

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA 5- FLOROURASİL İLE OLUŞTURULAN ORAL
MUKOZİT MODELİNDE LOKAL OLARAK UYGULANAN
KANTARON YAĞI, SUMAK EKSTRESİ, LOKAL STEROİD
(TRİAMSİNOLON ASETONİD) VE KLOORHEKSİDİN'İN
İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sami GÜMÜŞ

**UZMANLIK TEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi
tarafından 1953-TU-09 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2010 – ISPARTA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hazırlığı süresi boyunca sabrını, bilgisini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ'a;

Hocam Prof. Dr. Harun DOĞRU'ya, mesleki bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen, hocalarım Anabilimdalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa TÜZ'e, Doç. Dr. Hasan YASAN'a, Yard. Doç. Dr. Giray AYNALI'ye;

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, KBB hemşirelerine, tüm servis personeline;

Hayat vesilem, rahmetli annem Hayriye GÜMÜŞ ve babam H. Sami GÜMÜŞ'e;

Hayatımın en zor anlarında yanımda duran ve desteğini esirgemeyen ağabeyim Mustafa GÜMÜŞ'e;

Her zaman sabırlı ve yapıcı tavırlarıyla yanımda olan hayat arkadaşım Sümeyra ve oğlum Yusuf Reha'ya;

Şükranlarımı sunuyorum

Doğduğumda prematür olduğum için öleceğimi düşünen ve bana karşı ilgisiz bulunan refakatçilerimi, sert bir şekilde azarlayarak benim ilerde doktor olacağım öngörüsünde bulunan merhum Dr.Muhsin BATİSLAM'ı da hayırla yadediyor, rahmet diliyorum.

Dr. Sami GÜMÜŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Oral Kavite Anatomisi	3
2.1.1. Dudaklar	4
2.1.2. Alveoler Kenar	4
2.1.3. Oral Dil.....	4
2.1.4. Retromolar Üçgen	5
2.1.5. Ağız Tabanı.....	5
2.1.6. Yanak Mukozası.....	5
2.1.7. Sert Damak.....	6
2.2. Oral Kavite Histolojisi	6
2.3. Oral Mukozit Hakkında Genel Bilgiler.....	7
2.3.1. Oral Mukozit Tanımı ve Etyolojisi	7
2.3.1.1. Kanser Tedavisi ve Oral Mukozit	8
2.3.1.2. Kemoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit İçin Risk Faktörleri	9
2.3.2. Fiziopatoloji	10
2.3.3. Oral Mukozitte Klinik	13
2.3.4. Oral Mukozitte Klinik Dereceleme ve Sınıflama.....	14
2.3.5. Koruma ve Tedavi.....	16
2.3.5.1. Kemoterapi İlaçlarının Mukozal Toksisitesini Azaltan Uygulamalar	16
2.3.5.2. Karışımlar ile Ağız Yıkama	17
2.3.5.3. Topikal Antiseptik ve Antimikrobiyal Ajanlar	18
2.3.5.4. Mukozal Hücrelerin Stimülasyonu	18
2.3.5.5. İmmnomodülatuar Ajanlar	19

2.3.5.6. Analjezik ve Narkotikler	19
2.3.5.7. Antifungal, Antiviral ve Antibakteriyel Ajanlar	19
2.3.6. Oral Mukozitte Beslenme	20
2.4. Oral Mukozit ve Oksidatif Stres	21
2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres	21
2.4.2. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları	23
2.4.3. Enzimatik ve Non-enzimatik Antioksidan Sistemler	24
2.4.3.1. Enzimatik Antioksidanlar	24
2.4.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar	25
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. Biyokimyasal İnceleme	27
3.2. Histopatolojik İnceleme	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
ÖZET.....	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR DİZİNİ

BM	: Bukkal Mukoza
CAT	: Katalaz
CN V2	: 5. Kraniyal sinirin Maksiller Dalı
CN V3	: 5. Kraniyal sinirin Mandibuler Dalı
COX-2	: Siklooksijenaz-2
ÇKYE	: Çok Katlı Yassı Epitel
DTNB	: 5,5-Dithiobis-2 Nitrobenzoik Asit
GAA	: Genel Anestezi Altında
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GSH- Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Glutasyon Bisülfıt
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipokloröz asit
Hy	: Hyperisin
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KHN	: Kök Hücre Nakli
KHG	: Klorheksidin Glukonat
KT	: Kemoterapi
KY	: Kantaron Yağı
LOO⁻	: Lipid peroksil radikalleri
LOOH	: Lipit Hidroperoksit
LPO	: Lipid peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
NF-Kb	: Nükleer faktör-kappaB
NO	: Nitrik oksit
OM	: Oral Mukozit
OH⁻	: Hidroksil
ÇDYA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RT	: Radyoterapi
SE	: Sumak Ekstresi

SOD	: Süperoksid dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TA	: Triamsinolon Asetonit
TBARS	: Thiobarbiturik-asit
TCA	: Triklorikasetik asit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Oral mukozite yol açan temel kemoteropötik ilaçlar	10
Tablo 2. DSÖ mukozit skalası.....	14
Tablo 3. NCI-CTC kemoterapiye bağlı oral/farengal mukozit değerlendirme skalası.....	15
Tablo 4. Oral mukoziti önleme ve tedavide kullanılan ajanlar	20
Tablo 5. Çalışma gruplarının genel özellikleri	27
Tablo 6. Deneyin yapılışı	29
Tablo 7. Histopatolojik incelemede evre görünümlerinin skorlaması.....	30
Tablo 8. Bukkal mukozaların histopatolojik değerlendirme sonucu oral mukozit bulguları	32
Tablo 9. Ratların bukkal mukozalarının histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 10. Çalışma gruplarının ortalama biyokimyasal değerleri.....	33
Tablo 11. Grupların biyokimya değerlerinin karşılaştırması	34

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x40) 5 FU (-) grubundan (Grup 1) bir deneğin BM'sı: Yüzeyde yaygın nekroz. (siyah oklar) 35
- Resim 2.** Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x100) 5 FU (+) grubundan (Grup 2) bir deneğin BM'sı: Keratinize çok katlı yassı epitel (ÇKYE) (kırmızı ok) devamında yaygın ülser (siyah ok) tabanında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu. 35
- Resim 3.** Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x100) kantaron grubundan (Grup 6) bir deneğin BM'sı: Yüzeyde ÇKYE'de çok yoğun nekroz, ülserasyon izlenmekte (siyah oklar), ülser tabanında plorifere damar yapıları (kırmızı oklar) ve mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmekte..... 36
- Resim 4.** Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x200) lokal steroid grubundan (Grup 3) bir deneğin BM'sı: Keratinize ÇKYE (kırmızı ok) devamında reepitelizasyon alanı (siyah oklar) izlenmekte..... 36

1. GİRİŞ

Oral mukozit (OM), psödomembran oluşumu ile ağız mukozasının ülserasyonu ve inflamasyonu olarak tanımlanır. Oral mukozit terimi 1980'li yıllarda kemoterapiye (KT) bağlı gelişen oral mukozanın inflamasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır (1). Oral mukozit, 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 olan bir durumdur (2).

Kanserin tedavi yöntemleri arasında yer alan KT'de kullanılan ilaçlar, hem normal hücrelerin (bağırsak ve ağız mukoza epiteli, testisin jerminatif epitelyumu, kemik iliğinin hemotopoetik hücreleri, kıl folikülü hücreleri, embriyo ve fetüs hücreleri gibi) hem de kanserli hücrelerin gelişmesi ve çoğalmasını önlemektedir. KT'de normal hücrelerin etkilenmesi sonucu yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (3). KT alan kanserli hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda ortaya çıkan yan etkiler arasında oral mukozit, ağızda kuruluk ve tat değişiklikleri gibi komplikasyonların en sık görülen üç oral semptom arasında yer aldığı saptanmıştır (4,5).

KT'ye bağlı oluşan OM, mukozal hücrelerin proliferasyonunu bozmasıyla direkt olarak ve kemik iliği baskılanması sonucu indirekt olarak oluşur. Oral mukozanın epitelyal hücreleri genellikle her 7 – 14 günde olmak üzere hızlı yenilenmeye girer; bu da hücreleri sitotoksik tedavinin etkilerine duyarlı hale getirir (1). Mukozitli olgularda, ağız ve boğazda ağrı, beslenme ve konuşma bozuklukları, kilo kaybı, oral enfeksiyonlar, bakteriyemi ve sepsis görülebilmektedir (6). Bununla birlikte narkotik kullanımını gerektiren ağrıya, çiğneme, yutma ve konuşma güçlüğüne yol açması sonucu dehidratasyon, malnütrisyon, anoreksi, kaşeksi oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca oral mukozite bağlı olarak bireyde huzursuzluk, sinirlilik, içe kapanıklık görülebileceği de belirtilmektedir (7,8).

Oral mukozit insidansı, hastanın tanısına, yaşına, oral sağlık durumuna, aldığı KT'nin dozuna ve sıklığına göre değişmekle birlikte KT alan hastaların %75'inde bu sorun görülmektedir (9). Ayrıca kök hücre nakli (KHN) yapılan hastaların % 75-100'ünde, RT alan baş-boyun tümörlü hastaların % 80'inde (10) OM görülür. Mukoziti olan nötropenili hastalarda septisemi riski 4 kat fazladır (6). Şiddetli

ülserasyonlarda mortalite oranı % 40'lara varmaktadır (11). Bir diğerk kaynağıa göre KT ve RT alan hastaların %40'ından fazlasında OM görölmektedir (12).

Oral mukozit klinik ve ekonomik olarak önemli bir sorundur. Oral mukozit total parenteral beslenme ihtiyacını gerektirmesi, febril nötropeninin uzun sürmesi, enfeksiyon tedavisine ihtiyaç duyulması, opioid analjezik kullanımının artması vb. nedenlerle hastanede yatma süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına neden olmaktadır (11,13-16). Bu nedenle gelişiminin önlenmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Oral mukozit profilaksisi için etkisi kanıtlanmış ajan ve tedavisinde bir altın standart henüz ortaya konabilmiş değildir (15).

Bu çalışmada halen OM tedavisinde kullanılmakta olan topikal antiseptik (klorheksidin) ve tedavide denenmiş ilaç grubundan topikal steroid (triamsinolon asetonit) ile sumak ekstresi ve kantaron yağı gibi OM tedavisinde kullanılmayan bitkisel iki ajanın OM'in iyileşme sürecine etkileri araştırılarak ortaya konması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Kavite Anatomisi

Oral kavite önde dudak vermilyon kenarından posterosuperiorda sert darnak ve yumuşak damak birleşim yerine, inferiorda sirkumvallat papillalara (linea terminalis) ve lateralde anterior tonsiller plikalara uzanır. Yedi alt bölgeye ayrılır. Bunlar dudaklar, dentoalveoler arklar, oral dil, retromolar üçgen, ağız tabanı, yanak mukozası ve sert damaktır.

Oral kavitenin arteryel beslenmesi eksternal karotis arterin çeşitli dalları aracılığı ile olur. Oral dil ve dil kökünün damarsal beslenmesinin büyük çoğunluğunu lingual arter sağlar. Arter hiyoglossus kasının altında yer alır. Milohiyoid kasın altında ve hiyoglossus kasın üzerinde ise hypoglossal sinir ile lingual ven yer alır.

Sert damağın kanlanması major palatin ve superior alveoler 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 jinjiva, alveoller ve dişlerin kanlanmasını sağlar.

