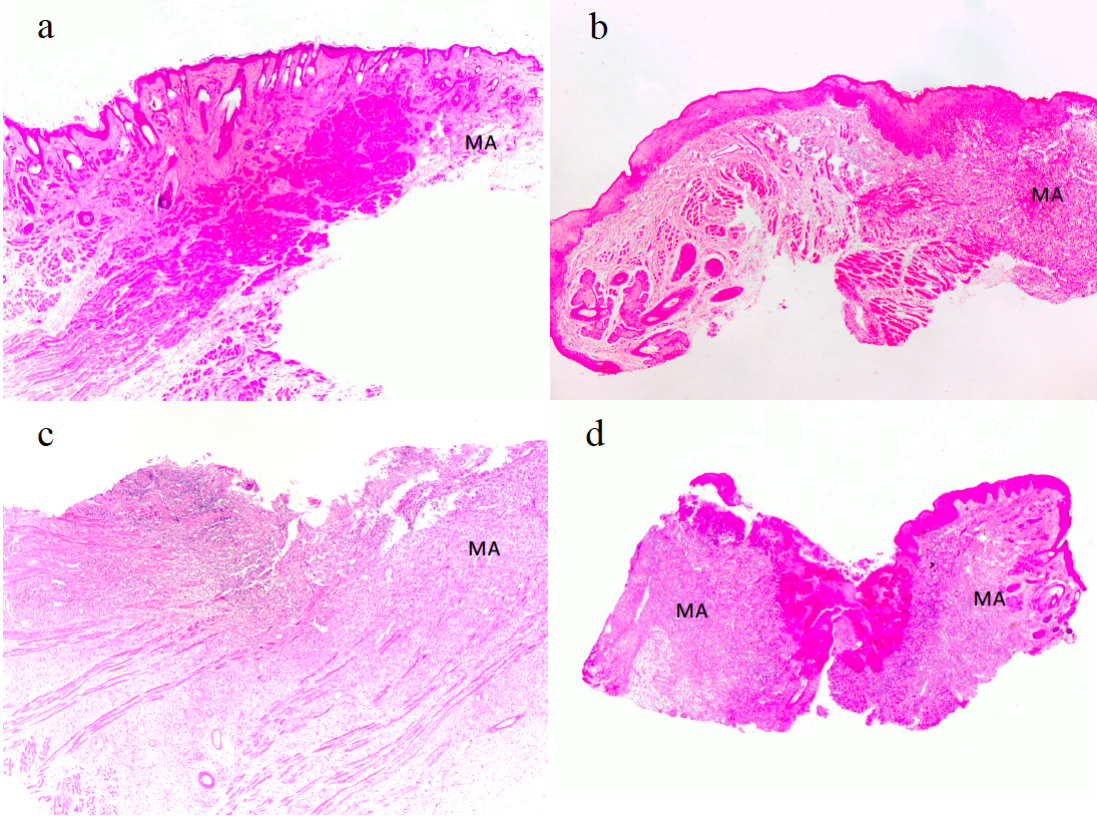
Granulasyon dokusu gelişimi LLLT ve FDT gruplarında 2'şer olguda izlenmezken diğer tüm olgularda hafiften şiddetliye değişen oranlarda mevcuttur. İstatiksel incelemede gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,483$). Resim 20'de skorlanan örneklerden skor 1, 2, 3 ve 4 gösterilmiştir.

Tablo 6 Yapılan skorlamanın istatistiksel verileri

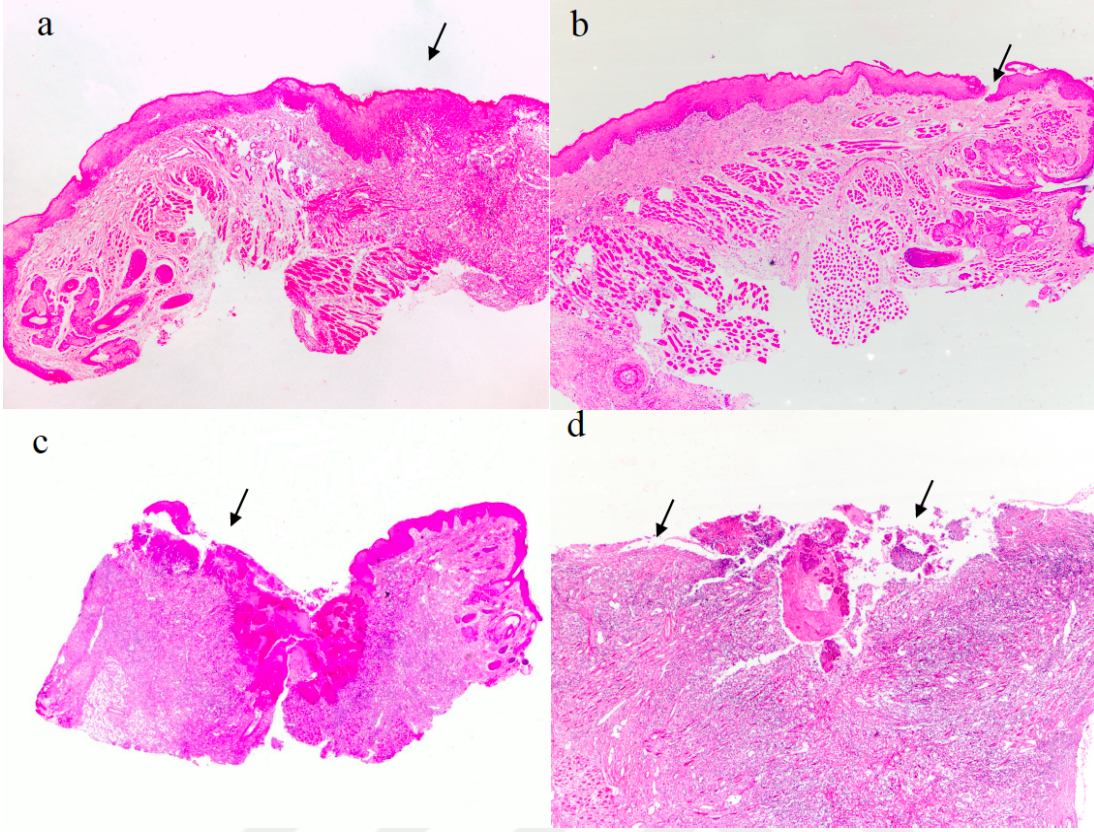
Grup		İNF	MUSKULER ATROFİ	ÜLSERASYON	GRANULASYON DOKUSU GELİŞİMİ
Kontrol	n	5	5	5	5
	Medyan	3,00	3,00	3,00	3,00
	En düşük	2	2	2	1
	En yüksek	4	4	4	4
	Ortalama	3,20	2,80	2,80	2,60
	Standart sapma	,837	,837	,837	1,140
LLL T	n	9	9	9	9
	Medyan	2,00	2,00	2,00	1,00
	En düşük	2	1	1	1
	En yüksek	4	4	3	4
	Ortalama	2,78	2,44	2,00	1,89
	Standart sapma	,972	1,236	1,000	1,167
FDT	n	9	9	9	9
	Medyan	3,00	2,00	2,00	2,00
	En düşük	2	1	1	1
	En yüksek	4	4	3	4
	Ortalama	3,00	2,11	2,11	2,11
	Standart sapma	,866	1,269	,782	1,054



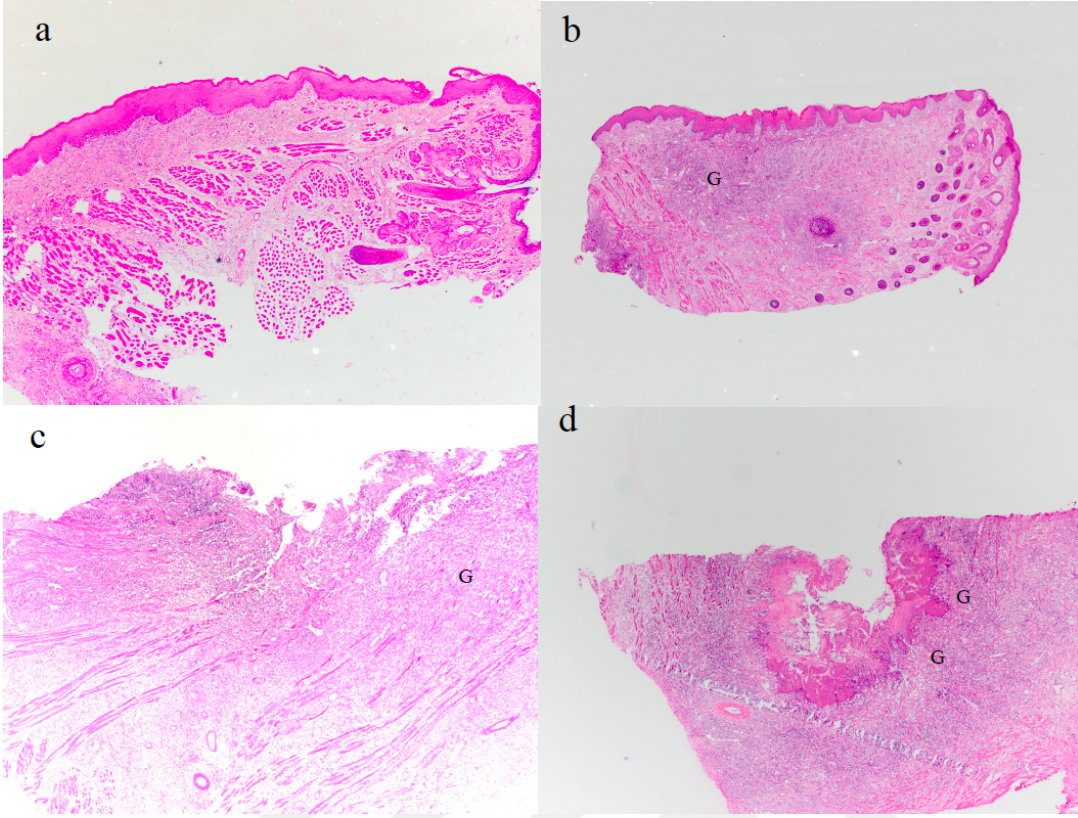
Resim 16 İnflamasyonun değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. (*) inflamasyonu simgelemektedir. a) Minimal inflamasyon (Skor 2) H&Ex100 b) orta derecede inflamasyon (Skor 3) H&Ex100 c) Şiddetli inflamasyon (Skor 4) H&Ex20



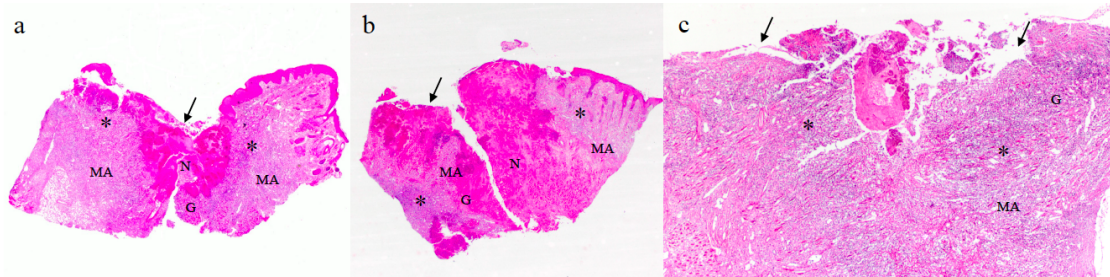
Resim 17 Muskuler atrofinin değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. MA mskuler atrofiyi simgelemektedir. a) Muskuler atrofi negatif (Skor 1) H&Ex100 b) Minimal mskuler atrofi (Skor 2) H&Ex 100 c) Orta derece mskuler atrofi (Skor 3) H&Ex200 d) Şiddetli mskuler atrofi (Skor 4) H&Ex 20



Resim 18 Ülserasyonun İnflamasyonun değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. Oklar ülserasyonu simgelemektedir. a) Ülserasyon negatif (Skor 1) H&Ex100 b) Minimal ülserasyon (skor 2) H&Ex100 c) Orta derecede ülserasyon (Skor 3) H&Ex20 d) şiddetli ülserasyon (Skor 4) H&Ex200



Resim 19 Granulasyon dokusu gelişiminin değerlendirilmesinde farklı skor dağılımları gösterilmiştir. G granülasyon dokusunu simgelemektedir a) granulasyon dokusu negatif (skor 1) H&Ex100 b) Minimal ülserasyon (skor 2) H&Ex20 c) Orta derecede granulasyon dokusu gelişimi (Skor 3) H&Ex 100 d) şiddetli granulasyon dokusu gelişimi (Skor 4)



Resim 20 Deneysel olarak oluşturulan OM'lerin ışın mikroskobu görüntüsü a) Kontrol grubu b) LLLT grubu c) FDT grubu. Oklar ülserasyonu, (*) inflamasyonu, N nekrozu, G granülasyon dokusu gelişimini, MA musküler atrofiyi simgelemektedir. a) kontrol grubunda orta derece ülserasyon, şiddetli inflamasyon ve musküler atrofi, ülserasyon altında nekroz varlığı gösteren örnek. H&E x20 b) LLLT grubunda şiddetli ülserasyon ve inflamasyon, orta derecede granulasyon dokusu ve musküler atrofi göstren örnek. H&E X20 c) FDT grubunda şiddetli ülserasyon ve inflamasyon, orta derecede granulasyon dokusu ve musküler atrofi gösteren örnek. H&EX200

5. TARTIŞMA

Fotodinamik tedavi güncel bir tedavi olup, diode lazer yüksek dozda uygulandığında antimikrobiyal tedavide ya da kanser tedavisinde kullanılabilir. FDT'nin daha düşük dozlarda uygulanmasıyla iyileşme faktörlerinin stimüle edildiğini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada; FDT'nin antimikrobiyal ve kanser tedavisi amaçlı uygulanan lazer dozunun, daha düşük olan LLLT dozunda uygulanarak, OM tedavisi üzerinde faydalı olabilecek iyileşmenin sağlanabilirliği ve sadece LLLT uygulamasıyla karşılaştırılması hedeflenmiştir. 2013 yılında Souza ve ark., antimikrobiyal FDT'nin dişeti oluğu sıvısındaki TGF- β seviyesini artırdığını bulmuşlardır. Ayrıca inflamasyona faydalı etkisinin FDT esnasında LLLT uygulanmasının olabileceği sebebiyle ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada fotodinamik tedavi sonucu OM bölgesindeki iyileşme faktörlerinin değişimi, LLLT sonucu ortaya çıkan değişimden farklılığı immunhistokimyasal ve histolojik olarak incelenmiştir.