Fasiyal arter mandibulanın dış yüzünde asendan ramusun yaklaşık 1 cm önünde oral komissüre doğru giderek labiyal arterleri verir.

Mandibula ve alt dişlerin primer damarsal beslenmesi inferior alveoler arterden sağlanır. Mandibula periostundan beslenme ileri yaşlarda çok önemli hale gelir. İnterior alveoler arter, ven ve sinir mandibula ramusunun medial yüzünde bulunan mandibuler foremeden girerler.

Ağız tabanının arka kısmı ve retromolar üçgenin arteryel ve venöz beslenmesi tonsil bölgesine benzer. Asendan faringeal ve minor palatin damarlar bu bölgede karşılaşılan damarlardır (17,18).

2.1.1. Dudaklar

Dudaklar dış deriden iç mukozal membranlara geçiş yeri olan vermilyon kenarını taşırlar. Fasiyal sirin innerve ettiği orbikularis oris kas yapısı dairesel bir halka oluşturarak ağzın sfinkter benzeri fonksiyon görmesini sağlar. Üst dudağın duysal innervasyonu infraorbital sinir (CN V2) den; alt dudağın ise mental sinir (CN V3) 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 (18).

2.1.2. Alveoler Kenar

Alveoler kenarların lateral yüzleri yanak mukozasına geçiş sağlayan mukozal sulkustan oluşmaktadır. Medial kenar alt alveollerde ağız tabanına geçişi üst alveollerde ise sert damağa geçişi belirginleştirir. Alveoler bölgedeki mukozada minör tükrük bezi bulunmaz. Alt alveollerin posterior sınırını mandibula ramusunun assendan parçasını oluştururken üst alveollerde bunu pterigopalatin arkın superior yüzü yapar (17,18).

2.1.3. Oral Dil

Dilin oral kaviteye ait olan parçası linea terminalisin önünde kalan 2/3'lük kısmıdır. Dil, dört intrinsek dört de ekstrinsek kasdan yapılmış olup orta hatta median fibröz lingual septumla ikiye ayrılır. Ekstrinsek kaslar dil dışından köken alırlar ve genioglossus, hiyoglossus, stiloglossus ve palatoglossusdan ibarettir. Bunlardan dili öne ve aşağıya çeken genioglossus dilin kabarıklığını en fazla sağlayan kastır. Dilin çift olan intrinsek kasları (superior-inferior, longitudinal, transvers ve vertikal) genioglossusa göre yüzeyel yerleşimli olup dilin şeklini verir. Bu kaslar dilde üç farklı yönde uzanırlar. Kanlanmayı karotis eksternanın dalı olan lingual arter sağlar. Vagusun faringeal dalından inerve olan palatoglossus kası hariç dilin tüm kasları, hipoglossal sinirden inerve olur. Dilin 2/3 ön kısmının genel duysal innervasyonu ise lingual sinirle sağlanır. Lateral pterigoid kasın derininde çıkıp submandibular kanalın çevresinde medial ve lateralinde spiral şekilde ilerleyip oral dilin submukozasında bir

kaç dala ayrılarak sonlanır. Dilin tad duyusu ise korda timpani (CN VII) aracılığıyla lingual sinir tarafından dilin 2/3 ön kısmına taşınır. Dil kökünde ise bunun tersine her iki fonksiyonda glossofaringeal sinir tarafından sağlanır. Oral dilin lenfatik direnağı 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 (17-19).

2.1.4. Retromolar Üçgen

Bu bölge mandibula ramusunun koronoid çıkıntıya kadar uzanan bölümünün üzerini örten mukozadan oluşmaktadır. Bu lateralde yanak mukozasıyla, medialde ise anterior tonsil plikasıyla devam eder. Üst sınır maksiller kabarıklık, ön sınır ise ikinci molar dişin arka yüzüdür. Bu bölgenin duyusu glossofaringeal sinirin dalları ve minör palatin sinir aracılığıyla sağlanır. Bu bölgenin primer lenfatik direnağı üst servikal jugulodigastrik lenf bezi grubuna doğrudur (17).

2.1.5. Ağız Tabanı

Ağız tabanı, lateral ve anteriorda inferior alveolar kenar medialde ise oral dille sınırlı mukozal yüzeydir. Posterior sınır ise anterior tonsil plikasıdır. Dilin frenulumu ise bölgeyi iki oval boşluğa ayırır. Milohyoid ve hiyoglossus kasları boşluğu destekleyen yapılardır. Ağız tabanının önemi üzerinde yer aldığı anatomik yapılardan gelir. Oral kavitenin bu bölgesindeki lezyonlarda hipoglossal veya lingual sinir disfonksiyonları görülebilir. Lingual sinirin bir dalı ağız tabanının duyusunu sağlar. Bu bölgenin anterior kısmının lenfatikleri çaprazlayarak kontrlateral submental-submandibular lenf bezlerine direne olabilir. Posterior kısmın lenfatikleri ise üst servikal lenf bezlerine drene olur (17,18).

2.1.6. Yanak Mukozası

Bu yüzey dudağın arka kenarından medialde alveoler kenarlara, posteriorda pterigomandibüler rafeye uzanır. Parotis kanalı parotisten çıktıktan sonra buksinatör kası delip üst ikinci molar diş hizasında yanak mukozasına açılır. Duyu trigeminal

sinirin (CN V2 ve CN V3) dallarından sağlanır. Bu bölge lenfatikleri öncelikli olarak submental ve submandibular lenf bezlerine drene olur (17,19).

2.1.7. Sert Damak

Sert damak anterior ve lateralde maksiller alveoler kabartı ile posteriorda yumuşak damakla sınırlanmıştır. Nazopalatin sinir (CN V2) bu bölgenin duyularını sağlar. Bu bölgenin lenfatiklerinin çoğu üst servikal veya lateral retrofaringeal lenf bezlerine drene olur (19).

2.2. Oral Kavite Histolojisi

Ağız boşluğu keratinleşmemiş çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Yüzeydeki hücreler az sayıda keratin granülü içeren nukleuslu hücrelerdir. Dudaklarda keratinleşmemiş epitelten keratinleşmiş epitele geçiş gözlenir. Lamina propriada derinin dermis tabakasındakine benzeyen papillalar vardır ve küçük, diffüz tükürük bezleri içeren submukoza ile devam eder.

Ağzın tavanı sert ve yumuşak damaktan oluşur ve her ikiside aynı tipte çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Sert damakta müköz membran kemik dokusuna yapışiktır. Yumuşak damak iskelet kası içerir ve submukozasında çok sayıda müköz bez vardır.

Uvula, yumuşak damağın alt kenarının ortasından aşağı doğru uzanan küçük koni biçiminde bir uzantıdır.

Dil, yapısı bölgelere göre değişen müköz membranla örtülü çizgili kas kitlesidir. Kas lifleri birbirleriyle kesişen üç düzlem halindedir ve genellikle bağ dokusuyla ayrılan demetler halinde gruplaşmışlardır. Lamina proprianın bağ dokusu kas demetlerinin arasına uzandığı için, müköz membran dilin alt yüzeyi üzerinde düzdür, dorsal yüzeyi düzensizdir ve ön bölüme doğru papilla adı verilen çok sayıda küçük çıkıntılarla örtülüdür. Dilin dorsal yüzeyinin 1/3 arka bölümü, 2/3 ön bölümünden V şeklinde bir sınırla ayrılmıştır. Bu sınırın gerisinde, damak yüzeyi başlıca iki tip küçük lenfoid toplulukların oluşturduğu çıkıntılar içerir: Lenfoid nodüllerin oluşturduğu küçük topluluklar ve lingual tonsiller. Lingual tonsillerdeki

lenfoid nodüllerinin oluşturduğu küçük topluluklar ve lingual tonsillerdeki lenfoid nodüller müköz membranın invaginasyonları (kriptaları) çevresinde toplanmışlardır.

Papillalar farklı biçimlerde ve farklı işlevleri üstlenen ağız epiteli ve lamina proprianın birlikte yaptığı yükseltilerdir. Dört tipi vardır: Filiform, fungiform, foliat ve sirkumvallat papilla (20).

2.3. Oral Mukozit Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. Oral Mukozit Tanımı ve Etyolojisi

Oral mukozit, psödomembran oluşumu ile ağız mukozasının ülserasyonu ve inflamasyonu olarak tanımlanır. Oral mukozit terimi 1980'li yıllarda KT'ye bağlı gelişen oral mukozanın inflamasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır (1). Ölüme yol açabilen potansiyel bir infeksiyon kaynağıdır. Bu durum hastaların % 40'ından fazlasını etkileyen, kanser için verilen RT ve KT'nin sık görülen ağırlı ve zayıf düşürücü etkisidir. Başlangıçta ortaya çıkan eritemi, dokunulduğunda ağırlı olan beyaz deskuamatöz plaklar izler. Epitelyal kabuklanma ve fibrin eksüdatı, mukozitin daha çok bilinen şekli olan psödomembran ve ülserasyona yol açar. Hastalar ortak bir şekilde ağrıdan yakınır (12).

TNF- α oral mukozitin anahtar patojenik bileşenidir. Altta bol miktarda bulunan stromal bağ dokusunun maruziyeti ve epitelyal hücre kaybı, mukozitin şiddetli formunda sık gözlenir; bu durum genellikle tedaviden sonraki 5-7 gün içinde görülür. Bu hasara karşı iyileştirici cevabın içinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intersitisyel eksuda, artık hücreler ve fibrin görülür ve yüzeysel deri lezyonundaki skara benzeyen psödomembran ile sonuçlanır. Bu membran, tükürük ile hidratlandığı zaman beyaz veya opak bir görünüm verir. Özellikle derin ülser varlığında, yüzeysel infeksiyona bağlı olarak sarımsı veya yeşilimsi görülebilir. Dikkatli bir gözlem, eğer lezyon ülser ise, altta yatan mukozadan daha üst bir seviyede hafif yükselmiş membranı sıklıkla ortaya koyar. Kolaylıkla ve yanlış bir şekilde candidiazis olarak değerlendirilebilir. Ayrıca ülserin Candida albicans ile sekonder infeksiyonu da meydana gelebilir. Hafif travmalar, kanamaya ve ülserasyona yol açarak membranı kaldırabilir. Artmış ülser çapı, çevresel ilişkideki ülserleri kapsayan daha geniş bir

psödomembrana sebep olur. Yetersiz hücre rejenerasyonu, epitelyal atrofi ve mukoza incilmesiyle sonuçlanır (21,22).

Oral mukozit insidansı, hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre değişmekle birlikte KT alan hastaların %75'inde bu sorun görülmektedir. (9) Ayrıca kök hücre nakli (KHN) yapılan hastaların %75-100'ünde, RT alan baş-boyun tümörlü hastaların %80'inde (10) OM görülür. Mukoziti olan nütropenili hastalarda septisemi riski 4 kat fazladır (6). Şiddetli ülserasyonlarda mortalite oranı % 40'lara varmaktadır (11). Bir diğer kaynağa göre KT ve RT alan hastaların %40'ından fazlasında OM görülmektedir (12).

2.3.1.1. Kanser Tedavisi ve Oral Mukozit

Kanserin tedavisinde; KT, RT, cerrahi, biyoterapi ve kemik iliği transplantasyonu yöntemleri kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde amaç; hastanın yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (23,24).

RT, özel bir alet tarafından üretilen iyonize radyasyon kullanarak tümör hücrelerini yok etmeyi hedefler. Modern teknikler, çevre sağlıklı dokuyu koruyarak radyasyonu tümör bölgesine odaklar (25).