Oral mukozit, KT ve RT gören hastaların ağız boşluğundaki mukozal dokuların ülserasyonudur. Literatürde farklı çalışmalarda baş boyun bölgesinden RT alan hastaların %75-100'ünde OM görüldüğü bildirilmiştir [27, 143]. OM'ler genellikle tedaviyi takiben 5-8. günlerde oluşmaktadır. KT uygulamasını takiben hızla OM oluşmaya başlamaktadır. Başlangıçta mukozitlerin varlığını hissetmeyen hasta ülserasyon fazında ağızda ve dudaklarda kuruluk, hassasiyet ve ağrı ile mukozitlerin varlığını hissetmeye başlamaktadır. MASSC/ISOO kanıt temelli klinik uygulama rehberlerinde RT ya da KT nedeniyle oluşan OM skorunu azaltmada anahtar bileşenin, multidisipliner ağız bakım protokollerinin geliştirilmesi ve bu protokollere ilişkin hasta ve çalışan eğitimi verilmesi olduğunu bildirmektedir [60, 144]. Literatür incelemesinde KT alan çocuklara OM skorunun azaltılmasına ilişkin oral hijyen eğitiminin etkin olduğunu belirten çalışmalara rastlanmıştır [145, 146]. Cheng ve ark. çalışmasında ağız bakım protokolünü düzenli olarak uygulamayan gruptaki OM skorunun ağız bakım protokolünü düzenli olarak uygulayan gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [145]. Cheng ve ark.'nın bir başka çalışmasında kanserli çocuklarda OM'nin skorunun azalmasında diş fırçalama, ağız çalkalama ve hasta eğitiminin önemli olduğu bildirilmiştir [146] Pinto ve ark. 2-15 yaş arasında akut lenfoblastik lösemi

tanılı, 10 gün boyunca methotrexate tedavisi alan çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, çocuklara klorheksidin ile ağız bakımı verilmiş ve kontrol grubu olarak ayrılan çocuklara hiçbir tedavi uygulanmamıştır. İki grup karşılaştırıldığında OM görülme sıklığının deney grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir [147]. Aslan ve ark.nın, KT alan yetişkin hastalarla yapmış olduğu çalışmada; kontrol grubundaki hastalara hiçbir girişim yapılmazken deney grubundaki hastalara KT'nin yan etkilerinden korunma ile ilgili eğitim verilmiştir. OM oranının deney grubundaki hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir [148]. Bu çalışmalara dayanarak KT alan bireylerde OM sayısının ve şiddetinin azaltılmasında, ağız mukozasının düzenli olarak değerlendirilmesi ve ağız bakımı konusunda eğitim verilmesinin etkili olabileceği düşünülmektedir.

OM'nin iyileşmesinin yavaş olması olumsuz etkiyi arttırmaktadır [94]. Bu çalışmada, kontrol ve lazer gruplarından birer hayvan sakrifikasyon öncesinde ölmüştür. Ayrıca, ratların ağırlıkları göz önünde bulundurulduğunda grupların hepsinde kilo kaybı yaşanmıştır. Bu çalışmada kilo kaybına etki açısından LLLT ve fotodinamik tedavi grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Cruz ve ark. da bu çalışmaya benzer olarak ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada fotodinamik tedavinin OM üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Deney hayvanlarının ağırlıklarını 5., 7., ve 10. günlerde ölçmüşlerdir. 10. günde ratların deney grubunun ortalama ağırlıklarının kontrol grubuna göre 30 g daha az olduğunu tespit etmiş ve bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ancak 5. ve 7. günlerde anlamlı farklılık saptayamamışlardır [94]. Ayrıca Cruz ve ark. kilo kaybı olmasına rağmen bütün gruplardaki ratların su ve besin alımlarında bir fark gözlememişlerdir. Yoshino ve ark., 5-FU enjeksiyonu ile OM oluşturdukları çalışmada ratların ağırlıklarını 0., 1., 2., 3., 4., 7., 9., 11., 14., ve 16. günlerde ölçmüşlerdir. 5-FU enjeksiyonu olan grupların hepsinde kilo kaybı gözlenmiştir. Bu çalışmada ratların ağırlıkları her gün ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara 5., 7. ve 10.günlerin yanında 1. günde de istatistik uygulanmıştır. Deneyin başlangıcında istatistik uygulanarak gruplar arasında fark olmadığı kanıtlanmıştır. Ayrıca 5., 7. ve 10. günlerde de fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada da ratların beslenme problemini ortadan kaldırmak için toz yem verilmiştir. Bu durum OM kaynaklı beslenememenin tek sorun olmadığına göstergesidir. Çünkü ratlara 5-FU uygulanmaya başlanmasından OM oluşumuna kadar geçen sürede de kilo kaybı

görülmüştür. Bu çalışmada OM şiddetinin ve meydana getirdiği semptomların hafifletilmesi amacıyla LLLT ve FDT tedavileri değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

Literatür incelendiğinde, LLLT amacıyla Er:YAG, Nd:YAG ve diode gibi farklı lazerlerin kullanıldığı görülmüştür [149, 150]. Er:YAG lazerin dalga boyu 2940 nm, Nd:YAG lazerin dalga boyu 1064nm'dir. Diode lazer olarak çeşitli dalga boyuna sahip cihazlar mevcut olup literatürde en sık 780-910 nm dalga boyu arasındaki cihazlar kullanılmaktadır [149, 150]. Diode lazerin ağız içinde yumuşak dokuda kullanılmasının en önemli sebeplerinden biri hemoglobin ve diğer pigmentler tarafından çok iyi absorbe olmasıdır. Nd:YAG lazerin de pigmente dokular tarafından iyi absorbe olduğu bildirilmiştir [151]. Bu çalışmada ICG solüsyonunun ışık absorpsiyonunun maksimum olduğu aralık 800-900nm olması sebebiyle 810 nm dalga boyunda diode lazerler kullanılmıştır.

LLLT; 630 – 980 nm dalga boyundaki lazerlerin, 50-500 mW enerji düzeyinde, pulsatif veya devamlı modda çalıştırılmasıyla yapılan tedavidir. Bu yöntemde öncelikli olarak, uygulanan bölgede biyostimülasyon sağlanması amaçlanmaktadır. Bunun için genellikle Ga AİAs ve diode lazerler kullanılmaktadır. LLLT mekanizması, lazer ışınlarının hücrelerde gerçekleşen oksidasyon ve redüksiyon olaylarını (redoks tepkimelerini) azaltması yoluyla doğal biyolojik iyileşmeyi stimüle etme esasına dayanmaktadır. Düşük redoks düzeyinde asidik halde bulunan hücre, lazer irradyasyonundan sonra alkali hale gelmektedir. Sağlıklı hücreler, normal şartlarda redoks düzeylerini değiştirmemekle beraber, lazer enerjisine güçlü bir yanıt vermektedir. Bu yanıt genellikle mitokondrilerde, hücrenin enerji kaynağı olan Adenozin Trifosfat (ATP) düzeyinin artırılması şeklinde olmaktadır [152].

Cerrahi sonrası sağlıklı bir yara iyileşmesinin sağlanabilmesi için, yara bölgesinde mikroorganizma inokülasyonunun azaltılması ve dolayısıyla da enfeksiyon oluşumunun önlenmesi gerekmektedir. Bu durum, periodontal tedaviler, kök kanal tedavileri ve kemik dokusunu ilgilendiren oral cerrahi işlemler için de geçerlidir [153].

LLLT içeren fototerapinin OM üzerine ağrıyı azaltan, profilaktik ve terapötik etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır [154]. In vitro hücre çalışmaları LLLT'nin potansiyel mekanizmasının belirlenmesine yardımcı olsa da, in vivo çalışmalarda kompleks yara iyileşme mekanizması

tam olarak açıklanamamıştır [81, 82, 155, 156]. Farklı hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen LLLT'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar sayesinde iyileşme süreci in vivo olarak araştırılmaktadır [39, 94, 133, 135, 157]. Deneysel hayvan çalışmaları ile LLLT'nin insan dokusu üzerine iyileşmeyi stimüle edici etkisi gerçekçi şekilde incelenmektedir [94, 157]. Yapılan çalışmalar arasında cerrahi sonrası yara iyileşmesinin, ciltteki flebin iyileşmesinin, yanık yara iyileşmesinin, yaranın tensil gücünün, kemik doku iyileşmesinin ve sinir rejenerasyonunun üzerine etkisinin incelenmesi vb. bulunmaktadır [83, 86, 128, 136, 154, 158, 159]. Bu çalışmada ratlarda kemoterapotik ajan enjeksiyonu sonrası deneysel olarak oluşturulan OM'in iyileşmesini stimüle eden FDT ve LLLT sonrası yaradan elde edilen PDGF-BB, TGF- β , bFGF iyileşme faktörlerinin miktarı karşılaştırılmıştır.

OM'in deneysel olarak oluşturulması için bu çalışmada izlenen protokol Sonis ve ark. [134] tarafından önerilmiş ve Leitão ve ark. [135] tarafından geliştirilmiştir. Sonis ve ark. ratlara 35-40 Gy'lik tek doz RT uyguladıktan sonra mukozada çizgisel travma oluşturmuşlardır [134]. Literatürde RT yerine 5-FU verilerek OM oluşturulan birçok çalışma mevcuttur. Leitão ve ark. çalışmamıza benzer şekilde 1. ve 3. günlerdeki uygulamalarında sırasıyla 60 ve 40 mg/kg 5-FU vererek OM oluşturmuşlardır [135].

Yoshino ve ark ise 1. ve 3. günlerde 60 mg/kg 5-FU uygulamışlardır [160]. Ancak pilot çalışmamızda Leitão ve ark.'nin uygulama dozlarıyla OM oluşturamamamız sebebiyle bu çalışmada daha yüksek dozda, Aras ve ark., ve Franca ve ark. gibi 1. ve 3. günlerde sırasıyla 100 ve 65 mg/kg olarak uygulanmıştır [133, 161].

Çalışmalar, KT veya RT alan hastalarda OM başlangıç evresinde açığa çıkan ROT'ların etkili şekilde bloke edilmesi veya ortadan kaldırılması durumunda mukozal hasarın azaldığını göstermiştir [162]. LLLT'nin antioksidan enzimleri ve inflamasyonu uyardığı bilinmektedir [94]. LLLT'nin insanlarda rekürrent aftöz stomatitis, OM ve orofaringeal ülserasyonlar gibi yumuşak doku lezyonlarında iyileşmeyi kolaylaştırdığı bildirilmiştir [163]. Aftöz ülser ve rekürrent herpetik lezyonlara prodromal evresi sırasında LLLT ile biyostimülasyon uygulanması lezyon oluşumunu durdurur, iyileşme zamanını tümüyle hızlandırmakta ve rekürrens sıklığını azaltmaktadır [164]. LLLT'nin OM üzerinde de önleyici ve tedavi edici etkilerini inceleyen çalışmalar vardır [35, 133]. Franca ve ark. ile Cruz ve ark., çalışmalarında

LLLT'nin önleyici etkilerini değerlendirmek için deney hayvanlarında OM oluşturma protokolünü uyguladıktan sonra OM oluşumunu beklemeden LLLT uygulamaya başlamışlardır. Aras ve ark. ise bor maddesinin OM'yi tedavi edici etkisini araştırmış ve tedaviye başlamadan önce OM oluşumunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada yapılan tedavilerinin etkilerini değerlendirmek amacıyla Bayer ve ark.'nın [102] çalışmasında olduğu gibi OM oluşu gözlenmiş ve 7. günde LLLT ve fotodinamik tedavi uygulamasına başlanmıştır.