İyonize radyasyon, DNA ile etkileşmesi sayesinde biyolojik hasar verir. Bunun içinde sağlıklı hücrelere belirgin zararlar veren genetik farklılıklar yer alır, ancak diğer yandan tümör hücrelerini hasarlayarak veya hatta replikasyon aktivitelerini engelleyerek yarar sağlar (26).

KT; kanserin gelişimini yavaşlatmak, yayılımını engellemek ve kanserin neden olabileceği semptomları hafifletmek amacıyla ilaçların kullanılmasıdır. Bu ilaçlar oral, intramüsküler, subkutan, intraarteriyel, intraplevral, intratümör, intrakistik, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir (27).

RT ve KT'nin yan etkileri akut veya kroniktir. Akut yan etkiler, esansiyel olarak, kutanöz epitelyal hücreler ve havayolu, sindirim yolu mukozası gibi hızlı yenilenme/çoğalma özelliğine sahip normal hücrelerde görülen hasarlardır. Eğer toplam doz çok hızlı verilirse, hücrelerin rejeneratif kabiliyeti, kısa sürede radyasyona bağlı hücre kaybını telafi etmek için yeterli olmaz ve epitelyal bariyerin bozulması ve sonuç olarak bakteri ve enzimlere karşı koruyucu fonksiyonunun kaybı

ile istenmeyen yan etkiler ortaya çıkar. Baş ve boyun bölgesine RT ve KT uygulanan hastaların çoğunda OM, akut yan etkilerden birisidir (28).

2.3.1.2. Kemoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit İçin Risk Faktörleri

OM oluşmasında majör risk faktörleri arasında yaş, ağız sağlığı, beslenme durumu, tümörün türü, sigara ve alkol kullanımı, tedavi süresince ve tedaviden önceki nötrofil sayısı ve tedaviye bağlı nedenler yer almaktadır (1).

Yaş: Genel olarak çok genç ve çok yaşlı hastalarda mukozit gelişme riski daha yüksektir. Çok genç hastalarda, epitelyal bölünme hızının yüksek olması ve daha fazla epitelyal büyüme faktörü reseptörü olması nedeniyle oral mukoza hücreleri KT'den daha fazla etkilenir. Yaşlılarda, renal fonksiyonlarda azalma mukozit gelişimine katkıda bulunur. Bununla birlikte hücre yenilenmesi yavaşladığından OM'in iyileşmesi geç olur (1,29,30).

Ağız Sağlığı: Oral hijyenin kötü olması, periodontal hastalığın olması enfeksiyon ve kanamaya neden olarak, OM gelişme insidansının artmasına neden olmaktadır. Dental protezlerin onarılması, periodontal hastalıkların tedavisi, rahatsız eden dişlerin çekilmesi, tedavi süresince etkili oral hijyenin şiddetli mukozit insidansını azalttığı saptanmıştır (1,29,31-34).

Beslenme: Protein ve kalori malnütrisyonu, vitamin eksikliği ve dehidratasyon hastanın mukozal yenilenmesini engelleyerek OM riskini artırır (1,35).

Tümörün Türü: KT'ye bağlı mukozit, hematolojik maligniteli hastalarda, kemik iliği baskılanmasının daha şiddetli ve uzun sürmesi nedeniyle solid tümörlü hastalara göre daha yaygındır (1,2,35).

Sigara ve Alkol: Sigara ve alkol kullanımı oral mukozayı irrite eder, periodontal hastalık oluşmasını sağlar ve OM riskini artırır (29).

Nötrofil Sayısı: Nötrofil sayısının $<3000-4000$ hücre/mm³ olması OM riskini artırır (1,29).

Tedaviye bağlı nedenler: Kanser hastalarında antidepresan ilaçlar sıklıkla kullanılır. Bu ilaçların anti-kolinerjik etkileri ağız kuruluşuna neden olarak mukozit gelişimini hızlandırır (1,29).

KT sayısı ve daha önceki KT’de mukozit oluşması, DNA sentezini etkileyen kemoteropötik ilaç kullanımı, yüksek doz ve uzun süreli infüzyon ile KT ve RT’nin birlikte uygulanması, KT’nin dozu, şiddeti, sıklığı ve süresi OM riskini artırır (1,2).

Kemoteropötik ilaçlar arasında; 5-Fluorourasil (5-FU), Adriamycin, Actinomycin, Bleomycin, Methotrexate ve Etoposide gibi bazı kemoteropötik ilaçlar tükürüğe salınarak direkt mukozit riskini artırır (1,15,36).

Özellikle 5-FU tedavisinin baş boyun kanserlerinde % 4-74 oranında mukozite yol açtığı ileri sürülmüştür (37). OM’e yol açan temel kemoteropötik ilaçlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Oral mukozite yol açan temel kemoteropötik ilaçlar (2,10,15,35,36)

Alkali ajanlar	Antrasiklinler	Antibiyotikler	Antimetabolitler	Taksanes	Vinca Alkaloidleri
Busulfan	Daunorubisin	Aktinomisin D	Sitozin Arabinosid	Doketaksiel	Vinblastin
Karboplatin	Doksorubisin	Amsakrin	Sitarabin	Paklitaksiel	Vincristin
Sisplatin	Epirubisin	Bleomisin	5-Fluorourasil		Vinorelbin
Siklofosfamid	Idarubisin	Mitromisin	Hidroksiürea		Etoposid
İfosfamid		Mitomisin	Metotreksat		
Mekloreptamin			6-Merkaptopürin		
Prokarbazine			6-Tioguanin		
Melfalan					
Tiotepa					

KT alan hastalarda OM riskini arttıran diğer nedenler arasında; taşipne, ağızdan solunum, oksijen tedavisi, ortodontik band ve teller yer almaktadır (29,33).

2.3.2. Fizyopatoloji

Mukozitin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak 2 mekanizmasının olduğu düşünülür. Bunlar: KT / RT’ye bağlı direkt mukozit ve

indirekt mukozittir. Oral mukozanın epitelyal hücreleri genellikle her 7–14 günde olmak üzere hızlı yenilenmeye girer; bu da hücreleri sitotoksik tedavinin etkilerine duyarlı hale getirir. Hem KT hem de radyasyon tedavisi, normal yenilenme/çoğalma da değişime ve hücre ölümüne yol açarak epitelyal hücrelerin olgunlaşmasını ve hücre sel büyüme yi engelleyebilir. Oral mukozit, gram (-) bakteri ve mantar türlerinin indirek invazyonu sonucunda da oluşabilir. Hastalar genellikle indirek somatotoksisite meydana geldiğinde ortaya çıkan nötropeni tablosunda olduklarında oral infeksiyonlar için artmış risk altındadırlar. Yukarıdaki bilgilere dayanarak, yeni patofizyoloji modelleri düşünülmüştür. Mukozitin mekanizması aşağıdaki 4 fazı içerir (1).

Faz 1

Başlangıç inflamatuvar/vasküler faz: Kanser tedavisinden kısa bir süre sonra oluşan inflamatuvar ya da vasküler fazdır. Serbest oksijen radikalleri (SOR) epitel hücrelerinde normal hücre metabolizmasını bozmaktadır. SOR yara meydana geldiğinde hasar riskini arttırmaktadır. Aynı zamanda TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- α), IL-1 (İnterlökin-1), IL-1b ve IL-6'yı içeren sitokinler salınmaktadır. Bununla birlikte OM'in patogenezinde immün sistemin rolü açık değildir (2,10,38).

Bu faz süresince yanak mukozasındaki hücreler (epitelyal, endotelyal ve bağ dokusu hücreleri); serbest radikaller, değiştirilmiş proteinler, IL-1b dahil proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler ve TNF salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar mediyatörler direkt ve indirek etkiyle damar geçirgenliğini ve sitotoksik ilaçların oral mukoza tarafından alınımını arttırmaktadırlar (1).

TNF, doku hasarına yol açarak mukozit oluşumunu başlatmakta ve hızlandırmaktadır. IL-1 subepitelyal damarlanmayı artırarak inflamasyona yol açmaktadır. KT ile birlikte RT uygulanması doku cevabını şiddetlendirerek sitokinlerin salınımını arttırmakta ve uzatmaktadır (34).

Faz 2 - Epitelyal faz: Bu fazda KT ya da RT oral mukozadaki hücrelerin bölünme hızını ve yenilenmesini yavaşlatarak epitel hasarına yol açmaktadır. Bu, KT başlangıcından 4-5 gün sonra damarlanmada artma ve epitelyal atrofi ile sonuçlanmaktadır. Bu aşamada konuşma, çiğneme ve yutkunma ile mikrotravmanın artması sonucu ülserasyon oluşmaktadır (1).

Epitelyal faz ülseratif lezyon oluşmasında en önemli süreçtir. Bu fazda epitelyum seviyesinde ve tüm dokularda biyolojik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Mukozal alanda genel değişiklikler görülmektedir (2).

Faz 3 - Ülseratif/bakteriyolojik (psödomembranöz) faz: Epitelyal hasar bir hafta içinde ülseratif fazla sonuçlanmaktadır. Epitelin zarar görmesi ve şiddetli eksudasyon, psödomembran ve ülser oluşmasına neden olmaktadır. Bu fazda gram negatif organizmalar ve mantarlar gibi mikrobiyal kolonizasyonlar mukozal yüzeye hasar vermekte, nötropeni bu durumu daha da kötüleştirmektedir (7,34-36).

Ülseratif faz semptomların en yoğun olduğu biyolojik olarak kompleks bir fazdır ve hasta bu faz süresince oral mukozadaki değişiklikleri hissetmektedir. Beyaz kan hücrelerinin sayısının azalmasıyla ülserasyonun seviyesi artmaktadır. Bakteriyel kolonizasyon oluşmakta, bakteriyemi ve sepsis gibi sistemik enfeksiyon riski artmaktadır (2).

Faz 4 - İyileşme fazı: Bu faz epitelyal proliferasyon hızına, hematopoetik iyileşmeye, lokal mikrobiyal floranın tekrar oluşmasıyla birlikte yara iyileşmesini engelleyen enfeksiyon ve mekanik travmanın yokluğuna bağlıdır. Bu faz genellikle 12-16. günleri kapsamaktadır (1,2).

İlk olarak hücreler çoğalarak ve farklılaşarak epitelyumu onarmaktadır. Periferik kan hücreleri normale dönmekte ve bakteriyel florayı kontrol altına almaktadır (34). Bu faz süresince hücreler normal görünmekle birlikte moleküler ve hücresele seviyede değişiklikler meydana gelmektedir (1). Yapılan bir çalışmada, KT ilaçları ile tedavi edilen ve her birinden oral mukoza biyopsisi alınan 20 hastada, tedavi öncesi periyot ile karşılaştırıldığında KT sonrası tedavi periyodunda oral mukozanın endotelyal hücrelerinde nükleer faktör-kappaB (NF-kB) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin miktarında istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir. Oral mukozadan alınan doku immunohistokimyasal olarak incelenmiştir. Bu hücrelerde COX-2 sentezi, prostoglandin üretimi ve ek doku hasarını belirleyen inflamatuvar kaskadın başlangıç bulgusunu temsil edebilir. COX-2, NF-kB tarafından arttırılır ve inflamatuvar süreçte önemli rol oynar. Bu çalışmaya göre oral mukozada meydana gelen erken değişimler, radyasyonun sonucu olarak görülenlere benzerlik göstermektedir. Ancak, KT alan hastalarda bu faktörlerin

ortaya çıkışı üzerindeki münferit kemoterapotik ajanların etkilerini belirlemek için ve bunların mukozitin patobiyolojisindeki rolünü belirlemek için ek çalışmalar gereklidir (39).