OM şiddetli ağrıya sebep olması nedeniyle bireylerin genel durumu olumsuz etkilenmektedir. Maksillofasial bölgeyi ilgilendiren ağrılı lezyon ve bozuklukların tedavisinde LLLT'nin başarılı olduğunu ve analjezik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [165-167]. LLLT ile verilen elektromagnetik enerjinin tüm hücre fonksiyonlarını, doku ve organ etrafında biyolojik alanı stimüle ettiği ileri sürülmüştür. Biyostimülasyon etkisi biyokimyasal, proliferatif aktivitenin stimülasyonu veya inhibisyonu şeklinde olabilmektedir. LLLT sonrası hücrede oluşan enerji düzeyi değişiklikleri sonucu biyostimülasyon gerçekleştiği düşünülmektedir [168]. Vizi ve ark. LLLT'nin sinir pleksuslarında asetilkolin salınımını arttırarak sinirsel iletimi stimüle ettiğini göstermişlerdir [169]. Sinir iletiminin artmasına rağmen, Waylonis ve ark. LLLT'nin dokularda endorfin seviyesini arttırarak, Walker ve ark. ise serotonin ve endojen opiyat salınımını arttırarak, hissedilen ağrının azaldığını göstermişlerdir [170, 171]. Ayrıca LLLT'nin hücrenin yükseltilmiş redoks sistemleri ve ATP üretimindeki artışı sağlayarak nöral membranları restore ettiği ve ağrı geçişini azalttığı da belirtilmiştir [172]. Nes ve ark. LLLT'yi OM üzerine 35 J/cm² dozunda uygulayarak yaptıkları çalışmada ağrının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir [173]. LLLT'nin cerrahi takiben kullanım amacının semptomların azalması ve ağrı ile iyileşme sürecini kısalttığı bilinmektedir. Bu nedenle postoperatif ağrı kontrolünde alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir [174]. Analjezikler ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ile kıyaslandığında LLLT'nin ağrı azaltmadaki rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak lazer ışınının endorfin salımını arttırdığı ve bradikinin salımını azalttığı, ayrıca ağrı eşliğini yükselttiği kanıtlanmıştır [175].

Ghamsari etki mekanizmasını araştırdığı çalışmasında, LLLT'nin enflamasyonu ve ödemi azalttığını, deri rejenerasyonunu ve kollajen sentezini arttırarak iyileşmeyi stimüle ettiğini belirlemiştir [176]. LLLT'nin cerrahi yara iyileşmesinde, yanıklarda, kemik dokuda, sinir

dokusunda vb. olumlu etkisinin olduğu bilinmektedir [128, 177]. Soto ve ark. LLLT'yi 22 gün boyunca pediatrik hastalara hem ağız içinden hem de ağız dışından uygulamış ve oral mukozit şiddetinin azaltılmasının yanında önlediğini de görmüşlerdir [178]. In vitro çalışmalar göstermektedir ki LLLT kollajen sentezini uyarır, keratinosit hücrelerinin motilitesini artırır, iyileşme faktörlerinin salınımını artırır ve fibroblastların yaralanmada inflamatuvar cevapta rol alan miyofibroblastlara dönüşümünü hızlandırır [81, 82, 153, 155, 156].

LLLT, çalışmalarda birçok dalga boyunda (en sık 632.8, 670–680, 780, and 820–830 nm) uygulanmıştır. 904 nm GaAs lazerlerin insan fibroblastlarındaki proliferasyonu arttırdığı ancak prokollejen sentezini arttırmadığı bildirilmiştir [179]. 670 nm GaAlAs lazer rat miyofibroblastlarının ve kollajenin sentezini arttırmaktadır [180]. 670 nm, 692 nm, 780 nm ve 786 nm diode lazerlerin gingival fibroblastları arttırdığı bildirilmiştir [181]. Hawkins ve Abrahamse gerçekleştirdiği hücre çalışmalarında, hücreleri aydınlık ve karanlık ortamlarda farklı dalga boylarında LLLT uygulamış ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, hücre canlılığını muhafaza etme, sitotoksitenin azaltılması, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımının artırılması ve kısaca hücre proliferasyonunun ve gelişiminin artırılması için karanlık ortamda 632.8 nm, aydınlık ortamda 830 nm ve 1064 nm dalga boyunun uygun olduğunu vurgulamışlardır [182]. Fekrazad ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları 21 günlük deneysel bir çalışmada yanık yaralar üzerine uygulanan farklı lazer dalga boylarını (405 nm, 532 nm, 660 nm 810 nm sırasıyla mavi, yeşil, kırmızı ve kızılötesi) sürekli modda 1.5 J/cm² olacak şekilde uygulamışlardır. Histolojik inceleme sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Ancak akut dönemde mavi lazer, ilerleyen dönemlerde kırmızı ve kızılötesi lazerlerin kullanımını önermişlerdir [183]. Jahangiri ve ark. 670 nm ve 810 nm diode lazeri birlikte uygulanması sonrası yara iyileşmesini incelemişlerdir. İyileşme parametreleri değerlendirildiğinde, LLLT ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [184]. Al-Watban ve ark. yara iyileşmesinde kullanılan lazer tedavisini farklı dalga boylarında kullanmış (He–Ne 632.8 nm, He–Cd 442 nm, Ar 514, 670, 780, ve 830 nm; ve CO₂) ve en iyi etkinin He–Ne 632.8 nm ile elde edildiğini saptamışlardır [185]. Enwemeka ve ark. da benzer şekilde 632.8 dalga boyu ile en yüksek tedavi etkinliği olduğunu belirtmişlerdir [186]. Vidinsky ve ark. 670 nm diode lazer ile uyguladıkları LLLT'nin ratlarda cerrahi yaraların iyileşmesinde, epitelizasyonun ve olgunlaşma fazının hızlanmasında rol oynadığını göstermiştir [187]. ICG

solüsyonu yaklaşık 800-900 nm aralığında maksimum ışık absorpsiyonu göstermektedir [188, 189] Bu çalışmada ICG'nin en duyarlı olduğu dalga boyu aralığı olan 810 nm diode lazer kullanılmıştır. LLLT uygulaması aydınlık ortamda yapılmıştır.

Çeşitli in vitro çalışmalar doğru dalga boylarında, uygun çıkış parametreleri ve güç yoğunluğunda uygulanan LLLT'nin fibroblastların çoğalmasını uyardığını göstermektedir [156]. Pourzarandian ve ark., 1,68 ile 5 J/cm² enerji değerleri arasında Er:YAG lazer uygulayarak yaptıkları çalışmada yüksek dozlara çıkıldıkça ya fibroblastlar üzerinde bir etki görülmediğini ya da proliferasyon etkisinin azaldığını rapor etmişlerdir [149]. Bu sebeple Karu ve ark. pozitif etkileri için farklı aralık değerleri önermiştir ve fibroblast uyarılması için gerekli enerji 0,45 ile 60 J/cm² arasındadır [190]. Literatürde lazerin OM'de profilaktik ya da semptomları azaltıcı tedavi olarak 0.99-120 j/cm² arasında uygulama dozları mevcuttur [89]. Çalışmalar göstermiştir ki yapılan tedaviler yüksek dozda uygulandığında antimikrobiyal etkinlik artmaktadır [13, 94, 137, 191]. Ancak iyileşmenin stimüle edilmesini ve iyileşme faktörlerini araştıran çalışmalarda lazer daha düşük dozlarda uygulanmaktadır [102, 192]. AlGhamdi ve ark. 0.5 - 4.0 J/cm² enerji aralığında ve 600 -700 nm görünür ışık spektrumunda düşük seviyeli lazer uygulamasının birçok hücre tipinde proliferasyonu artırdığını belirtmişlerdir [159]. Pereira ve ark. Ga-As diode laser 904 nm kullanarak yaptıkları çalışmada hücre gelişimi için en uygun dozun 3 ve 4 J/cm² olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca 5 J/cm² LLLT uygulandığında prokollajen sentezine ve hücre gelişimine etkili olmadığını vurgulamışlardır [179]. Ancak literatürde 5 J/cm² enerji densitesi ile hücre proliferasyonunun uyarıldığı çalışma da mevcuttur [182]. Bensadoun profilaksi için optimum dozun 2-3 J/cm² olduğunu ve terapötik etkinin 4 J/cm² nin altında elde edilemeyeceğini söylemişlerdir. Ayrıca uygulama yapılırken lezyonun üzerinde tarama hareketi yapılması yerine tek bir noktadan uygulanması gerektiğini savunmuşlardır [154].

George ve ark.'nın fotosensitizanları araştırdığı çalışmada ICG'nin etkisiz çıkmasının sebebi arasında 3.6 J/cm² gibi düşük bir enerji dozu ile uygulanması olabileceğini düşünmüşlerdir [138]. Srikanth ve ark. 810 nm diode lazeri sürekli modda 0.7 W çıkış gücünde 5 s boyunca yaklaşık 1. molar diş çapında uygulamışlardır ve periodontal iyileşmeyi araştırmışlardır [137]. Srikanth ve ark.'nın uyguladığı lazer dozunun George ve ark. ile benzer olmasına rağmen bu çalışmada uygulanan fotodinamik tedavinin periodontal iyileşmeyi olumlu etkilediği

vurgulanmıştır. Diğer araştırmacılar göstermiştir ki 10 J/cm^2 enerji densitesinin üzerinde olan lazer ışınlanması DNA'ya zarar vermektedir [155, 182, 185, 186, 192]. Neiburger ve ark. He-Ne lazer uygulandığında optimum yara iyileşmesinin 1 ile 20 J/cm^2 enerji densitesi arasında olduğunu bildirmişlerdir [193]. LLLT uygulamasında lazerin beyazlatma ucunun kullanılması uygulama çapının artmasına yardımcı olmaktadır. Bu sayede ışınlanan bölge çapının artması uygulanan enerji densitesinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır [132]. Bu çalışmada OM üzerine lazer 18.75 J/cm^2 enerji densitesinde uygulanmıştır.

LED cihazları hem aralıklı hem de daimi dalga modlarında mevcut olup, medikal olarak uygulanabilmektedir. Daimi ve aralıklı mod etkisinin farklı süre, aralık, pulse zamanı, pulse aralığı gibi parametrelerle hücresel yanıt üzerine etkisi araştırılmıştır. Bugüne kadar yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tartışmalı sonuçlar alınmıştır. Ardişık pulse optik enerji, kollajeni devamlı moda göre daha fazla uyarabilmektedir. Bazı durumlarda ultra-kısa pulse tedavisi, devamlı ışınlamaya göre daha derin dokuya nüfuz edebilir [194]. Al Watban ve ark. daimi ve aralıklı modda uygulanan LLLT'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlardır ve daimi modun aralıklı moda göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir [192].

Lazerin dokuya uygulama uzaklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Cruz ve ark. LLLT'yi kontak modda uygulamışlardır [89, 94]. El-Khordagiu ve ark. ise lazeri 3 cm uzaktan uygulamışlardır [95]. Fekrazad ve ark. ve Safavi ve ark. ise 1mm uzaklıktan uygulamışlardır [35, 183]. Bu çalışmada Aggarwal ve ark. ve Arduino ve ark. gibi lazer uygulaması dokudan 2 mm uzaklıktan gerçekleştirilmiştir [136, 158].