2.3.3. Oral Mukozitte Klinik

OM tipik olarak eritamatöz, yanık benzeri, fokal ya da diffüz ülseratif lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık dudak ve yanak mukozasında görülür. Üzerinde epitelyum artığı bulunmaz. Diğer multipl ülserlerden klinik olarak ayırt edilir (40,41)

OM'te, oral kavitede, dudaklar, dil, diş etleri ve diğer alanlarda renk, nem, hijyen, mukozal bütünlükte değişiklikler olmaktadır.

Ağız içindeki renk değişiklikleri; eritem, beyaz alanlar, kızarıklık, renksiz lezyonlar ve ülserlerdir.

Nem değişiklikleri; tükürükteki değişiklikler, sekresyonun yoğunluğunda azalma ya da artmadır.

Hijyenik değişiklikler; debris (ağız içindeki ölü doku parçaları), ağız kokusu, dişlerde renk değişikliğidir.

Mukozal bütünlükteki değişiklikler; mukozada çatlak, ülser ve kesiklerdir (13,32).

Mukozitli olgularda, ağız ve boğazda ağrı, beslenme ve konuşma bozuklukları, kilo kaybı, oral enfeksiyonlar, bakteriyemi ve sepsis görülmektedir. Bununla birlikte narkotik kullanımını gerektiren ağrıya, çiğneme, yutma ve konuşma güçlüğüne yol açması sonucu dehidratasyon, malnütrisyon, anoreksi, kaşeksi oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca OM'e bağlı olarak bireyde huzursuzluk, sinirlilik, içe kapanıklık görülebileceği de belirtilmektedir (6-8).

OM'i olan hastanın karşılaştığı sorunlardan biri enfeksiyondur. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon belirtilerinin erken önemde tanınması uygun girişimin planlanması için önemlidir. Bakteriyel enfeksiyonda bej renkli, kabarık, parlak, non pürülan, bulaşıcı, ağrılı, tabanı kırmızı renkte yüzeysel erozyon ve ülserasyonlar görülmektedir. Viral enfeksiyonda krater formunda, sınırları belirli, yüksek ve beyaz

kenarlı ülserler görülmektedir. Lezyonlar hassas, kırmızı renklidir. Bazıları gri, beyaz psödomembran içermektedir. Fungal enfeksiyonlar arasında kanser hastalarında en çok görülen Candida enfeksiyonunda ağızda mukozal eritem, beyaz plaklar, ülserler görülmekte, ağızda yanma ve tat değişiklikleri olmaktadır. Enfeksiyon özefagus boyunca yayılarak disfajiye ve nötropenik hastalarda sistemik enfeksiyona neden olmaktadır (14).

2.3.4. Oral Mukozitte Klinik Dereceleme ve Sınıflama

Oral mukoziti derecelendirmek için kullanılan çeşitli derecelendirme skalaları bulunmaktadır. Uygun derecelendirme OM'i ve girişimlerin etkinliğini değerlendirmek için önemlidir. En çok kullanılan derecelendirme skalaları DSÖ (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü) ve NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria-Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri)'dir (10,14).

DSÖ (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü) Mukozit Skalası (DSÖ 1979): Bu skala sistemi klinikte mukozitin derecelendirmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Objektif (eritem, ülserasyon vb.), subjektif (oral ağrı vb.), fonksiyonel (hastanın yeme kabiliyeti vb.) değerlendirme kriterleri vardır. Skala OM'i 0-4 arasında derecelendirmektedir. Hastada semptom yoksa derecesi 0'dır. Ağrısız ülser, ödem ya da hafif acı varsa derecesi 1'dir. Ağrılı eritem, ödem ya da ülser varsa ama oral beslenebiliyorsa derecesi 2'dir. Ağrılı eritem, ödem ya da ülser varsa ama oral beslenemiyorsa derecesi 3'dür. Eğer bu durum parenteral ya da enteral destek gerektiriyorsa derecesi 4'dür (Tablo 2) (1,14).

Tablo 2. DSÖ mukozit skalası (DSÖ 1979) (1,14)

Derece	Klinik Özellikler
0	-
1	Hassasiyet/eritem
2	Eritem, ülserler ama katı gıdalar yiyebilir
3	Ülserler ama sıvı diyet gerekir
4	Oral beslenme mümkün değildir

NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria-Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri) Kemoterapite Bağlı Oral/Farengal Mukozit Değerlendirme Skalası: Bu skala OM'i 1'den 4'e kadar derecelendirmektedir. Skala Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. NCI-CTC kemoterapiye bağlı oral/farengal mukozit değerlendirme skalası (14)

Derece	Klinik Özellikler
0	-
1 (Hafif)	Ağrısız ülserler, eritem, hafif hassasiyet
2 (Orta)	Ağrılı eritem, ödem, ülserler ama yeme ve yutkunma var
3 (Şiddetli)	Ağrılı eritem, ödem, ülserler, IV hidrasyon ihtiyacı
4 (Hayati tehlike)	Şiddetli ülserasyon, parenteral ya da enteral beslenme desteği, profilaktik entübasyon
5 (Ölüm)	Toksositeye bağlı ölüm

OM'i değerlendirmek için daha az sıklıkla kullanılan diğer derecelendirme sistemleri aşağıda yer almaktadır:

OAG (Oral Assesment Guide-Oral Değerlendirme Rehberi): Mukoziti değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. KT/RT'ye bağlı sekonder OM'in değerlendirilmesinde, farklı oral bakım protokollerinin etkilerinin karşılaştırılmasında ve OM'e sekonder oluşan sorunların bireysel risk faktörlerini belirlemede kullanılmaktadır. OAG, 8 bölümden oluşmakta ve her bölüm 1'den 3'e kadar derecelendirilmektedir (1,14,42).

OMAS (Oral Mucositis Assesment Scale-Oral Mukozit Değerlendirme Skalası): Yeni uluslararası bir derecelendirme sistemidir. KT ya da RT'ye bağlı gelişen OM'i değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. OMAS 9 bölümden oluşmaktadır. Ülser ve eritemli alanları değerlendirmektedir. Ülser yoksa 0, alan 1 cm²'den küçükse 1, alan 1-2 cm² arasındaysa 2, alan 3 cm²'den büyükse 3 olarak derecelendirilmektedir. Aynı şekilde, eritemin şiddeti de 0-2 arasında derecelendirilmektedir. Eritem yoksa 0, şiddetli eritem yoksa 1, şiddetli eritem varsa 2 olarak derecelendirilmektedir. OMAS derecelendirme sistemindeki en kritik nokta

NCI-CTC ve WHO derecelendirme sistemlerine göre daha detaylı olduğu için deneyimli kişiler tarafından kullanılması önerilmektedir (1,14).

OMI (Oral Mucositis Index- Oral Mukozit İndeksi): Oral mukozadaki hasarı objektif olarak değerlendirmektedir. Alt ve üst dudak mukozası, sağ ve sol yanak mukozası, dilin dorsal, ventral ve lateral yüzleri, ağız duvarı ve yumuşak damağı kapsayan 9 anatomik alanda atrofi, eritem, ödem ve ülserden oluşan 4 değişikliği değerlendirmektedir. Oral hasarın derecesini iyi bir şekilde yansıtmakla birlikte bu skalada subjektif ve fonksiyonel değerlendirmenin eksik olduğu belirtilmektedir (2,43).

2.3.5. Koruma ve Tedavi

Sonis ve ark.'nın 2001 yılında OMAS'ı kullanarak yaptıkları çalışmada, OM şiddetinde bir puanlık artışın hastane masraflarında 25.000 dolarlık artışa neden olduğu, şiddetli ülseratif OM'in daha az şiddetli OM'e göre hastane maliyetini 43.000 dolar arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada 3. ve 4. derece mukozitin hastanede kalış süresini 3-4 gün uzattığı belirlenmiştir. 2003 yılında baş ve boyun kanseri olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da KT'ye bağlı mukozitin, maliyeti 2949 ile 4037 dolar arasında arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca OM bireyde mortalite artışına neden olmaktadır. Hastada mukozit yoksa ya da hafif derecede ise mortalite %1 iken, şiddetli derecede mukozitte mortalite %40'a çıkabilmektedir. OM'in klinik ve ekonomik olarak pek çok soruna yol açması nedeniyle gelişiminin önlenmesi, tedavisi ve bakımı önem kazanmaktadır. OM profilaksisi için etkisi kanıtlanmış ajan ve tedavisinde bir altın standart henüz ortaya konabilmiş değildir (15,16).

2.3.5.1. Kemoterapi İlaçlarının Mukozal Toksisitesini Azaltan Uygulamalar

Mukozal toksisiteyi minimize etmek için yapılan uygulamalar arasında allopurinol ve kriyoterapi vardır. Günde 4-6 defa allopurinol ile ağız yıkama, özellikle 5-florourasil KT'sinden kaynaklanan mukozite karşı profilaktik olarak değerlendirilmiştir. Meta-analiz sonuçları, mukoziti önlemek için allopurinol ağız-yıkamasının kullanılmasını desteklemektedir (44,45).

Kriyoterapi veya oral kavitenin buz kullanarak hızla soğutulması, lokal vazokonstriksiyona yol açar ve böylece oral mukoza kan akımını azaltır. 5-florourasil gibi neoplastik ve sitotoksik ilaçlar (kısa yarı ömrü olan ve bazen bolus injeksiyon olarak verilen) için kriyoterapi oral mukoza membranına ulaşan ilaç miktarını azaltabilir ve böylelikle, bu ilaçların lokal sitotoksik aktivitesine bağlı mukoziti azaltabilir. Bolus 5-florourasil ile indüklenen mukoziti minimize etmek için kriyoterapi kullanımının ucuz ve etkili bir metot olduğu çalışmalar tarafından desteklenmiştir, ancak sürekli infüzyonlar için etkili değildir . Mucotrol ticari adıyla anılan konsantre oral poli-herbal jel kapsülü OM'in toksisitesini azaltır (44,45).

2.3.5.2. Karışımlar ile Ağız Yıkama

Benzidamin analjezik, anestezik, antiinflatuar ve antimikrobiyal özellikleriyle non-steroid bir ilaçtır. Farklı sonuçlarıyla radyasyona bağlı OM'in azaltılması ve önlenmesi için değerlendirilmiştir (46). Geniş, çok merkezli, çift-körlü randomize bir denemede, benzidamin ülseriz alanı arttırmıştır ve ülserasyon ve eritemin insidansını azaltmıştır (47).

Kamomil bitkisi (Matricaria chamomilla) yüzyıllardan beri tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Verilere göre antiinflatuar, antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahiptir. Başlangıç aşamasında olan öncü kontrollü olmayan çalışmalar, populasyonun küçük bir bölümünde bu bileşenin mukozitin şiddeti ve süresini azaltmak için iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (1).

Sodyum Klorit %0,9 (Salin): Sodyum klorit granülasyon dokusunun oluşmasına ve iyileşmenin artmasına yardımcı olmaktadır. Mukozaya en az hasar veren etkili bir solüsyondur. Bu solüsyon ekonomik ve kolay bulunabilir olması nedeniyle avantajlıdır (7).

Hidrojen Peroksit: Antibakteriyel etkilidir. Kabuklu lezyonların yumuşak debrütmanında kullanılmaktadır. Bakteriostatik ve hemostatik etkisi vardır. Mukoza bütünlüğü bozulmuş hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Fibroblast fonksiyonuyla ilişkili olarak yara iyileşmesini engelleme ve irritasyona neden olmaktadır. Ayrıca bu solüsyon ağrı, mide bulantısı ve ağızda kuruluğuna neden olmaktadır. Solüsyonun rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (7,33).

Sodyum Bikarbonat: Ağız temizleme, ağrıyı ve kokuyu azaltma, asiti tampona etme ve mukozayı yumuşatma özelliklerine sahiptir. Bununla birlikte hastalar kötü tadı olduğunu bildirmektedirler. Sodyum bikarbonat ağız florasını bozup alkali ortam yaratarak bakterilerin üremesine neden olmasına rağmen klinik uygulamada hala kullanılmaya devam edilmektedir (7).

2.3.5.3. Topikal Antiseptik ve Antimikrobiyal Ajanlar

Klorheksidin: Geniş spektrumlu topikal antibakteriyeldir. Oral yıkama solüsyonu olarak klorheksidin, en az %0.12 konsantrasyonlarda, potansiyel antimikrobiyal aktiviteye sahip anti-plak bir ajandır (31). Antibakteriyel etkisi 12 saat sürmektedir. Solüsyonun içeriğinde %9,6 oranında alkol olması nedeniyle kötü tat, yanma ve ağrıya neden olabilmektedir. Uzun süreli kullanımda dişlerde kahverengi lekeler oluşmaktadır. Klorheksidin nistatin ile birlikte kullanılacaksa, her iki solüsyon uygulaması arasında bir saat süre olması gerektiği belirtilmektedir (7). OM'i önlemek için 10 randomize klinik değerlendirme yapılmıştır ancak sonuçlar farklı olmuştur. Bu çalışmalardan 7'si sonuç değişkenliği üzerinde meta-analiz için dahil etme kriterini karşılamıştır (48).

2.3.5.4. Mukozal Hücrelerin Stimülasyonu

RT süresince düşük-seviye He-Ne lazer terapisi kullanılması, baş ve boyun kanseri hastalarında mukozitin önlenmesi ve tedavisi için etkili bulunmuştur. Klinik çalışmalar, düşük enerjili lazerlerin analjezik olarak ve hasarlı dokuyu iyileştirmeyi hızlandırmada etkili olduğunu göstermiştir. Arun Maiya ve ark., baş ve boyun kanseri hastalarında radyasyon-indüklenen mukozite yönelik lazer terapisinin etkinliğini ortaya koymak için bir çalışma yürütmüştür. Sonuçlar RT tamamlandığında, mukoziti ve ağrıyı azaltma yönünde etkili olduğunu göstermiştir. Olası mekanizma, lokal doku üzerindeki lazer radyasyonunun antiinflamatuvar ve analjezik etkisine bağlı olabilir, sonuçta vaskulariteyi ve yaralı dokunun re-epitelizasyonunu arttırır. Oral dokularda lazer uygulamaları dejeneratif değişiklikler olmadan miyofibroblastlarda DNA sentezini uyarabilir ve fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürerek mukozanın epitelyal iyileşmesini tetikleyebilir. Ağrının giderilmesi için düşünülen diğer bir mekanizma, endorfinlerin ve enkefalinin

salınımıyla sinir iletiminin modifikasyonu ve ağrının algılanmasının modülasyonudur (49).

2.3.5.5. İmmnomodülatuar Ajanlar

GM-CSF gibi sitokinlerin rolü, sitotoksik KT sırasında mukozal koruma için araştırılmıştır. Patni ve ark.'nın (50) yürüttüğü bir çalışma baş ve boyun kanserlerinde radyasyon mukozitinde GM-CSF'nin rolünü keşfetmiştir. Çalışma GM-CSF'nin, radyasyon terapisinin akut yan etkilerinin şiddetini azalttığını göstermiştir.

2.3.5.6. Analjezik ve Narkotikler

Hastanın OM'e bağlı ağrısı olduğunda sistemik analjezikler ile nonsteroid ajanlar ve diğer nonopioidler kullanılmaktadır. Hastanın ağrısı şiddetliyse morfin ve hidromorfin gibi opioidler ile kombine edilebilmektedir. Bireyin semptomatik rahatlama için topikal olarak lidokain, diklonin ya da difenhidramine gibi anestetik ajanlar verilmektedir (14).

2.3.5.7. Antifungal, Antiviral ve Antibakteriyel Ajanlar

OM'in yol açtığı diğer önemli bir sorun da oral enfeksiyonlardır. Özellikle Candida ve Herpes Simplex virüs enfeksiyonları kanser tedavisi sonrasında yaygın bir şekilde görülmektedir. Nötropenik hastalarda septisemi vakalarının %25-50'si oral enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Özellikle α -hemolytic streptococci, candida türleri ve gram negatif bakteriler sepsise yol açabilmektedir. Bu risklere rağmen proflaktik antibakteriyel kullanımı yaygın değildir. Miyeloablasyon riski yüksek hastalarda antifungal ve antiviral profilaksi yaygın olarak kullanılmaktadır. Antifungal profilaksi, remisyon-indüksiyon KT'si alan solid tümör, lenfoma ya da lösemili hastalara önerilmektedir. Flukonazol ve klorheksidin ile gargara kandidiasisi azaltmada etkilidir. Asiklovir ve valasiklovir HSV (Herpes Simplex Virüs) ve VZV (Varicella Zoster Virüs) enfeksiyonları için en yaygın kullanılan antiviral ajanlardır. Brivudin, famsiklovir, pensiklovir, bravavir, foskarnet gibi yeni ajanlar asiklovire dirençli HSV enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (14).

Oral mukoziti önleme ve tedavide kullanılan diğer ajanlar ise Tablo 4’de yer almaktadır:

Tablo 4. Oral mukoziti önleme ve tedavide kullanılan ajanlar (1,8,29,36,51,52)

<p>Analjezik ve Narkotikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benzidamin • Benzokokain jel • Difenhidramin • Doksepin Damla • Lidocain jelly 	<p>Mukozayı kaplayan ajanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gelclair • Sukralfat 	<p>Hücre koruyucu ajanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amifostin • Lökovorin • Lsofilin • Pentoksifilin
<p>Antikolinergik ajanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atropin • Pilocarpin 	<p>Kaplayıcı ajanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaolin-Pektin 	<p>Steroidler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betametazon
<p>Büyüme faktörleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G-CSF • GM-CSF • IL-11 • KGF • TGF-Beta3 	<p>Emilmeyen antibiyotikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tobramisin • Polimisin • Amfoterisin • Klaritromisin 	<p>Antiinflamatuvar ajanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İndometazin • Polaprezin • Azelastin • Prostaglandinler
<p>Antioksidanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta Karoten • Vitamin E • Vitamin C • Sitrik asit 	<p>Antiseptikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidrojen Peroksit • Klorheksidin • Povidon iyot 	<p>Diğerleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kamomil • İmmunoglobulin • Iseganan • Düşük düzey lazer terapi • Melatonin • Mesalazine • Propanthelin • Tetraklorodekoksit • Traumeel S • Buz parçaları

2.3.6. Oral Mukozitte Beslenme

OM’i olan hastada beslenme tedavide hastanın rahatlığı açısından önemlidir. Ağız kuruluğu, disfaji, mukozit, tat değişiklikleri gibi oral sorunlarda besinleri püre veya sıvı hale getirmek, sos ve yemek suları eklemek, hastanın sevdiği yiyecekleri hazırlamak gerekmektedir. Sert, pürüzlü, irrite edici gıdalardan kaçınılmalı, kırmızı et yerine, balık, tavuk, yumurta ve peynir verilmelidir. Hasta;

- Yavaş yemek yemeli,
- Yiyecekleri küçük parçalara bölmeli ve tamamen çiğnemeli,
- Az ve sık yemek yemeli,
- Sıcak yiyecek ve içeceklerden kaçınmalı. Besinler ılık ya da oda sıcaklığında olmalı,
- Patates cipsi, fındık, kraker gibi kuru yiyeceklerden kaçınmalı,
- Genellikle yumuşak yiyecekler tercih etmelidir. Örn: Pirzola et, meyveler ve sebzeler vb.
- Sıvı gıda alırken pipet kullanmalı,
- Domates, üzüm, elma, portakal, greyfurt gibi asitli meyveler, alkol ve sigaradan kaçınmalı
- Ağız kuruluğundan şikayet ediyorsa yemeklerden önce ve sonra ağzını su ile durulamalı şekersiz sakız çiğnemeli,
- Baharatlı, tuzlu, acı gıdalardan kaçınmalı,
- Ağrı varsa yemeklerden önce topikal analjezik kullanmalı,
- Yemeklerden sonra gargara yapmalıdır (8,29,42).

2.4. Oral Mukozit ve Oksidatif Stres

2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Yeryüzünde hayatın doğuşuna serbest radikallerin neden olduğuna inanılmakla birlikte, bu bileşiklerin aynı zamanda hemen hemen tüm canlılarda yaşam süresince oluşan hasarın ve ölümün temel nedeni olarak da kabul edilmektedir (53). Serbest radikaller, dış yörüngede bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, hücre metabolizmasındaki tepkimeler esnasında ortaya çıkan ve diğer biyolojik materyaller ile tepkimeye girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlar lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA'ya karşı aşırı reaktiftirler. Serbest radikallerin hedefi olan membran yapısında bulunan fosfolipidler, glikolipidler, doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri oksidan

ajanların arttığı ve antioksidan ajanların azaldığı veya yetersiz kaldığı durumlarda oluşan oksidatif strese maruz kalırlar. Sonuçta ortaya çıkan serbest radikaller hücrel hasar meydana getirirler. Öte yandan serbest radikaller fizyolojik şartlarda oluşabildiği gibi, hipoksi, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, iyonize radyasyon, iskemi, travma, fotokimyasal hava kirliliği, intoksikasyon ve benzeri durumlar gibi fizyolojik olmayan şartlarda da oluşabilir (54).

İnsan vücudundaki tüm hücrelere kolaylıkla girebilen ve en çok kullanılma özelliğine sahip moleküler oksijen (O_2), yapı itibarıyla radikal olmaya çok uygundur. Fizyolojik şartlarda SOR, hücrede mitokondrial solunum, hücrenin sinyal iletim sistemi ve bakteri fagositozu gibi görevler için gereklidir. Serbest radikaller karaciğerde detoksifikasyon işlemi için kullanılmaktadır. Nötrofiller de zararlı patojenleri yok etmek için serbest radikalleri üretirler. Polimorfonükleer lökositlerin aktive olması yoluyla ortaya çıkan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimler, Süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), Nitrik oksit (NO) ve hipoklorik asit (HOCl) gibi reaktif ürünleri ile “solunum patlaması” adı verilen oksijen tüketiminin hızla arttığı bir süreç gelişir (55). Oluşan bu serbest radikaller ortamda bulunan diğer atom veya moleküllerle bir atomun alınması ya da eklenmesi şeklinde olan tepkimelere girerler (54). Bu elektron alışverişi sonucu serbest radikaller, diğer atom veya moleküllerin kimyasal yapılarını değiştirip onları kararsız (reaktif) bir atom haline getirme eğilimindedirler. Okside edici radikaller, hücre membranlarında bol miktarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinde de (ÇDYA) kolaylıkla hasar oluştururlar. Oluşan hasar sonucunda membranın yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde bozular. ÇDYA’da oluşan oksidatif hasar lipid peroksidasyonu (LPO) olarak bilinmektedir (56,57). Lipid molekülünde iki doymamış bağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks olay LPO’dur. LPO bir kez oluşuktan sonra hücrede kendi kendine devam eden zincir tepkimeler başlar (58). LPO sonucu oluşan lipid peroksil radikalleri ($LOO\cdot$) bir sonraki ÇDYA’yı okside eder ve yeni zincirleme tepkimeleri başlatırlar (58). Devam eden tepkimeler sonucunda lipid hidroperoksitler ($LOOH$) ve bunların da devam eden parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği olan türlere özellikle de rölatif olarak daha kararlı hal alan malondialdehit (MDA) dönüşürler (56,59,60). Dokuda MDA

seviyesinin artması o dokuda SOR'un arttığını gösterir. MDA oluştuğu ortamda yayılarak ya hücrenin dış ortamına ya da iç kısmına gidip hasar oluşturabilir (61).