FDT'de birçok FS ajan kullanılmaktadır. Bu ajanların bazıları henüz araştırma aşamasında olup pratikte kullanılmamaktadırlar. Yapılan in vitro ve in vivo deneysel çalışmalara rağmen hala tam olarak ideal bir FS ajan bulunamamıştır. Bugüne kadar kullanımda olan değişik FS'ler için standardize edilmiş bir radyasyon parametresi (ışık gücü mW/cm^2) bulunmamaktadır. Ancak lezyonların çoğunun tedavisinde $25-300 \text{ J/cm}^2$ arasında ışık dozları bildirilmiştir. Fotodinamik tedavide uygulanabilecek FS'ler arasında en sık kullanılan ajan metilen mavisidir. Metilen mavisi 373.9 g/mol moleköl ağırlığına sahiptir, bazik karakterlidir ve 663 nm dalga boyunda maksimum absorbans gösterir. Metilen mavisinin genellikle oksit yüzeyleri ile etkileşime girmesi sebebiyle vücutta toksik bir etki gösterdiği düşünülmektedir

[100, 195]. Metilen mavisi katyonik bir ajan iken ICG anyonik davranış göstermektedir. George ve ark. anyonik ve katyonik fotosensitizanların gram pozitif *Enterococcus faecalis* ve gram negatif *Actinobacillus actinomycetemcomitans* bakteriler üzerine etkisini araştırmıştır. Katyonik metilen mavisi ve rose bengal ve anyonik ICG uygun dalga boylarında kullanılmıştır. Metilen mavisinin diğer ajanlar arasında fotosensitizan etkisinin en fazla olduğu görülmüştür [196]. Daha önce yapılan çalışmalarda metilen mavisinin ciddi toksik etkisinin olduğu, korneal ödeme sebep olabildiği, hatta postoperatif dönemde sekel bırakabildiği bildirilmiştir [197, 198]. Toksisitesinin daha az olması sebebiyle metilen mavisi yerine ICG ile yapılan fotodinamik tedavi çalışmalarda mevcuttur [137, 199-202]. Topaloglu ve ark. yaptıkları çalışmada ICG'nin 800 nm civarındaki ışığa duyarlı olduğunu ve hazırlanma aşamasında günışığının yapısını bozabileceğini vurgulamışlardır. ICG uygulama dozu üzerinde yaptıkları çalışmada ratlarda abrazyon yara modeli oluşturarak ICG'yi 0.5, 1 ve 2 mg/ml uygulamış ve bu dozların ajanın etkinliğini değiştirmediğini saptamışlardır. Bu sebeple 0.5 mg/ml'yi toksik etkisini azaltmak amacıyla önermişlerdir [138]. Bu çalışmada ICG, hazırlanması aşamasında karanlık ortamda muhafaza edilmiştir.

Klinik çalışmalarda uygulanan ICG dozu değişmekte olup toksisitesinin az olması sebebiyle 5mg/ml gibi daha yüksek dozda uygulayan çalışmalar bulunmaktadır [137]. Bu çalışmada fotosensitizan olarak uygulama dozu 1mg/ml olan ICG kullanılmıştır. Fotosensitizan uygulanmasından sonra penetrasyon oluşabilmesi için beklenilebilir [94]. Ancak ağız içinde uygulama yapıldığında ve yara iyileşmesinin incelendiği yayınlarda bekleme süresinden bahsedilmeyen yayınlar mevcuttur [137]. Bu durumun sebebinin tükürük akışı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada ICG'yi OM üzerine sürdükten sonra beklemeden lazer uygulamasına geçilmiştir.

Fotosensitizan kullanımından sonraki en büyük yan etki ışık hassasiyettir. Sensitörün sistemik uygulanması, deride fotosensitörün uyarımı ve kalıcı ışık hassasiyeti ile sonuçlanır. FS'ların bazıları gün ışığıyla aktive olur ve birinci veya ikinci derece yanıklara neden olabilir. Bu sebeple, ilaç elimine edilene kadar birkaç saat veya haftaya değişen bir süre doğrudan güneş ışığı alınımından sakınılmalı, güneş ışığına maruz kalınacağı durumlarda deri ve gözde koruyucu önlem alınması sağlanmalıdır [203]. FDT'nin sistemik yan etkileri baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare, ağız kuruluğu, nefes darlığı, baş dönmesi, hiperestezi ve

parestezi olup tedavi uygulamasını durdurmaya gerektirmezler. Genelde FDT, işlem sırasında ağrılı bir tedavi olmamasına karşın ilerleyen saatlerde çok sayıda hastada şiddetli ağrı şikayetine rastlanır. Bu nedenle ağrı kesicilerin lazer tedavisinden hemen önce veya sonra verilmesi tavsiye edilmektedir [203]. Nadir olarak da, kullanılan FS ve/veya hastaya bağlı olarak allerjik reaksiyonlar, akciğer parametrelerinin değişmesi durumları gözlenebilmektedir [204, 205]. Bu çalışmada kullanılan 5-FU'ya bağlı olarak da toksisite oluştuğu için ICG'nin toksisitesi değerlendirilememiştir.

Fotodinamik tedavinin, yapılan birçok araştırma sonucu, diş hekimliği alanında kullanılabileceği gösterilmiştir. Düşük toksisitesi ve hücre seçici özelliğinin yanı sıra FDT'nin antibiyotik tedavileri sonucu oluşan "direnc" sorununa bir çözüm olarak düşünülebileceği ileri sürülmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda FS'nin hasta doku üzerindeki seçiciliğinin artırılması ve fotohassasiyetinin azaltılması üzerine yoğunlaşılmalıdır [206].

Lazerlerin kullanıldığı cerrahi işlemlerde dokulara verilen yüksek yoğunluklu lazer irradyasyonu, mikroorganizmalarda protein denatürasyonuna neden olarak cerrahi alanda dekontaminasyon sağlamaktadır. LLLT'de ise, dokularda sıcaklık artışı gerçekleşmemektedir. Dolayısıyla, yüksek yoğunluklu lazerler ile elde edilen yara dekontaminasyonunun, LLLT ile gerçekleştirilmesi mümkün değildir. Ancak, LLLT ile oluşan fotosensitizasyon sayesinde, fotodinamik antimikrobiyal kemoterapinin gerçekleştiği düşünülmektedir [207]. Lazerin antimikrobiyal etkisi ekstrensek fotosensitizör boyaların yüksek oranda reaktif oksijen türleri üretmesi yoluyla gerçekleştirilmektedir. Oksijen radikalleri bakterilerin membran, mitokondri ve DNA'larına zarar vererek mikroorganizmanın ölümüne sebep olur [208]. Bu tedavi için diode lazer, LED ışını gibi çeşitli ışık kaynakları kullanılmıştır [209, 210]. LLLT, uygulama esnasında yüksek enerjili lazer uygulamalarında olduğu gibi dokuda sıcaklık artışı oluşturmaması sebebiyle güvenle kullanılmaktadır [211]. FDT'de de lazerin kontrollü uygulaması ile dokuda 55 °C'nin aşılmadığı bildirilmiştir [212]. Ancak fotodinamik tedavinin antibakteriyel özelliğinden faydalanmak amacıyla enfekte bölgelerde ışın kaynağı çok yüksek dozlarda uygulanmaktadır. Ciepik ve ark. in vitro olarak yaptıkları çalışmada, dental reçinelerin polimerizasyonu amacı ile kullanılan LED cihazının ilave bir fotosensitizere ihtiyaç duymadan periodontal bir patojen olan *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*'ı ortadan kaldırabildiğini göstermişlerdir.

Ayrıca, geliştirilmiş fotosensitizerin bakterilere karşı ikili bir mekanizma ile etkili olduğu, patojenlerin hücre duvarına yapışabildiği, ilave ışığa ihtiyaç duymadan biyofilm yapısını bozabildiği ve 120 s süresince $150/\text{cm}^2$ ışığa ile mikrobiyal biyofilmi $\geq 99.99\%$ oranında inaktive edebildiği gösterilmiştir [213]. De Sousa Farias ve ark. yaptıkları çalışmada FDT'yi 320 ve $640 \text{ J}/\text{cm}^2$ uygulayarak Streptococcus Mutans üzerine antibakteriyel olarak etkili bulmuşlardır [214]. Topaloglu ve ark. enfekte abrazyon yara modelinde Staphylococcus Aureus üzerine en etkili FDT için uygulanan lazer dozunu $450 \text{ J}/\text{cm}^2$ olarak bildirmişlerdir [138]. Ayrıca, FDT'nin daha düşük dozlarda uygulanarak iyileşmeyi stimüle ettiği bilinmektedir. Souza ve ark. $0,06 \text{ J}/\text{cm}^2$ densitesinde FDT uygulaması sonrası diş eti oluşu sıvısındaki TGF- β 'nin artması sebebiyle FDT'yi cerrahi tedavinin alternatifi olarak göstermişlerdir [191]. De Moraes ve ark. FDT'yi $7 \text{ J}/\text{cm}^2$ densitesinde uygulayarak tümör nekrotizan faktörün diş eti oluşu sıvısındaki salınımını ve hücre apoptozu azalttığını göstermişlerdir. Bu durumda cerrahi küretaj yapılmadan da doku yıkımının azaldığını ve iyileşmenin hızlandığını savunmuşlardır. Mendoza-Garcia ve ark. yara iyileşmesi modeli üzerinde FDT'nin iyileştirici etkisini araştırmış ve uygulanan ışının dozunu radyometre ile ölçerek $20 \text{ J}/\text{cm}^2$ olacak şekilde uygulamışlardır [215]. FDT'nin reepitelizasyonu ve doku remodelingini arttırdığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda, hem LLLT hem de FDT grubunda bFGF ve PDGF-BB seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve FDT grubundaki bFGF ve PDGF-BB seviyelerinin artışının LLLT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Bu sebeple FDT'nin iyileşmeyi LLLT'ye göre daha fazla stimüle ettiğini bulduk. Çalışmamızda iyileşmeyi stimüle etmesi amacıyla kullanılan enerji densitesi Mendoza-Garcia ve ark. benzeri şekilde $18,75 \text{ J}/\text{cm}^2$ olarak düşük dozda uygulanmıştır.

MASCC kılavuzunda, bir uygulamaya yönelik güçlü kanıtlar bulunan öneride tüm vücut radyasyon tedavisi alan ya da almayan, yüksek doz kemoterapi ile hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan tüm hastalarda oral mukoziti önlemek için LLLT (650 nm dalga boyu, 40 mV gücünde ve her santimetrekare $2 \text{ J}/\text{cm}^2$ doku enerji dozu olacak şekilde ışına maruz bırakılır) önerir (Kanıt Düzeyi II) yer almaktadır. Ayrıca bir uygulamaya yönelik zayıf kanıtlar bulunan öneride baş ve boyun kanserleri için beraberinde kemoterapi alsın ya da almasın radyoterapi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için LLLT'nin kullanılabileceğini (dalga boyu 632 nm civarında) önerir (Kanıt Düzeyi III). Ancak bu kılavuza hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar dahil edilmemiştir. Bayer ve ark. diode lazer tedavisinin

PDGF-BB ve bFGF seviyelerini arttırarak hücre proliferasyonu, fibroblast büyümesini ve yara iyileşmesi sürecini hızlandırdığını savunmuşlardır [102]. Biz de bu çalışmada benzer şekilde LLLT ile PDGF-BB ve bFGF seviyelerinde bir artış görüldüğünü ve FDT'nin bu iyileşme faktörleri üzerinde artışa etkisinin LLLT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

Yara iyileşmesinde birçok iyileşme faktörü ve sitokinler görev almaktadır [34]. Safavi ve ark. periodontal dokular üzerinde en önemli iyileşme faktörleri ve sitokinleri IL-1 β , TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), PDGF, TGF- β , bFGF olarak bildirmiş ve LLLT'in etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçta PDGF ve TGF- β 'nin artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır [35]. Bu verilere dayanarak Bayer ve ark., PDGF-BB, TGF- β ve bFGF'nin en önemli büyüme faktörleri arasında olduklarını ve LLLT ile bu büyüme faktörlerinin miktarı vasıtasıyla iyileşmenin artabileceğini savunmuşlardır [102]. bFGF (FGF-2) FGF ailesinin bir üyesi olup fibroblast ve vasküler endotelial hücre için en temel ve önemli iyileşme faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[36] Ayrıca, bFGF akut yara iyileşmesinde, granülasyon dokusunun oluşmasında, re-epitalizasyonda ve doku yenilenmesinde görev alır [216]. Yapılan çalışmalarda bFGF'in ayakta oluşan ülserlerin tedavisinde başarılı olmadığı gösterilse de topikal bFGF uygulamasının yanık yaralarının ve venöz ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığı da bilinmektedir [36, 108, 112]. Ayrıca TGF- β ve PDGF de inflamasyon, granülasyon, anjiogenezis, bağ doku rejenerasyonu, re-epitalizasyon ve yara iyileşmesi için diğer iyileşme faktörlerinin salınımını arttırarak makrofajları uyardığı için son derece önemlidir [36, 40, 129]. Turk ve ark. hepatik hasarlı ratlar ile yaptıkları çalışmada 5 gün boyunca hasarlı dokuya iyileşme faktörlerini enjekte etmişler ve iyileşme faktörlerinin hasarlı doku üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak, TGF- β 'nin hepatik hasarı azalttığını bildirmişlerdir [217]. TGF- β 'nin bFGF'i stimüle ettiği ispatlanmıştır [218]. TGF- β ve PDGF kollajen üretimini arttırır, matriks formasyonunu etkiler ve kollajen formasyonunu azaltan metalloproteinaz aktivitesini engeller. PDGF, TGF- β ve FGF seviyeleri kronik yaralarda azalmaktadır. PDGF-BB (Becaplermin) ve bFGF, klinik tedavide kullanılmaktadır [36]. PDGF-BB, diabetik hastalarda bası yarası olan bireylerde başarıyla uygulanmaktadır ve kronik yara iyileşmesinde tedavide kullanılan FDA onaylı bir ilaçtır. Ayrıca, Keratinosit Büyüme Faktörü-1 (KGF-1/palifermin, FGF-7) FGF ailesinin bir üyesidir. MASCC klinik uygulama rehberi tarafından, hematolojik bir malignite için yüksek doz

kemoterapi ve vücut radyasyonunu takiben otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda oral mukozitten korunmak için bakım tedavisinden önce 3 gün boyunca ve transplantasyon sonrası 3 gün boyunca (60 µg/kg dozunda) rekombinant insan KGF-1 kullanımını önerir (Kanıt Düzeyi II). Ayrıca, süttten elde edilen büyüme faktör ekstraktında TGF-β, FGF ve PDGF bulunmaktadır. Bu ekstraktın kemoterapi ilaç uygulamasının öncesinde ve sonrasında içilmesinin epitelyal hücrelerin yaşam süresini arttırabileceği bildirilmiştir [124, 219]. Sonuç olarak, bu çalışmada FDT'nin ve LLLT uygulamasının PDGF-BB, TGF-β ve bFGF'in seviyesine etkisi araştırılmıştır. Tüm gruplarda TGF-β açısından istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Her iki tedavi yönteminde de PDGF-BB ve bFGF'in dokudaki miktarı arttığı ancak FDT sonrası artışın LLLT'ye göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Deneysel OM üzerinde yapılan çalışmalarda histolojik olarak yapılan incelemelerde inflamasyon, kan damarları, muskuler atrofi, nekroz ve ülserasyon araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda histolojik değerlendirme farklı günlerde alınan biyopsi ile karşılaştırmalı olarak yapılmış ve elde edilen sonuçlara istatistik uygulanmamıştır [94, 133, 140, 157, 161]. Bu çalışmada incelediğimiz iyileşme faktörlerini değerlendirebilmek amacıyla 11. günde sakrifikasyon aşamasında biyopsi aldık. Elde ettiğimiz sonuçlarda da literatürdeki ile paralel olarak tüm gruplarda yaygın inflamasyon, ülserasyon ve muskuler atrofi saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlarda, iyileşme faktörleri miktarındaki değişim lazer dozuna bağlı olabilmektedir. Literatürde farklı dozda LLLT uygulamaları mevcuttur ve uygulama dozunun hesaplanmasında bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu çalışmada uygulanan lazer uygulama dozu daha önceki çalışmalarda da kullanılmıştır. Ancak özellikle fotodinamik tedavi sonucu iyileşme faktörlerinin miktarıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan tedavinin doza bağlı olarak değişeceği düşünülerek, fotodinamik tedavi esnasında uygulanan lazerin farklı dozlarının da gruplara ayrılarak ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca ratların yanak cebindeki mukozanın materyal yetersizliği sebebiyle histolojik incelemenin bazı örneklerden yapılamaması bu çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı faktörüdür. Oral mukozit oluşumundan 11 gün sonra ratların sakrifikasyonu yapılarak iyileşme faktörleri değerlendirilmiştir. İleriki çalışmalarda, histolojik incelemeler farklı günlerde sakrifikasyon sonrası yapılarak zenginleştirilebilir. Bu çalışmada ICG'nin ratlar üzerindeki yan etkilerinin değerlendirme fırsatımız olmamıştır. Bu sebeple, diğer sitokinleri, hücrel mediyatörleri, değerlendirmeyi ve ICG toksisitesini içeren deneysel ve klinik çalışmaların sayısı arttırılmalıdır.

Sonuç olarak oral mukozit gelişen kanser hastalarının hayat kalitesinin arttırılabilmesi için tek bir ajan üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır. Bu çalışmada fotodinamik tedavinin ve düşük doz lazer tedavisinin etkileri tartışılmış ve PDGF-BB ve bFGF'yi daha fazla stimüle ettiği için fotodinamik tedavi üstün bulunmuştur. Bu konudaki klinik çalışmaların sayısı arttırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Kurnatowski, P., S. Moqbil, and D. Kaczmarczyk, *Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics*. Ann Parasitol, 2014. 60(3): p. 207-13.
2. Naidu, M.U., et al., *Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer*. Neoplasia, 2004. 6(5): p. 423-31.
3. Villa, A. and S.T. Sonis, *Mucositis: pathobiology and management*. Curr Opin Oncol, 2015. 27(3): p. 159-64.
4. Sonis, S.T., *Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2013.
5. Gautam, A.P., et al., *Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial*. Oral Oncol, 2012. 48(9): p. 893-7.
6. Mañas, A., et al., *Incidence of oral mucositis, its treatment and pain management in patients receiving cancer treatment at Radiation Oncology Departments in Spanish hospitals (MUCODOL Study)*. Clinical and Translational Oncology, 2009. 11(10): p. 669-676.
7. Riley, P., et al., *Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy*. The Cochrane Library, 2015.
8. Olad, E., et al., *Presepsin (Scd14) as a Marker of Serious Bacterial Infections in Chemotherapy Induced Severe Neutropenia*. Iranian journal of pediatrics, 2014. 24(6): p. 715.
9. Nicolatou-Galitis, O., et al., *Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients*. Supportive Care in Cancer, 2013. 21(11): p. 3179-3189.
10. Lalla, R.V., S.T. Sonis, and D.E. Peterson, *Management of oral mucositis in patients who have cancer*. Dental Clinics of North America, 2008. 52(1): p. 61-77.
11. Sonis, S.T., *Oral mucositis in cancer therapy*. J Support Oncol, 2004. 2(6 Suppl 3): p. 3-8.
12. Sonis, S.T., *Oral mucositis*. Anticancer Drugs, 2011. 22(7): p. 607-12.
13. Santin, G.C., et al., *Antimicrobial photodynamic therapy and dental plaque: a systematic review of the literature*. ScientificWorldJournal, 2014. 2014: p. 824538.
14. ÇAĞLAYAN, A.G.D.F., A.G.D.B. ÇAKUR, and A. HARORLI, *Tükürük bezlerinin radyografik muayene yöntemleri ve sialografî*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2003. 2003(2).
15. SARUHANOĞLU, A., et al., *Parotis bezinde lokalize tükürük bezi taşının intra-oral yaklaşımla çıkarılması*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2012. 2012(6).
16. YAMAN, F., Ü. Gülten, and S. ATILGAN, *AĞIZ İÇİNE SÜRMÜŞ SUBMANDİBULAR SİYALOLİTİAZİS:(OLGU SUNUMU)*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2006. 2006(2).
17. ÇAĞLAYAN, F., *TÜKÜRÜK BEZİ PATOLOJİLERİNİN TEŞHİSİNDE ULTRASONUN TANI DEĞERİ*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2015. 25(3).

18. Odabaş, B. and S.G. Arslan, *Temporomandibular eklem anatomisi ve rahatsızlıkları*. Dicle Tıp Dergisi, 2008. 35(1).
19. Tümen, D.S. and S.G. Arslan, *Çiğneme kas aktivitesi ve ölçüm yöntemleri*. Dicle Tıp dergisi, 2007. 34: p. 316-22.
20. AN, K., *Baş-boyun ve tiroid kanserleri*. Klinik Onkoloji, 2000.
21. Wein, R. and R. Weber, *Oral kavitenin malign tümörleri*. Cummings Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitapevleri, 2007. 2: p. 1591.
22. Berkovitz, B.K., G.R. Holland, and B.J. Moxham, *Oral anatomy, histology and embryology*. 2009: Mosby.
23. Al-Dasooqi, N., et al., *Emerging evidence on the pathobiology of mucositis*. Supportive care in cancer, 2013. 21(11): p. 3233-3241.
24. Sonis, S.T., et al., *Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury*. Cancer, 2004. 100(S9): p. 1995-2025.
25. Raber-Durlacher, J.E., S. Elad, and A. Barasch, *Oral mucositis*. Oral oncology, 2010. 46(6): p. 452-456.
26. Georgiou, M., et al., *Oral Mucositis: understanding the pathology and management*. Hippokratia, 2012. 16(3): p. 215-216.
27. Scully, C., S. Sonis, and P. Diz, *Oral mucositis*. Oral diseases, 2006. 12(3): p. 229-241.
28. Sonis, S., *Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity*. Oral oncology, 1998. 34(1): p. 39-43.
29. Sonis, S.T., *Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis*. Oral oncology, 2009. 45(12): p. 1015-1020.
30. Sonis, S.T., *Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities*. J Support Oncol, 2007. 5(9 Suppl 4): p. 3-11.
31. Sonis, S., et al., *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): p. 289-300.
32. Brown, C.G. and J. Wingard. *Clinical consequences of oral mucositis*. in *Seminars in Oncology Nursing*. 2004. Elsevier.
33. Blijlevens, N. and S. Sonis, *Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis*. Annals of Oncology, 2007. 18(5): p. 817-826.
34. Kirsner, R.S., *The wound healing society chronic wound ulcer healing guidelines update of the 2006 guidelines-blending old with new*. Wound Repair Regen, 2016. 24(1): p. 110-1.
35. Safavi, S.M., et al., *Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva*. Lasers Med Sci, 2008. 23(3): p. 331-5.
36. Barrientos, S., et al., *Growth factors and cytokines in wound healing*. Wound Repair Regen, 2008. 16(5): p. 585-601.
37. Golias, C., A. Charalabopoulos, and K. Charalabopoulos, *Cell proliferation and cell cycle control: a mini review*. International journal of clinical practice, 2004. 58(12): p. 1134-1141.
38. Eilers, J. and J.B. Epstein. *Assessment and measurement of oral mucositis*. in *Seminars in oncology nursing*. 2004. Elsevier.

39. Hwang, D., et al., *Effects of ceramide inhibition on experimental radiation-induced oral mucositis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2005. 100(3): p. 321-9.
40. Andrae, J., R. Gallini, and C. Betsholtz, *Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine*. *Genes Dev*, 2008. 22(10): p. 1276-312.
41. Rosenthal, D.I. and A. Trotti. *Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer*. in *Seminars in radiation oncology*. 2009. Elsevier.
42. Sonis, S.T., et al., *Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation*. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(8): p. 2201-2205.
43. Elting, L.S., et al., *Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68(4): p. 1110-20.
44. Duncan, G.G., et al., *Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis*. *Head Neck*, 2005. 27(5): p. 421-8.
45. Bellm, L.A., et al., *Patient reports of complications of bone marrow transplantation*. *Support Care Cancer*, 2000. 8(1): p. 33-9.
46. Lalla, R.V., D.P. Saunders, and D.E. Peterson, *Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis*. *Dental clinics of North America*, 2014. 58(2): p. 341-349.
47. Elting, L.S., et al., *The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis*. *Cancer*, 2003. 98(7): p. 1531-9.
48. Trotti, A., et al., *Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review*. *Radiother Oncol*, 2003. 66(3): p. 253-62.
49. Westbrook, S.D., et al., *Candida krusei sepsis secondary to oral colonization in a hemopoietic stem cell transplant recipient*. *Med Mycol*, 2007. 45(2): p. 187-90.
50. Redding, S.W., et al., *Candida glabrata sepsis secondary to oral colonization in bone marrow transplantation*. *Med Mycol*, 2004. 42(5): p. 479-81.
51. Ruescher, T.J., et al., *The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies*. *Cancer*, 1998. 82(11): p. 2275-81.
52. Vera-Llonch, M., et al., *Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies*. *Support Care Cancer*, 2007. 15(5): p. 491-6.
53. Jensen, S.B., et al., *A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life*. *Support Care Cancer*, 2010. 18(8): p. 1039-60.
54. Rosenthal, C., M. Karthaus, and A. Ganser, *New strategies in the treatment and prophylaxis of chemo-and radiotherapy-induced oral mucositis*, in *Supportive Care in Cancer Patients*. 2000, Karger Publishers. p. 115-132.
55. Rosenthal, D.I., J.S. Lewin, and A. Eisbruch, *Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer*. *Journal of clinical oncology*, 2006. 24(17): p. 2636-2643.
56. Bjordal, K., S. Kaasa, and A. Mastekaasa, *Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994. 28(4): p. 847-856.