Diyabet mellitus, kanser gelişimi, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etiolojisinde ve ilerlemesinde SOR'un rol oynadığı gösterilmiştir (62,63). Vücutta oluşan SOR ile antioksidan savunma sistemi denge halindedir. SOR üretiminin artması veya antioksidan savunmanın azalması durumunda biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel yapılarında değişikliklere yol açar ve oksidatif stres oluşur.

SOR' nin faz 1'de oral epitel hücrelerini hasarlayarak OM fizyopatolojisinde önemli yer tutmaktadır (64).

2.4.2. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları

SOR'un iki önemli kaynağı bulunmaktadır:

A) Endojen kaynaklar

- Yaşlanma
- Peroksizomlarda var olan enzimler
- Nükleus membran, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunan elektron transport sistemleri (sitokrom p-450)
- İskemi, travma, intoksikasyon gibi durumların sonucu oluşan oksidatif stres
- Ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, adenzin deaminaz, hemoglobin gibi enzimler ve proteinler
- Katekolaminler, tioller, tetrahidroproteinler, hidrokinonlar gibi küçük moleküllerin otooksidasyonu
- Makrofaj ve diğer fagositik hücrelerin aktivasyonu ile meydana gelen solunum patlaması adı verilen oksijen tüketiminin hızla artması
- NADPH oksidaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz içeren plazma membranı enzimleri ve lipid peroksidasyonu (54,58,65-69).

B) Ekzojen kaynaklar

- İyonize ve non-iyonize radyasyon
- Metal iyonları
- Ksenobiyotikler: Hiperoksi, hava kirliliği, anestezi maddeleri, pestisitler, solventler, aromatik hidrokarbonlar ve sigara dumanı
- Bağışıklık yapan maddeler: Alkol, uyuşturucu maddeler
- Stres: Stres durumunda vücutta katekolamin düzeyi artar ve artan katekolamin oksidasyonu ile radikal üretimi de artar
- Yiyeceklerde bulunan çeşitli katkı maddeleri
- Egzersiz
- Cisplatin, doksorubisin, metotreksat, bleomisin, siklosporin gibi antineoplastik ilaçlar (53,54,70-76).

2.4.3. Enzimatik ve Non-enzimatik Antioksidan Sistemler

2.4.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve SOD belli başlı antioksidan enzimlerdir (77).

Glutatyon Peroksidaz

Yapısında selenyum metalini bulundurur. Bu nedenle metalloenzim grubunda değerlendirilir. İn vitro ortamda GSH'ı GSSG'ye çevrilir. Bu tepkimede H_2O_2 'yi yüksek özgülük ile katalizleyerek detoksifiye eder (78).

Katalaz

CAT enzimi glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Ortamda oluşan H_2O_2 'yi okside edici enzimlerin etkisiyle direkt olarak suya dönüştürür (79).

Süperoksit Dismutaz

SOD, $O_2^{\cdot -}$ 'i, H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen enzim grubudur.

SOD enzimi bu tepkimeyi katalize ettiğinde hız normale göre 4 kat artar. Radikallere karşı hücreyi koruyan savunma mekanizmaları arasında SOD enzimi ilk görevi üstlenir (80).

2.4.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

E Vitamini: Lipid peroksidlerini inaktive eder. Ayrıca lipid peroksid zincirini kırar ve LPO tepkimelerini durdurur (81).

C Vitamini: Hücre dışı sıvılarda bulunur. O_2^- ve OH^- 'leri direkt olarak temizleyebilmektedir (82).

Seruloplazmin: O_2^- ve OH^- 'leri temizler (60).

Transferrin: Dolaşımda serbest halde bulunan demiri bağlar (83).

Ürik asit: Normal plazma konsantrasyonlarında O_2^- , OH^- ve peroksil radikallerini temizlemektedir (84, 85).

Albümin: Geçiş metallerini bağlar, LOOH ve hipoklorit ($HOCl$) toplayıcısıdır (84,85).

Bilirubin: Serbest radikalleri tutar, O_2^- ve OH^- toplar (84,85).

Piruvat: H_2O_2 tutucusudur, güçlü bir antioksidandır (78).

Taurin: LPO inhibe eder. Antioksidan etkisinin olduğu gösterilmiştir. (77).

β -Karoten: A vitamininin öncüsüdür ve membranlarda bulunur. Serbest radikal temizleyicisidir. Peroksitlere doğrudan etki ederek peroksitleri inaktif hale getirir (76).

Melatonin: Melatoninin güçlü bir antioksidan olduğu ve dokularda LPO sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (77).

Glutasyon: Glutasyon, oksidatif stresin ölçümünde kullanılan önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle tepkimeye giren glutasyon; hücreleri oksidatif hasara karşı korur (77).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada ağırlıkları 150-230 gram arasında değişen 56 adet Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratların çalışma öncesi ağız içi muayeneleri yapılarak oral mukozalarının sağlıklı oldukları tespit edildi. Bu çalışma, boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Bu çalışma SDÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak gerçekleştirildi. Deney hayvanları deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yiyecek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı. Her ağız içi girişim ve dekapitasyon öncesi deney hayvanlarına (n=56) intraperitoneal (i.p.) 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 İnternational BV Woerden-Hollanda) anestezisi uygulandı.

Her birinde 8'er adet 5-FU (-) (5- Florourasilin uygulanmadığı Grup I) ve 5-FU (+) (5- Florourasilin uygulandığı Grup II) şeklinde 2 kontrol grubu oluşturuldu. Grup III; Triamsinolon Asetonit (Kenacort-A Orabase[®] %1,1mg/gr, 5 gr Pomad, Bristol- Myers Squibb, Princeton, New Jersey, USA lisansı ile Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc İstanbul-Türkiye. Üretim Yeri: Fako İlaçları AŞ, İstanbul-Türkiye), Grup IV; %0,2 Klorheksidin Glukonat (Klorhex[®] Gargara %0,2 Drogosan İlaçları San ve Tic AŞ Ankara-Türkiye), Grup V; Sumak ekstresi (Türk Farmakopesi 1974 sisteminde kayıtlı olan sulu çözeltiler prensibine uygun olarak hazırlanmıştır), GrupVI; Kantaron yağı (Türk Farmakopesi 1974 sisteminde kayıtlı olan yağlı çözeltiler prensibine uygun olarak hazırlanmıştır) grupları 10'ar rat olmak üzere rastgele toplam 6 gruba ayrıldı.

Deneyin 0. günü 5-FU (-) grubu hariç tüm gruplara 60 mg/kg dozunda (i.p.) 5-FU (5-Fluorouracil-Ebewe[®] 500mg/10 ml Flakon, Liba Lab AŞ İstanbul-Türkiye) uygulandı. Deneyin 1. gününde bütün gruplardaki ratların 112 bukkal mukozasına (BM) uygun tel fırça ile genel anestezi altında (GAA) hafif abrazyon işlemi yapıldı. Deneyin 2. gününde yine tüm gruplardaki ratların 112 BM'sına GAA'da hafif

abrazyon uygulandı. Ayrıca deneyin 2. gününde Grup I hariç tüm gruplara 2. kez 60 mg/kg dozunda (i.p.) 5-FU uygulandı. Deyin 3. gününden itibaren Grup III'teki ratların her iki BM'sına, Triamsinolon Asetonit (TA), uygun aplikatör çubuk ile, 3x1cc, 5 gün boyunca lokal olarak uygulandı. Grup IV'teki ratların her iki BM'sına, Klorheksidin Glukonat (KHG), 5cc'lik enjektör yardımı ile günde 3x1cc, 5 gün boyunca uygulandı. Grup V'teki ratların her iki BM'sına, Sumak Ekstresi (SE), 5cc'lik enjektör yardımı ile günde 3x1cc, 5 gün boyunca uygulandı. Grup V'teki ratların her iki BM'sına, Kantaron Yağı (KY), 5cc'lik enjektör yardımı ile günde 3x1cc, 5 gün boyunca uygulandı. Deney sürecinde Grup III, IV ve V'e ait 3'er rat ölüm nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Deneyin 8. gününde ratlar (n=47) GAA'da dekapite edilerek 94 BM eksize edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarının genel özellikleri

	Rat Adet		Bukkal Mukoza Sayısı	5-FU uygulananlar	Kullanılan Ajanlar	Abrazyon
	Başlangıç	Son				
Grup I	8	8	16	-	-	+
Grup II	8	8	16	0 ve 2. gün	-	+
Grup III	10	7	14	0 ve 2. gün	Lokal Steroid (3-8. günlerde)	+
Grup IV	10	7	14	0 ve 2. gün	Klorheksidin (3-8. günlerde)	+
Grup V	10	7	14	0 ve 2. gün	Sumak Ekstresi (3-8. günlerde)	+
Grup VI	10	10	20	0 ve 2. gün	Kantaron Yağı (3-8. günlerde)	+

3.1. Biyokimyasal İnceleme

Ratlar dekapite edilerek öldürüldükten sonra her birinden birer BM'ları alındı ve önceden hazırlanmış fosfat tamponu (50mM, pH;7,4) ile sulandırıldılar. Daha

sonra cam-cam homojenizatör (Çalışkan Cam Teknik, Ankara) ile parçalanarak doku homojenatları hazırlandı. Bu doku homojenatları lipit peroksidasyon (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) analizlerinin yapılması için 1 ay süre ile -26°C 'de dondurularak biyofizik laboratuvarında muhafaza edildi.

Bukkal Mukoza Örneklerinde Lipit Peroksidasyon (MDA) Tayinleri

BM homojenatlarında lipit peroksidasyon düzeylerinin belirlenmesi Placer ve ark.'nın (86) bildirdikleri yöntemle göre tiobarbiturik-asit (TBARS) reaksiyonu ile son derece hassas en gelişmiş spektrofotometrede (Schimadzu, UV-1800, Japonya) yapılmıştır. Bu metot şu esaslara dayanmaktadır;

0,25 ml doku homejanatı 1/9 (2,25 ml) oranında TBARS solüsyonu ile sulandırıldı. Kör olarak ise 0.25 ml fosfat tamponu ile 1/9 oranında TBARS karışımı kullanıldı. Örnekler ve kör 100°C 20 dakika kaynar suda su banyosunda tutuldular. Daha sonra çeşme suyu altında soğutuldu. 2500 g de 5 dakika santrifüj edildiler. Üstteki pembe renkli sıvı otomatik pipetle hassas bir şekilde alınarak 1 cm ışık geçişine sahip 532 nm dalga boyundaki spektrofotometrede köre karşı okundular. Standart olarak ise yine aynı oranlarda hazırlanmış 1,1,3,3 tetraetoksi propan solüsyonu kullanıldı. Değerler $\mu\text{mol}/\text{gram}$ protein olarak belirlendi. TBARS metodu hassas bir metot olmamasına rağmen lipit peroksidasyon ve reaktif oksijen türlerinin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan yaygın ve güvenilir bir metottur.