57. Cooper, J.S., et al., *Late effects of radiation therapy in the head and neck region*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1995. 31(5): p. 1141-1164.
58. Lalla, R.V., et al., *MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy*. Cancer, 2014. 120(10): p. 1453-61.
59. Bensinger, W., et al., *NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care*. J Natl Compr Canc Netw, 2008. 6 Suppl 1: p. S1-21; quiz S22-4.
60. Keefe, D.M., et al., *Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis*. Cancer, 2007. 109(5): p. 820-31.
61. Quinn, B., et al., *Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients*. Eur J Cancer, 2008. 44(1): p. 61-72.
62. Rubenstein, E.B., et al., *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis*. Cancer, 2004. 100(9 Suppl): p. 2026-46.
63. Peterson, D.E., et al., *Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v261-5.
64. Worthington, H.V., J.E. Clarkson, and O.B. Eden, *Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD000978.
65. Eisbruch, A., et al., *Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69(2 Suppl): p. S40-2.
66. Madan, P.D., et al., *The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial*. J Cancer Res Ther, 2008. 4(1): p. 3-8.
67. Feng, F.Y., et al., *Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68(5): p. 1289-98.
68. Doğan, G.E., T. Demir, and R. Orbak, *Periodontolojide düşük doz lazer uygulamaları*. 2014.
69. Sulewski, J.G., *Historical survey of laser dentistry*. Dental Clinics of North America, 2000. 44(4): p. 717-752.
70. Walsh, L., *The current status of laser applications in dentistry*. Australian dental journal, 2003. 48(3): p. 146-155.
71. Üstün, Y., et al., *Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2003. 96(5): p. 535-539.
72. Moshkovska, T. and J. Mayberry, *It is time to test low level laser therapy in Great Britain*. Postgraduate medical journal, 2005. 81(957): p. 436-441.
73. Asnaashari, M. and S. Zadsirjan, *Application of laser in oral surgery*. Journal of lasers in medical sciences, 2014. 5(3): p. 97.
74. Adams, T.C. and P.K. Pang, *Lasers in aesthetic dentistry*. Dental Clinics of North America, 2004. 48(4): p. 833-860.
75. Jerjes, W., Z. Hamdoon, and C. Hopper, *CO2 lasers in the management of potentially malignant and malignant oral disorders*. Head & neck oncology, 2012. 4(1): p. 17.

76. Deppe, H., et al., *Different CO2 laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up*. Lasers in medical science, 2012. 27(1): p. 59-63.
77. Nahen, K. and A. Vogel, *Plume dynamics and shielding by the ablation plume during Er: YAG laser ablation*. Journal of Biomedical Optics, 2002. 7(2): p. 165-178.
78. Bader, C. and I. Krejci, *Indications and limitations of Er: YAG laser applications in dentistry*. American journal of dentistry, 2006. 19(3): p. 178-86.
79. Marcondes, M., et al., *The influence of the Nd: YAG laser bleaching on physical and mechanical properties of the dental enamel*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009. 90(1): p. 388-395.
80. Coluzzi, D.J., *Fundamentals of dental lasers: science and instruments*. Dental Clinics of North America, 2004. 48(4): p. 751-770.
81. de-Melo, M.A., et al., *The effect of diode laser irradiation on dentin as a preventive measure against dental erosion: an in vitro study*. Lasers in medical science, 2011. 26(5): p. 615-621.
82. Nussbaum, E.L., L. Lilge, and T. Mazzulli, *Effects of low-level laser therapy (LLLT) of 810 nm upon in vitro growth of bacteria: relevance of irradiance and radiant exposure*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 2003. 21(5): p. 283-290.
83. Posten, W., et al., *Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy*. Dermatologic surgery, 2005. 31(3): p. 334-340.
84. Parker, S., *Verifiable CPD paper: Low-level laser use in dentistry*. British dental journal, 2007. 202(3): p. 131-138.
85. Karu, T., *Photobiological fundamentals of low-power laser therapy*. IEEE Journal of Quantum Electronics, 1987. 23(10): p. 1703-1717.
86. Çetiner, S., S.A. Kahraman, and Ş. Yüçetas, *Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders*. Photomedicine and Laser Therapy, 2006. 24(5): p. 637-641.
87. Sakurai, Y., M. Yamaguchi, and Y. Abiko, *Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts*. European journal of oral sciences, 2000. 108(1): p. 29-34.
88. Çıtlak, K. and S. Kapucu, *Kemoterapi Alan Hastalarda Görülen Oral Mukozitin Önlemesi ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Kanıta Dayalı Uygulamalar*. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2015. 2(1).
89. Migliorati, C., et al., *Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients*. Support Care Cancer, 2013. 21(1): p. 333-41.
90. Meisel, P. and T. Kocher, *Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art*. Journal of photochemistry and photobiology B: Biology, 2005. 79(2): p. 159-170.
91. Wainwright, M. and K. Crossley, *Methylene Blue-a therapeutic dye for all seasons?* Journal of Chemotherapy, 2002. 14(5): p. 431-443.
92. Moan, J. and Q. Peng, *An outline of the hundred-year history of PDT*. Anticancer research, 2002. 23(5A): p. 3591-3600.
93. Elad, S., et al., *A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis*. Oral Oncol, 2011. 47(2): p. 125-30.
94. Cruz Ede, P., et al., *Clinical, biochemical and histological study of the effect of antimicrobial photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2015. 12(2): p. 298-309.

95. El-Khordagui, L., et al., *Photosensitizer-eluting nanofibers for enhanced photodynamic therapy of wounds: A preclinical study in immunocompromized rats*. International Journal of Pharmaceutics, 2017. 520(1): p. 139-148.
96. Landy, J. and G.C. Brown, *Update on photodynamic therapy*. Curr Opin Ophthalmol, 2003. 14(3): p. 163-8.
97. Feenstra, R.P. and S.C. Tseng, *What is actually stained by rose bengal?* Archives of ophthalmology, 1992. 110(7): p. 984-993.
98. Fox, I.J. and E.H. Wood, *Indocyanine green: physical and physiologic properties*. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1960. 35: p. 732-44.
99. Desmettre, T., J.M. Devoisselle, and S. Mordon, *Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography*. Surv Ophthalmol, 2000. 45(1): p. 15-27.
100. Şentürk, F., et al., *Polipoidal koroidal vaskülopati olgularında fotodinamik tedavi*. Turk J Ophthalmol, 2009. 39: p. 441-445.
101. Paula Eduardo, F., et al., *Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study*. Hematological oncology, 2015. 33(3): p. 152-158.
102. Bayer, S., et al., *Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model*. Lasers Med Sci, 2017.
103. Ceccarelli, S., et al., *Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical actin assembly in human keratinocytes*. Exp Cell Res, 2007. 313(9): p. 1758-77.
104. Sogabe, Y., et al., *Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation*. Wound Repair Regen, 2006. 14(4): p. 457-62.
105. Sasaki, T., *The effects of basic fibroblast growth factor and doxorubicin on cultured human skin fibroblasts: relevance to wound healing*. J Dermatol, 1992. 19(11): p. 664-6.
106. Richard, J.L., et al., *Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Diabetes Care, 1995. 18(1): p. 64-9.
107. Robson, M.C., et al., *The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores*. Ann Surg, 1992. 216(4): p. 401-6; discussion 406-8.
108. Fu, X., et al., *Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns*. Lancet, 1998. 352(9141): p. 1661-4.
109. Lu, W., et al., *Fibroblast growth factor-10. A second candidate stromal to epithelial cell andromedin in prostate*. J Biol Chem, 1999. 274(18): p. 12827-34.
110. Sivamani, K., M.S. Garcia, and R.R. Isseroff, *Wound re-epithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing*. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library, 2006. 12: p. 2849-2868.
111. Niu, J., et al., *Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-kappaB transcription factors*. J Biol Chem, 2007. 282(9): p. 6001-11.
112. Robson, M.C., et al., *Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers*. Wound Repair Regen, 2001. 9(5): p. 347-52.

113. Uutela, M., et al., *PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis*. *Blood*, 2004. 104(10): p. 3198-204.
114. Lederle, W., et al., *Platelet-derived growth factor-BB controls epithelial tumor phenotype by differential growth factor regulation in stromal cells*. *Am J Pathol*, 2006. 169(5): p. 1767-83.
115. Uutela, M., et al., *PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis*. *Blood*, 2004. 104(10): p. 3198-3204.
116. Vogt, P.M., et al., *Determination of endogenous growth factors in human wound fluid: temporal presence and profiles of secretion*. *Plastic and reconstructive surgery*, 1998. 102(1): p. 117-123.
117. Heldin, C.-H. and B. Westermark, *Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor*. *Physiological reviews*, 1999. 79(4): p. 1283-1316.
118. Krishnaswami, S., et al., *Thrombospondin-1 promotes proliferative healing through stabilization of PDGF*. *Journal of Surgical Research*, 2002. 107(1): p. 124-130.
119. Lin, H., et al., *The effect of collagen-targeting platelet-derived growth factor on cellularization and vascularization of collagen scaffolds*. *Biomaterials*, 2006. 27(33): p. 5708-5714.
120. Jinnin, M., et al., *Regulation of fibrogenic/fibrolytic genes by platelet-derived growth factor C, a novel growth factor, in human dermal fibroblasts*. *Journal of cellular physiology*, 2005. 202(2): p. 510-517.
121. Braund, R., S. Hook, and N.J. Medlicott, *The role of topical growth factors in chronic wounds*. *Current drug delivery*, 2007. 4(3): p. 195-204.
122. Margolis, D.J., T. Crombleholme, and M. Herlyn, *Clinical Protocol: Phase I trial to evaluate the safety of H5. 020CMV. PDGF-B for the treatment of a diabetic insensate foot ulcer*. *Wound Repair and Regeneration*, 2000. 8(6): p. 480-493.
123. Margolis, D.J., et al., *Phase I trial to evaluate the safety of H5. 020CMV. PDGF-B and limb compression bandage for the treatment of venous leg ulcer: trial A*. *Human gene therapy*, 2004. 15(10): p. 1003-1019.
124. Taylor, V.L. and E.M. Spencer, *Characterisation of insulin-like growth factor-binding protein-3 binding to a novel receptor on human platelet membranes*. *J Endocrinol*, 2001. 168(2): p. 307-15.
125. Massague, J. and R.R. Gomis, *The logic of TGFbeta signaling*. *FEBS Lett*, 2006. 580(12): p. 2811-20.
126. Dennler, S., M.J. Goumans, and P. ten Dijke, *Transforming growth factor beta signal transduction*. *J Leukoc Biol*, 2002. 71(5): p. 731-40.
127. Rafehi, S., et al., *TGFbeta signaling regulates epithelial-mesenchymal plasticity in ovarian cancer ascites-derived spheroids*. *Endocr Relat Cancer*, 2016. 23(3): p. 147-59.
128. Acar, A.H., et al., *Bone regeneration by low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy in the rabbit calvarium*. *Arch Oral Biol*, 2016. 61: p. 60-5.
129. Penn, J.W., A.O. Grobbelaar, and K.J. Rolfe, *The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review*. *Int J Burns Trauma*, 2012. 2(1): p. 18-28.
130. Lin, S., et al., *TGFbeta signalling pathway regulates angiogenesis by endothelial cells, in an adipose-derived stromal cell/endothelial cell co-culture 3D gel model*. *Cell Prolif*, 2015. 48(6): p. 729-37.

131. Berk, A., et al., *Yara İyileşmesi ve Diyabetik Yara Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler*. Derleme, 2015. 24: p. 185-192.
132. Aras, M.H. and M. Güngörmüş, *Placebo-controlled randomized clinical trial of the effect two different low-level laser therapies (LLL)–intraoral and extraoral–on trismus and facial swelling following surgical extraction of the lower third molar*. Lasers in medical science, 2010. 25(5): p. 641-645.
133. Franca, C.M., et al., *Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters*. J Photochem Photobiol B, 2009. 94(1): p. 25-31.
134. Sonis, S.T., et al., *Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters*. Oral Oncol, 2000. 36(4): p. 373-81.
135. Leita, R.F., et al., *Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamster*. Cancer Chemother Pharmacol, 2007. 59(5): p. 603-12.
136. Arduino, P.G., et al., *A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome*. Lasers Med Sci, 2016. 31(4): p. 811-6.
137. Srikanth, K., et al., *Effect of a single session of antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled pilot trial*. Quintessence Int, 2015. 46(5): p. 391-400.
138. Topaloglu, N., et al., *Antibacterial photodynamic therapy with 808-nm laser and indocyanine green on abrasion wound models*. J Biomed Opt, 2015. 20(2): p. 28003.
139. Deyhimi, P., et al., *Histological evaluation of wound healing process after photodynamic therapy of rat oral mucosal ulcer*. Journal of Dentistry, 2016. 17(1): p. 43.
140. Campos, L., et al., *Comparative study among three different phototherapy protocols to treat chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters*. Journal of biophotonics, 2016. 9(11-12): p. 1236-1245.
141. Jin, H.-J., et al., *Morphological and histological changes of rabbit vocal fold after steroid injection*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2013. 149(2): p. 277-283.
142. Mahdi, A., N. Al-Falahi, and H. Nahi, *Effects of Chitosan and Hyaluronic Acid in Healing of Chemically Induced Oral Ulcer in Rabbits*. البيطرية الطبية للعلوم الكوفة مجلة | Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences, 2017. 7(2).
143. Gautam, A.P., et al., *Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial*. J Photochem Photobiol B, 2015. 144: p. 51-6.
144. Harris, D.J., et al., *Putting evidence into practice®: Evidence-based interventions for the management of oral mucositis*. Clinical journal of oncology nursing, 2008. 12(1): p. 141.
145. Cheng, K., A. Molassiotis, and A. Chang, *An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study*. European Journal of Oncology Nursing, 2002. 6(2): p. 66-73.
146. Cheng, K., et al., *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): p. 2056-2063.
147. Pinto, L.P., et al., *Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2006. 70(11): p. 1847-1851.

148. ASLAN, Ö., et al., *KEMOTERAPİ ALAN KANSER HASTALARINA VERİLEN EĞİTİMİN KEMOTERAPİ SEMPTOMLARINA ETKİSİ*. CÜ Hemsirelik Yüksekokulu Dergisi, 2006. 10: p. 15-28.
149. Pourzarandian, A., et al., *Effect of low-level Er: YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts*. Journal of periodontology, 2005. 76(2): p. 187-193.
150. Vescovi, P., et al., *Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy*. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal, 2013. 18(4): p. e680.
151. Goya, C., et al., *Effects of pulsed Nd: YAG laser irradiation on smear layer at the apical stop and apical leakage after obturation*. International endodontic journal, 2000. 33(3): p. 266-271.
152. Yamamoto, Y., et al., *Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 1996. 14(3): p. 129-132.
153. Hopkins, J.T., et al., *Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study*. J Athl Train, 2004. 39(3): p. 223-229.
154. Bensadoun, R.-J. and R.G. Nair, *Efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in oral mucositis: what have we learned from randomized studies and meta-analyses?* 2012, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA.
155. Houreld, N. and H. Abrahamse, *In vitro exposure of wounded diabetic fibroblast cells to a helium-neon laser at 5 and 16 J/cm²*. Photomedicine and laser surgery, 2007. 25(2): p. 78-84.
156. Kreisler, M., et al., *Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study*. Journal of clinical periodontology, 2003. 30(4): p. 353-358.
157. de Moraes, M., et al., *Photodynamic therapy using chloro-aluminum phthalocyanine decreases inflammatory response in an experimental rat periodontal disease model*. J Photochem Photobiol B, 2017. 167: p. 208-215.
158. Aggarwal, H., et al., *Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers—a sham controlled, split mouth follow up study*. J Clin Diagn Res, 2014. 8(2): p. 218-21.
159. AlGhamdi, K.M., A. Kumar, and N.A. Moussa, *Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells*. Lasers in medical science, 2012. 27(1): p. 237-249.
160. Yoshino, F., et al., *Alteration of the redox state with reactive oxygen species for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters*. PloS one, 2013. 8(12): p. e82834.
161. Aras, M.H., et al., *Effect of dietary boron on 5-fluorouracil induced oral mucositis in rats*. European journal of dentistry, 2013. 7(3): p. 310.
162. Cully, C. and C. Spencer, *An update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplasia syndrome*. Drugs, 2001. 61: p. 641-684.
163. Hatipoğlu, M., O.T. Harorlı, and Z. Aytekin, *Diş Hekimliğinde Fototerapi*. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016. 7(1): p. 44-48.
164. Hargate, G., *A randomised double-blind study comparing the effect of 1072-nm light against placebo for the treatment of herpes labialis*. Clinical and experimental dermatology, 2006. 31(5): p. 638-641.

165. PINHEIRO, A.L., et al., *Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 1998. 16(4): p. 223-226.
166. Ohshiro, T. and R.G. Caldenhead, *Development of low reactive-level laser therapy and its present status*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 1991. 9(4): p. 267-275.
167. Lim, H.-M., K.K. Lew, and D.K. Tay, *A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 1995. 108(6): p. 614-622.
168. Beckerman, H., et al., *The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials*. Physical Therapy, 1992. 72: p. 483-483.
169. Vizi, E., et al., *Acetylcholine releasing effect of laser irradiation on Auerbach's plexus in guinea-pig ileum*. Journal of neural transmission, 1977. 40(4): p. 305-308.
170. Waylonis, G., et al., *Chronic myofascial pain: management by low-output helium-neon laser therapy*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1988. 69(12): p. 1017-1020.
171. Walker, J., *Relief from chronic pain by low power laser irradiation*. Neuroscience letters, 1983. 43(2): p. 339-344.
172. Passarella, S., et al., *Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser*. FEBS letters, 1984. 175(1): p. 95-99.
173. Nes, A. and M. Posso, *Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers*. International nursing review, 2005. 52(1): p. 68-72.
174. Kreisler, M., et al., *Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery—a randomized double blind clinical study*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. 33(1): p. 38-41.
175. Honmura, A., et al., *Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats*. Lasers in surgery and medicine, 1992. 12(4): p. 441-449.
176. GHAMSARI, S.M., et al., *Evaluation of low level laser therapy on primary healing of experimentally induced full thickness teat wounds in dairy cattle*. Veterinary Surgery, 1997. 26(2): p. 114-120.
177. Tchanque-Fossuo, C.N., et al., *Low-level Light Therapy for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Review of Clinical Experiences*. J Drugs Dermatol, 2016. 15(7): p. 843-8.
178. Soto, M., et al., *Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. Photomed Laser Surg, 2015. 33(11): p. 540-6.
179. Pereira, A.N., et al., *Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts*. Lasers in surgery and medicine, 2002. 31(4): p. 263-267.
180. Medrado, A.R., et al., *Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts*. Lasers in surgery and medicine, 2003. 32(3): p. 239-244.

181. Almeida-Lopes, L., et al., *Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence*. *Lasers in surgery and medicine*, 2001. 29(2): p. 179-184.
182. Hawkins, D. and H. Abrahamse, *Influence of broad-spectrum and infrared light in combination with laser irradiation on the proliferation of wounded skin fibroblasts*. *Photomedicine and laser surgery*, 2007. 25(3): p. 159-169.
183. Fekrazad, R., et al., *Evaluation of Therapeutic Laser Influences on the Healing of Third-degree Burns in Rats According to Different Wavelengths*. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2017(just-accepted).
184. Jahangiri Noudeh, Y., et al., *A combination of 670 nm and 810 nm diode lasers for wound healing acceleration in diabetic rats*. *Photomedicine and laser surgery*, 2010. 28(5): p. 621-627.
185. Al-Watban, F.A. and X.Y. Zhang, *Comparison of the effects of laser therapy on wound healing using different laser wavelengths*. *Laser therapy*, 1996. 8(2): p. 127-135.
186. Enwemeka, C.S., et al., *The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study*. *Photomedicine and Laser Therapy*, 2004. 22(4): p. 323-329.
187. Vidinský, B., et al., *Effect of laser irradiation of diode laser on healing of surgical wounds in rats*. *Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, 2005. 84(8): p. 417-421.
188. Asayama, B., et al., *Skull bone tumor resection with intraoperative indocyanine green fluorescence imaging: A series of four surgical cases*. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 2017. 9: p. 8-13.
189. Alander, J.T., et al., *A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery*. *Journal of Biomedical Imaging*, 2012. 2012: p. 7.
190. Karu, T.I., *Effects of visible radiation on cultured cells*. *Photochemistry and photobiology*, 1990. 52(6): p. 1089-1098.
191. Souza, S.L., et al., *Effects of antimicrobial photodynamic therapy on transforming growth factor-beta1 levels in the gingival crevicular fluid*. *Photomed Laser Surg*, 2013. 31(2): p. 65-71.
192. Al-Watban, F.A. and X. Zhang, *The comparison of effects between pulsed and CW lasers on wound healing*. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 2004. 22(1): p. 15-18.
193. Neiburger, E., *Rapid healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser*. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 1998. 48(1): p. 8-13, 40.
194. Türsen, U.D.B. and Ü. Türsen, *Dermatolojide Işık Yayan Diyot (LED)*.
195. Kutlubay, Z., Ö. Pehlivan, and B. Engin, *Fotodinamik tedavi*. *Dermatoz*, 2011. 2(4): p. 391-404.
196. George, S., M.R. Hamblin, and A. Kishen, *Uptake pathways of anionic and cationic photosensitizers into bacteria*. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2009. 8(6): p. 788-795.
197. Brouzas, D., et al., *Severe toxic effect of methylene blue 1% on iris epithelium and corneal endothelium*. *Cornea*, 2006. 25(4): p. 470-1.
198. Shopes, E., W. Gerard, and J. Baughman, *Methylene blue encephalopathy: a case report and review of published cases*. *AANA J*, 2013. 81(3): p. 215-21.

199. Akbari, T., et al., *The effect of indocyanine green loaded on a novel nano-graphene oxide for high performance of photodynamic therapy against Enterococcus faecalis*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017.
200. Beltes, C., et al., *Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green and Near-Infrared Diode Laser Against Enterococcus faecalis in Infected Human Root Canals*. Photomed Laser Surg, 2017. 35(5): p. 264-269.
201. Luo, T., Q. Zhang, and Q.B. Lu, *Combination of Near Infrared Light-Activated Photodynamic Therapy Mediated by Indocyanine Green with Etoposide to Treat Non-Small-Cell Lung Cancer*. Cancers (Basel), 2017. 9(6).
202. Tsuda, T., et al., *Near-infrared fluorescence imaging and photodynamic therapy with indocyanine green lactosome has antineoplastic effects for hepatocellular carcinoma*. PLoS One, 2017. 12(8): p. e0183527.
203. Luksiene, Z., *Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment*. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2002. 39(12): p. 1137-1150.
204. van der Waal, I. and T. Axell, *Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting*. Oral oncology, 2002. 38(6): p. 521-526.
205. NSEYO, U.O., et al., *Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long term experience*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 1998. 16(1): p. 61-68.
206. Onat, H. and G. Tosun, *DIŞ HEKİMLİĞİNDE FOTODİNAMİK TEDAVİ*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2014. 24(1).
207. Wainwright, M., *Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT)*. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 1998. 42(1): p. 13-28.
208. Bhatti, M., et al., *A study of the uptake of toluidine blue O by Porphyromonas gingivalis and the mechanism of lethal photosensitization*. Photochemistry and photobiology, 1998. 68(3): p. 370-376.
209. Bevilacqua, I., et al., *The impact of photodynamic therapy on the viability of Streptococcus mutans in a planktonic culture*. Photomedicine and laser surgery, 2007. 25(6): p. 513-518.
210. Prates, R.A., et al., *Bactericidal effect of malachite green and red laser on Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2007. 86(1): p. 70-76.
211. Dickers, B., et al., *Temperature rise during photo-activated disinfection of root canals*. Lasers in medical science, 2009. 24(1): p. 81-85.
212. Li, Z., et al., *Interstitial photoacoustic sensor for the measurement of tissue temperature during interstitial laser phototherapy*. Sensors (Basel), 2015. 15(3): p. 5583-93.
213. Cieplik, F., et al., *Blue light kills Aggregatibacter actinomycetemcomitans due to its endogenous photosensitizers*. Clinical oral investigations, 2014. 18(7): p. 1763-1769.
214. de Sousa Farias, S., et al., *Effects of low-level laser therapy combined with toluidine blue on polysaccharides and biofilm of Streptococcus mutans*. Lasers in medical science, 2016. 31(5): p. 1011-1016.
215. Mendoza-Garcia, J., et al., *Optimization of an ex vivo wound healing model in the adult human skin: Functional evaluation using photodynamic therapy*. Wound Repair Regen, 2015. 23(5): p. 685-702.
216. Powers, C.J., S.W. McLeskey, and A. Wellstein, *Fibroblast growth factors, their receptors and signaling*. Endocr Relat Cancer, 2000. 7(3): p. 165-97.

217. Turk, O., et al., *The role of growth factors on hepatic damage in rats with obstructive jaundice*. SpringerPlus, 2016. 5(1): p. 1274.
218. Shi, S., et al., *Growth factor regulation of growth factors in articular chondrocytes*. Journal of Biological Chemistry, 2009. 284(11): p. 6697-6704.
219. Raber-Durlacher, J.E., et al., *Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients*. Supportive Care in Cancer, 2013. 21(1): p. 343-355.



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2016/ 96
KONU: Sn. Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

26.02.2016

Sayın, Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

“Düşük doz lazer uygulamasının tek başına ve indocyanine green ile kombine uygulanmasının oral mukozit üzerine etkilerinin karşılaştırılması” başlıklı projeniz 26.02.2016 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Doç. Dr. Fahri AKBAS
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Prof. Dr. Serdar ÜŞÜMEZ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Nasuhi GÜNAY
Üye

Hakan AKTÜRK
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deneysel Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

Ek
1
Etik

kurul onay karar metni



Ek 2 Çalışma adının değişikliği dilekçesi

13.02.2017

BEZMİALEM ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI'na

2017-11 nolu proje adı kısaltılarak " Düşük doz lazer tedavisinin ve fotodinamik tedavinin oral mukozit üzerine etkilerinin karşılaştırılması" olarak güncellenmiştir.

indosiyanin yeşilinin genellikle yüksek doz lazer uygulaması ile birlikte uygulandığında fotodinamik tedavi olarak isimlendirilmesine rağmen, çalışmamızda olduğu gibi düşük dozda lazer ile uygulanmasıyla birlikte efektif olduğu, çalışma planlandıktan sonra gözlenmiştir.