Bukkal Mukoza İndirgenmiş Glutatyon Düzeylerinin Belirlenmesi

GSH düzeyleri Sedlak ve Lindsay'in (87) bildirdikleri yöntemle göre spektrofotometre cihazı ile belirlenmiştir. GSH tayini için gerekli solüsyonlar;

- %10 triklorikasetik asit (TCA) solüsyonu
- Tris tamponu (0,4M pH;8,9): 48,46 gram tris-hidroksimetil-aminomethan'ın hidroklorik asit (HCl) ile pH;8,9 olacak şekilde 1 litrede çözülmesi ile hazırlanır.
- DTNB solüsyonu: 5,5-dithiobis-2 nitrobenzoik asit'in 25 etanolde çözülmesi ile elde edilir.

Deneyin yapılışı: 0,1 ml doku homejanatı 0,4 ml TCA solüsyonu ile karıştırılır. 20 saniye karıştırıcıda vortekslenir ve 3000 rpm de 5 dakika santrifüj edilir. 0,1 ml süpernatant temiz bir tüpe alınır. Üzerine 0,9 ml distile su, 2,0 ml Tris tamponu ve 0,1 ml DTNB solüsyonu eklenir. Oluşan sarı renk distile suya karşı 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunur.

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

GSH-Px enzim aktiviteleri Lawrence ve Burk'ün (88) bildikleri yöntemle göre spektrofotometrede belirlendi.

Kullanılan Kimyasallar

Tris HCl tamponu (50mM, pH;7,6), GSH solusyonu, CHPO (cumene-hydroperoxide) solüsyonu, %10 TCA solüsyonu, Tris tampon (0,4M, pH;8,9), DTNB solüsyonu.

Tablo 6. Deneyin yapılışı

Kimyasallar	Kontrol	Örnek
Doku homejanatı	0,5 ml	0,5 ml
Tris HCl tamponu	0,3 ml	0,3 ml
CHPO	-	0,1 ml
GSH (her tüpe 5 er sn aralılarla konuldu.)	0,1 ml	0,1 ml
Oda ısısında tam 10 dakika beklendi.		
TCA (her tüpe 5 er sn aralılarla konuldu)	1,0 ml	1,0 ml
2500 rpm de 5 dakika santrifüj edildi		
Üstteki süpernatant temiz bir tüpe alındı.		
Üzerine Tris Tampon	2,0 ml	2,0 ml
DTNB	0,1 ml	0,1 ml

Oda ısısında 5 saniye beklendi. Distile su örneği kör kabul edilerek 412 nm de spektrofotometrede aynı örneğin yukarıdaki tabloda bahsi geçen kontrol ve örnek okundu.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Dekapitasyon sonrası her bir rattan alınan 47 BM %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edildi. BM'ya dik kesitler alabilecek şekilde spesmenler parafine gömüldükten sonra feather 4810 mikrotom ile 5 mikronluk seri kesitler alındı. Alınan kesitler hematoxilen eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile histopatolojik değerlendirme yapıldı. Lezyonlar Lima ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada kullandıkları histopatolojik skorlama temel alınarak 4 evre olacak şekilde değerlendirildi. Değerlendirmede normal epitelyum Evre 0'dır. Reepitelizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu mevcut olup, hemoraji, ödem ve abse yok ise Evre 1'dir. Orta derecede vasküler dilatasyon, hidropik epitel dejenerasyonu, PNL infiltrasyonu, hemoraji, ödem ve sınırlı ülserasyon mevcut, abse yok ise Evre 2'dir. Yoğun vasküler dilatasyon, PNL infiltrasyonu, hemoraji, ödem ve yaygın ülserasyonla birlikte abse mevcut ise Evre 3'tür (Tablo 7).

Tablo 7. Histopatolojik incelemede evre görünülerinin skorlaması (89)

Evre	Histopatolojik görünüm
Evre 0	Normal epitelyum
Evre 1	Reepitelizasyon, MN hücre infiltrasyonu mevcut. Hemoraji, ödem ve apse yok
Evre 2	Orta derecede vasküler dilatasyon, hidropik epitel dejenerasyonu, PNL infiltrasyonu, hemoraji, ödem ve sınırlı ülserasyon mevcut, apse yok
Evre 3	Yoğun vasküler dilatasyon, PNL infiltrasyonu, hemoraji, ödem ve yaygın ülserasyonla birlikte abse mevcut.

İstatistiki değerlendirme Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri ile yapıldı P değerleri. 0,05'den küçük olanlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma öncesi herhangi bir ağız sağlık problemi olmadığı tesbit edilen toplam 56 rat içerisinde deney sürecinde Grup III, IV ve V'e ait 3'er rat ölüm nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Deneyin 8. gününde ratlar (n=47) GAA'da dekapite edilerek 94 BM eksize edildi. Her bir rattan alınan 47 BM histopatolojik, 47 BM'da biyokimyasal incelemeye alındı.

Histopatolojik olarak tüm gruplarda değişik düzeylerde olmak üzere OM olduğu görüldü. OM en fazla (beklendiği üzere) kontrol gruplarında (Grup I ve Grup II) gelişti (Tablo 8). Kontrol grupları (Grup I ve Grup II) histopatolojik olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup III (lokal steroid) ile diğer bütün gruplar arasında histopatolojik olarak anlamlı fark vardı. Diğer çalışma grupları içerisinde sadece Grup VI (kantaron yağı) ile kontrol grubu olan Grup II (5-FU (+)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Diğer bütün karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Kontrol grupları olan Grup I (5-FU (-)) ve Grup II (5-FU (+)) arasında biyokimyasal incelemede (GSH, GSH-Px ve MDA) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup III (Lokal Steroid) ve kontrol grupları olan Grup I ve Grup II arasında 3 parametrede de (GSH, GSH-Px ve MDA) anlamlı fark saptandı. GSH ve GSH-Px parametrelerinde anlamlı artış MDA'de anlamlı azalma mevcuttu. Grup IV (Klorheksidin) ile Grup I arasında 2 parametrede (GSH ve GSH-Px) anlamlı artış, Grup IV ile Grup II arasında 2 parametrede (GSH, GSH-Px) anlamlı artış, MDA'de anlamlı azalma mevcuttu. Grup V (Sumak ekstresi) ve kontrol grupları (Grup I ve Grup II) arasında sadece bir parametrede (MDA) anlamlı artış görüldü. Grup VI (Kantaron Yağı) ve kontrol grupları (Grup I ve Grup II) karşılaştırıldığında her ikisinde de iki parametrede (GSH ve MDA) anlamlı artış saptandı. (Tablo 10, Tablo 11).

Tablo 8. Bukkal mukozaların histopatolojik değerlendirme sonucu oral mukozit bulguları

Gruplar	Evre			
	0	1	2	3
Grup I	-	-	2	6
Grup II	-	-	-	8
Grup III	-	6	1	-
Grup IV	-	-	1	6
Grup V	-	-	1	6
Grup VI	-	-	5	5

Tablo 9. Rattların bukkal mukozalarının histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması

Gruplar	P değeri
I-II	0,143
I-III	0,001*
I-IV	0,617
I-V	0,617
I-VI	0,293
II-III	0,000*
II-IV	0,285
II-V	0,285
II-VI	0,022*
III-IV	0,001*
III-V	0,001*
III-VI	0,001*
IV-V	1
IV-VI	0,141
V-VI	0,141

*İstatistiki olarak anlamlı

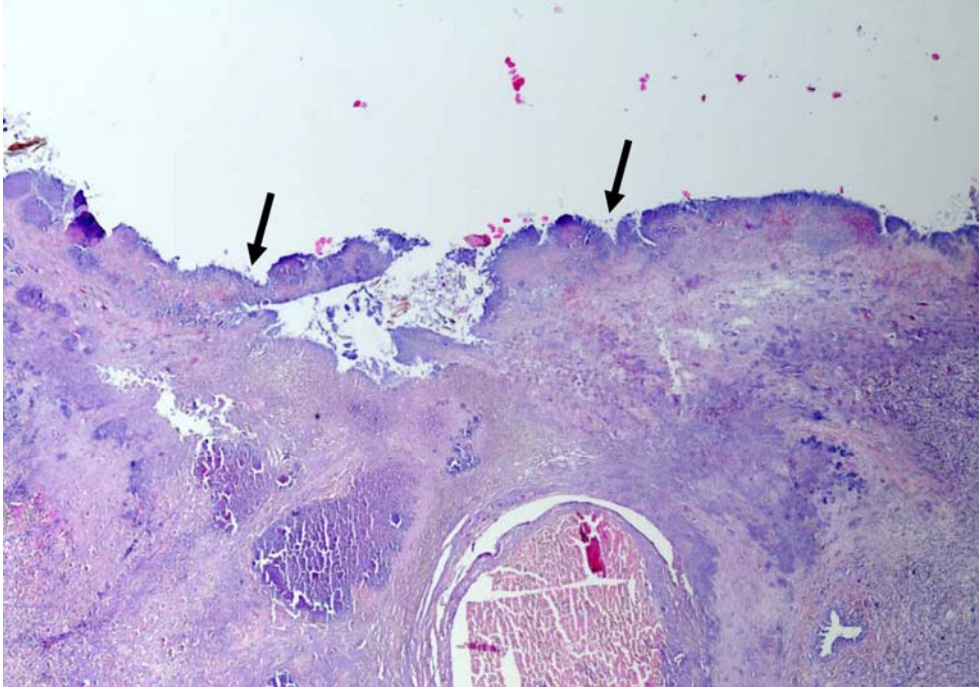
Tablo 10. Çalışma gruplarının ortalama biyokimyasal değerleri

Biyokimyasal parametre	Gruplar	Denek Sayısı	Ortalama Değer
GSH	Grup I	8	12,38
	Grup II	8	10,50
	Grup III	7	39,64
	Grup IV	7	41,36
	Grup V	7	20,14
	Grup VI	10	23,70
GSH-Px	Grup I	8	18,88
	Grup II	8	13,75
	Grup III	7	40,29
	Grup IV	7	38,14
	Grup V	7	20,57
	Grup VI	10	17,40
MDA	Grup I	8	18,25
	Grup II	8	25,50
	Grup III	7	6,14
	Grup IV	7	13,86
	Grup V	7	37,93
	Grup VI	10	37,25