Bu sebeple indosiyanin yeşilinin düşük dozda lazer uygulamasıyla birlikte kullanılması ifadesi kısaltılarak fotodinamik tedavi olarak güncellenmiştir.
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Suzan Bayer

Nergiz Yılmaz



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2017/36
KONU: Sn. Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

22.02.2017

Sayın, Prof. Dr. Nergiz YILMAZ

“Düşük doz lazer uygulamasının tek başına ve indosiyanine green ile kombine uygulanmasının oral mukozit üzerine etkilerinin karşılaştırılması” başlıklı projenize ait dilekçeniz 22.02.2017 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve proje başlığınızın “Düşük doz lazer tedavisinin ve fotodinamik tedavisinin oral mukozit üzerine etkilerinin karşılaştırılması” olarak değiştirilmesi talebiniz onanmıştır.

Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatemeh BAHADORİ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKİTEN
Üye

Harun SARIKAMIŞ
Üye

Serife GÖNCÜ
Üye

Ek 4

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : SUZAN BAYER ALINCA

2. İletişim

Bilgileri

Adres

: Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Mail adresi

: suzanbayer@yahoo.com

Telefon

:05469606036

3. Unvanı :Diş hekimi

4. Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Diş Hekimliği Fakültesi	İstanbul Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans	Diş Hekimliği Fakültesi	İstanbul Üniversitesi	2012
Uzmanlık	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2013- Halen
Ön lisans	Adalet	Anadolu Üniversitesi	2017- Halen

5. Akademik Unvanlar :

Diş hekimliğinde uzmanlık öğrencisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2013-Halen
-------------------------------------	------------------------------	------------

6. Mesleki aktiviteler ve kurslar

- 2-6 Haziran 2008- Danimarka Aarhus Üniversitesi, İmplantoloji eğitimi, 1 hafta
- 9 Haziran- 8 Temmuz 2008 Danimarka Aarhus Üniversitesi Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Departmanı, 1 ay gözlem
- 1 Haziran- 31 Eylül 2013- İsveç-Malmö Üniversitesi, Dudak ve Damak Yarıkları Merkezi, 3 ay gözlem



- 13- 15 Haziran 2014 International Neo Eurasia Symposium and Hands-On Course, Contemporary Implant Dentistry, İstanbul
- 5-8 Kasım 2014 AÇBID-BAOMS joint Congress, 4th Conferance of Balkan Association of Maxillofacial Surgeons, İstanbul
- 25 Ocak- 03 Şubat 2016, Deneysel Hayvanlar Kullanım Sertifikası Kursu, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
- 25 Mayıs 2016- Ağız içi tümörlerine güncel yaklaşım programı, Bezmialem Üniversitesi
- 16-17 Ocak 2015 Türk Oral İmplantoloji Derneği XXVI. Uluslararası İmplantoloji Kongresi, İstanbul

7. Yüksek Lisans ve Uzmanlık Tezleri

7.1. Yüksek Lisans

Primer ve Sekonder Çift Taraflı Dudak Damak Yarıklı Bireylerde Diş Anomalileri, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, 2012

7.2. Uzmanlık

Düşük Doz Lazer Tedavisinin ve Fotodinamik Tedavini Oral Mukozit Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Bezmialem Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi, İstanbul, 2017

8. Yayınlar

8.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. **Bayer S**, Kazancıoğlu HO, Acar AH, Demirtaş N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. Lasers Med Sci. 2017 Feb 11.

doi: 10.1007/s10103-017-2166-1

2. Demirtaş N, Barut O, Özcan I, **Bayer S**, Kazancıoğlu HO. Recurrent cherubism in an adult patient. J Craniofac Surg. 2015 May;26(3):e225-7. doi: 10.1097/SCS.0000000000001444.

3. Yılmaz N, Demirtaş N, Kazancıoğlu HO, **Bayer S**, Acar AH, Mihmanlı A. The efficacy of Hyaluronic acid (Gengigel®) in post extraction sockets of impacted third molars: a pilot study. Niger J Clin Pract (Proof Gönderildi, Basım aşamasında)

8.2. Alınan atıflar (Makale yazarları haricinde kişilerce SCI-Expanded indeks ile taranan dergilerde)

1. GERHARD, Dayana, et al. "Probiotic therapy reduces inflammation and improves intestinal morphology in rats with induced oral mucositis." *Brazilian Oral Research* 31 (2017).

8.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler

1. Mihmanlı A, **Bayer S**, Demirtaş N, Kazancıoğlu HO. Fracture of the mandibular ramus during third molar removal: Case Report 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:54 (Poster presentation)

2. Mihmanlı A, Aytugan E, Demirtaş N, **Bayer S**, Alatlı FC. Calcifiye ephithelial odontogenic tumor Pindborg's Tumor): Case report 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine Istanbul, Turkey (Poster presentation)

3. Aytugan E, **Bayer S**, Demirtaş N, Kazancıoğlu HO. Squamous cell carcinoma of the tongue: Report of two cases 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:54 (Poster presentation)

4. Demirtaş N, **Bayer S**, Kazancıoğlu HO. An unusual edentulous patient: Case report 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:53 (Poster presentation)

5. **Bayer S.** Demirtas N, Kazancioglu HO. Non- syndromic supernumerary impacted teeth: A Case Report. 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey P:53 (Poster presentation)
6. **Bayer S,** Demirtas N, Kazancioglu HO. An Inverted eruption of maxillary canine: A case Report. 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p:53 (Poster presentation)
7. Demirtas N, **Bayer S,** Kazancioglu HO, Mihmanli A. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Case report. 21th International Congress of the TAOMS 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p:54 (Poster presentation)
8. Demirtas N, **Bayer S,** Kazancioglu HO, Senturk E. Occurrence of chronic osteomyelitis in a patient with oral squamous cell carcinoma: A case report. 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 54(Poster presentation)
9. Demirtas N, **Bayer S,** Kazancioglu HO, Aytugar E. A case of antrolith within the maxillary sinus. 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 54 (Poster presentation)
10. Demirtas N, **Bayer S,** Mihmanli A, Arslan D, Donmez N. Evulation of the failed root-filled teeth before extraction or retreatment in Turkish people: A prospective study. 8th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:20 (Oral presentation)
11. Demirtas N. Ezirganli S, Mihamnli A, Kazancioglu HO, **Bayer S.** Concervative approaches to the treatment of keratocystic odontogenic tumors: Report of 4 cases. 8th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:46 (Poster presentation)

12. **Bayer S**, Mihamnli A, Demirtas N. An Unicystic ameloblastoma confused with dentigerous cyst on the radiography: A case report. 8th ACBID International Congress of the Oral and Maxillofacial Surgery Society 28 May-1 June, 2014 Antalya, Turkey p:59 (Poster presentation)
13. Yilmaz N, Mihmanli A, Acar AH, **Bayer S**, Demirtas N. A Case of transmigrated mandibular canine with compound odontoma 4th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:134-135 (Poster Presentation)
14. Demirtas N, **Bayer S**, Donmez N. Bayer S. Evaluation of demographic features and oral hygiene habits in the patients referred to oral and maxillofacial surgery clinic 4th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:134 (Poster Presentation)
15. Kazancioglu HO, Demirtas N, **Bayer S**. Gorlin- Goltz Syndrome: Case report. 21th International Congress of the Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 18-22 May, 2014 Bodrum, Turkey p: 57 (Poster presentation)
- 16 Acar AH, Demirtas N, **Bayer S**, Yilmaz N, Kazancioglu HO. Giant peripheral osteoma related with mandibular angle: Case report 4th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:109-110 (Poster Presentation)
17. **Bayer S**, Demirtas N, Acar AH. Damage to the inferior alveolar nerve after pulp extirpation: Case report with 2-Years Follow-up. 4th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:135-136 (Poster Presentation)
18. Acar AH, Demirtas N, **Bayer S**. Non-syndromic keratocystic odontogenic tumor: A rare case report. 4th Conference of BAMFS 5-8 November , 2014 Istanbul, Turkey p:120 (Poster Presentation)

19. Acar AH, Demirtas N, **Bayer S**, Erdem NF. A Case of Polymorphous low-grade adenocarcinoma in the hard plate. I.U. Faculty of Dentistry 7th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
20. Acar AH, Demirtas N, **Bayer S** Yılmaz, N, Kazancıoğlu HO. Giant Peripheral Osteoma Related with Mandibular Angle: Case Report. AÇBİD-BAOMS joint Congress in conjunction with 4th Conference of BAOMS, İstanbul, 2014 (Poster).
21. Demirtas N, **Bayer S**, Acar AH. A case of oral lichen planus misdiagnosed as traumatic ulcerative granuloma. I.U. Faculty of Dentistry 7th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
22. Demirtas N, Kazancıoğlu HO, **Bayer S**. Polyostotic fibrous dysplasia in an elderly patient: A Case Report. I.U. Faculty of Dentistry 7th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
23. Acar AH, Demirtas N, **Bayer S**, Erdem NF. The spontaneous removal of a root at the maxillary sinus: An unusual case . I.U. Faculty of Dentistry 7th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
24. Acar AH, Demirtas N, **Bayer S**, Erdem NF. A Case of Polymorphous Low-grade Adenocarcinoma in the Hard plate. I.U. Faculty of Dentistry 7th International Scientific Congress 19-22 November, 2014 Istanbul, Turkey (Poster presentation)
25. Murad U, Ok U, **Bayer S**, Kazancıoğlu HO. Autogenous Tooth Transplantation in a Young Patient, 9.AÇBİD International Oral and Maxillofacial Surgery Society Congress 2015 (Poster).
26. **Bayer S**, Mihmanlı A, Yılmaz N, Acar AH, Üsümez A . Conservative Treatment of Intraoral Hemangioma. 9.AÇBİD International Oral and Maxillofacial Surgery Society Congress 2015 (Poster).

27. **Bayer S**, Yılmaz N, Demirtas N, Acar AH . Conservative treatment of pyogenic granuloma with combined diode and Nd:YAG lasers. 22. TAOMS 2015 (Poster)

8.4. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Demirtas N, Ezirganlı Ş, Kazancıoğlu HO, Mihmanlı A, **Bayer S**. Çift Taraflı Kompaund Odontoma: Bir Olgu Raporu. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2012; 6(3): 1280-1283.

2. Mihmanlı A, **Bayer S**, Demirtas N, Kazancıoğlu HO. Fracture of the Mandibular Ramus During Third Molar Removal: Case Report. Bezmialem Science 2014; 2: DOI: 10.14235/bs.2014.329.

3. **Bayer S**, Demirtaş N, Kazancıoğlu HO. Maksillofasial Cerrahide kullanılan Dikiş Materyalleri. Derleme. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2015; 11: 105-113 DOI:10.17567/dfd.75083

4. **Bayer S**, Demirtaş N, Kazancıoğlu HO. Traumatic bone cyst: Case report. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2015; 25(2): 226-8 DOI:10.17567/dfd.78161

5. Demirtaş N, Mihmanlı A, Aytuğar E, **Bayer S**. Limitations of panoramic radiographs: Report of two cases. Bezmialem Science 2014; 2: 82-5 DOI: 10.14235/bs.2014.328

6. **Bayer S**, Demirtaş N, Mihmanlı A, Alatlı FC. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor (Pindborg Tumor): A Case Report. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2015; 13: 42-6 DOI: 10.17567/dfd.42131

7. Demirtaş N, Mihmanlı A, **Bayer S**, Özalp Ş. Karışık Dişlenme Döneminde Görülen Dentigeröz Kistler: Üç Olgu Sunumu. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2016; 14: 23-6

9. Devam eden projeler

1. Ozonun sistemik ve lokal uygulanmasının periodontitis üzerinde etkilerinin karşılaştırılması (**Yardımcı araştırıcı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no:2017/123**)
2. Düşük dozda lazer ve ozon uygulanmasının periodontitis üzerinde etkilerinin karşılaştırılması (**Yardımcı araştırıcı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no:2017/122**)
3. Mineral trioksi agregatın mastoid obliterasyonun üzerine etkisinin deneysel olarak incelenmesi (**Yardımcı araştırıcı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no:2017/214**)
4. Ultrasonik cihazların ve lazerin blok greft iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması (**Yardımcı araştırıcı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no: 2016/95**)
5. Lazer ve ozonun blok greft iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması (**Yardımcı araştırıcı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no: 2016/97**)
6. Lazerin, ozonun ve ultrasonik cihazların kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması (**Sorumlu araştırmacı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no: 2017/32**)
7. Nigella sativa, Gingko biloba ve Vitis vinifera'nın intraperitoneal ve düşük dozda lazerle kombine uygulamalarının kemik rejenerasyonuna olan etkilerinin deneysel olarak incelenmesi (**Yardımcı araştırıcı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu karar no: 2015/20**)