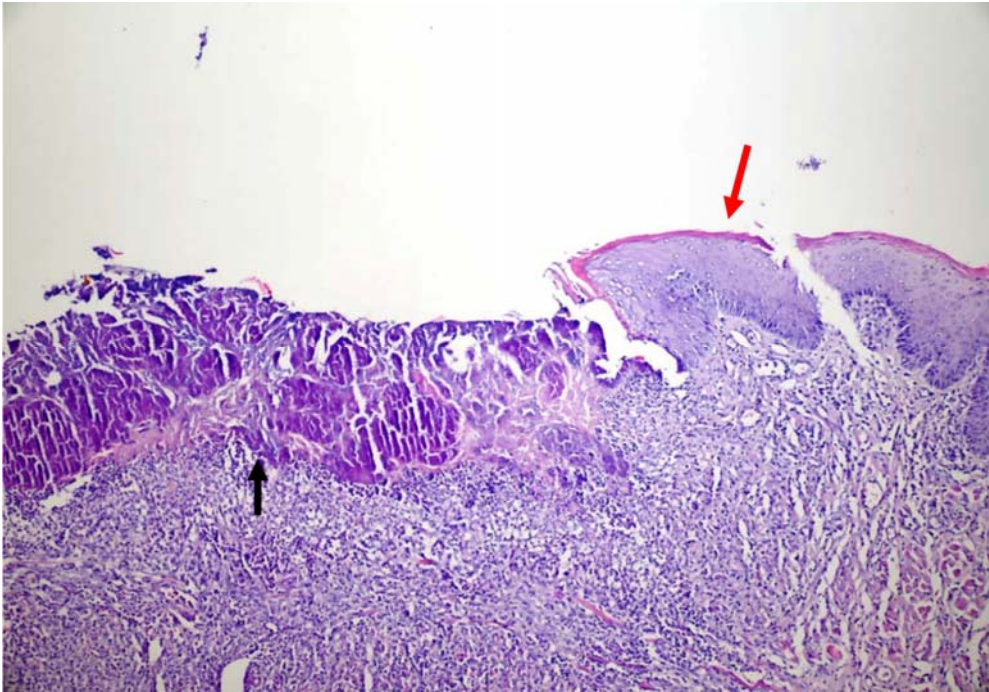
Tablo 11. Grupların biyokimya değerlerinin karşılaştırması

Gruplar	GSH	GSH-Px	MDA
I- II	0,462	0,345	0,141
I- III	0,001*	0,005*	0,021*
I- IV	0,001*	0,004*	0,355
I-V	0,105	0,643	0,004*
I-VI	0,008*	0,790	0,002*
II-III	0,001*	0,001*	0,001*
II-IV	0,001*	0,004*	0,011*
II-V	0,064	0,247	0,011*
II-VI	0,010*	0,374	0,008*
III- IV	0,337	0,565	0,025*
III- V	0,001*	0,004*	0,002*
III- VI	0,001*	0,001*	0,002*
IV-V	0,001*	0,006*	0,002*
IV-VI	0,001*	0,002*	0,001*
V-VI	0,435	0,558	0,884

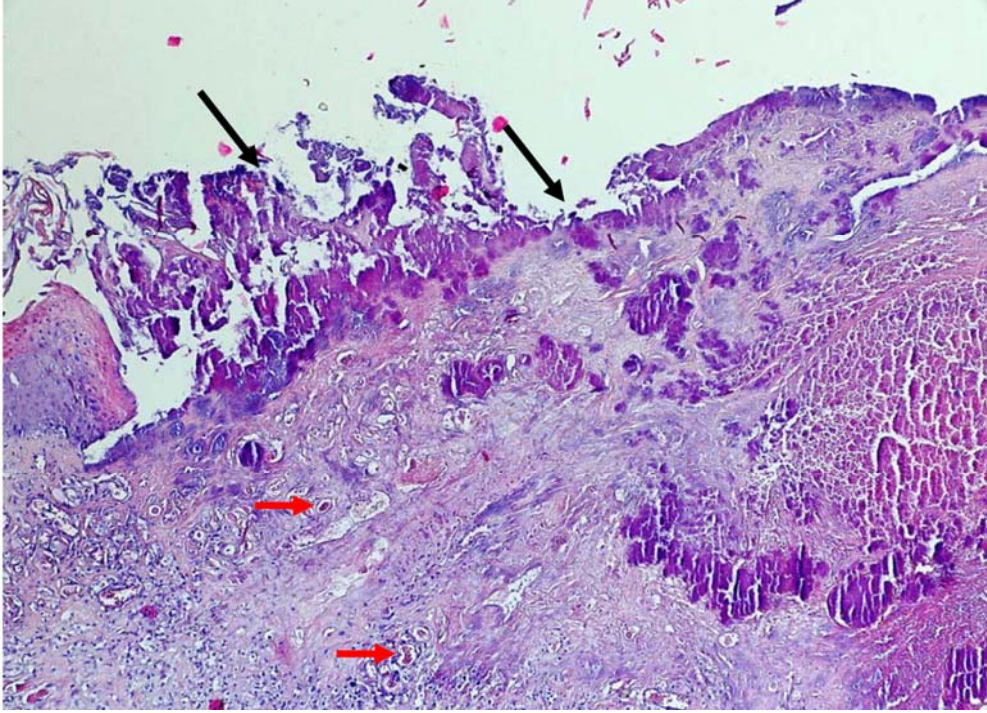
*İstatistiki olarak anlamlı



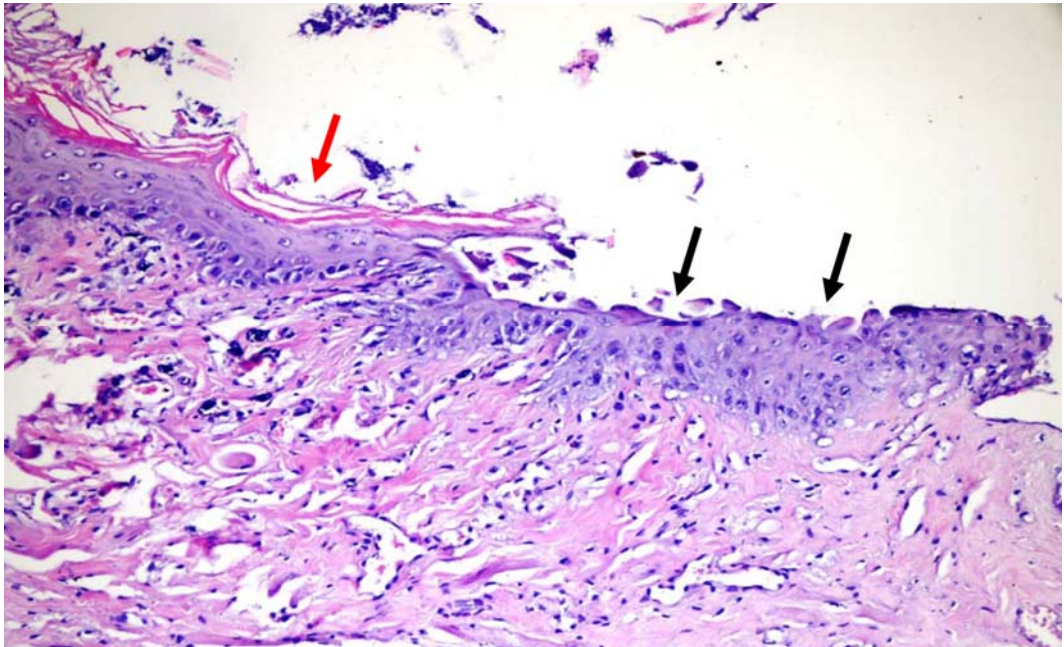
Resim 1. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x40) 5 FU (-) grubundan (Grup 1) bir deneğin BM'sı: Yüzeyde yaygın nekroz. (siyah oklar)



Resim 2. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x100) 5 FU (+) grubundan (Grup 2) bir deneğin BM'sı: Keratinize çok katlı yassı epitel (ÇKYE) (kırmızı ok) devamında yaygın ülser (siyah ok) tabanında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu.



Resim 3. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x100) kantaron grubundan (Grup 6) bir deneğin BM'si: Yüzeyde ÇKYE'de çok yoğun nekroz, ülserasyon izlenmekte (siyah oklar), ülser tabanında plorifere damar yapıları (kırmızı oklar) ve mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmekte.



Resim 4. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış (x200) lokal steroid grubundan (Grup 3) bir deneğin BM'si: Keratinize ÇKYE (kırmızı ok) devamında reepitelizasyon alanı (siyah oklar) izlenmekte.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

KT, baş-boyun bölgesine uygulanan RT ya da kan ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda, oral epitel hasarı sonucu gelişen OM için profilaktik olarak etkisi kanıtlanmış ajan ve tedavisinde bir altın standart henüz ortaya konabilmiş değildir (2,15). Bunun en önemli sebebi OM'in fizyopatolojisine dair önemli bilgilere sahip olunmakla birlikte tam olarak fizyopatolojisinin aydınlatılamamış olması ve OM'in kanser tedavisinde kullanılan çeşitli ajanlar ve predispozan faktörlerin bir araya gelmesi ile ortaya çıkan komplikasyon veya sonuç olmasından kaynaklanmaktadır.

Oral mukozanın epitelyal hücreleri genellikle her 7.-14. günde olmak üzere hızlı yenilenme/çoğalmaya girer; bu da hücreleri sitotoksik tedavinin etkilerine duyarlı hale getirir (1). KT ve RT normal turn-over da değişime ve hücre ölümüne yol açarak epitelyal hücrelerin olgunlaşmasını ve hücre sel büyüme yi engelleyebilir ve sonuç olarak genellikle kanser tedavisinin 5.-7. günlerinde OM ortaya çıkar (22).

Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan OM için genellikle 5- fluorourasil ve metotraksatin kullanıldığı değişik modeller mevcuttur. Sonis ve ark.'nın (90) 5-FU ile yaptığı çalışmada kullandıkları model temel alınarak çalışmamıza uyarlandı. 5-FU (-) ile 5-FU (+) kontrol gruplar karşılaştırıldığında 8'er denekten 5-FU (-) grubunda 2 adet Evre 2 ve 5 adet Evre 3, 5-FU (+) grubunun tamamının Evre 3 OM olduğu belirlenmesine karşılık iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 8). Bunun nedeni 1. ve 2. gün yaptığımız abrazyona bağlı gelişen 5-FU (-) grubundaki OM ile 5-FU (+) kontrol grubundaki OM evrelerinin birbirlerine skor olarak yakın olmasından kaynaklanmaktadır. 5-FU (+) kontrol grubunun tamamının evreleme skorunun en yükseği olan Evre 3 olması OM modelimizin gerçekleştiğini göstermektedir.

OM tedavisinde analjezik-antiinflamatuvarlar, antibiyotikler, büyüme faktörleri, antioksidanlar, mukoza kaplayıcılar, antikolinergikler gibi değişik türden birçok ajan kullanılmaktadır (Tablo 4). Bu güne kadar OM tedavisi ile ilgili birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmakla birlikte çalışmamızda kullandığımız lokal steroid (triamsinolon asetonit), klorheksidin glukonat, sumak ekstresi, kantaron yağı ile yapılmış deneysel çalışmaya rastlanmamıştır.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar, immünoşüpresif etkiye sahip ilaç grubudur. Fosfolipaz A-2 enzimini inhibe ederek tüm araşidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lökotrienler) oluşumunu azaltırlar. İnflamasyon olayına eşlik eden akut faz reaktanlarının makrofajlar, monositler, ve endotel hücreleri tarafından sentezini, komplemanın üçüncü komponenti dahil, inhibe ederler. İnterferon-gama, granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-1, TNF- α gibi sitokinlerin sentezini ve salınımını inhibe eder. Makrofajlarda ve damar düz kaslarında bulunan indüklenbilir nitrik oksid sentaz (İNOS)'ın indüklenmesini inhibe ederler ve sitotoksik miktarda NO salgılanmasını önlerler. Triamsinolon asetonit sentetik glukokortikoidler grubundan genellikle %0,025 – 0,1 oranında ilaç içeren krem, losyon, pomad veya aerosol şeklinde lokal kullanılır (91). OM fizyopatolojisinde belirtilen (nükleer faktör-kappaB (NF-kB) ,TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- α), IL-1 (İnterlökin-1), IL-1b ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler ile SOR'nin rolü düşünüldüğünde ve lokal uygulanması nedeniyle sistemik yan etkisinin çok az olması tedavide uygun bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde RT ve KT'ye bağılı OM tedavisinde betametazon gibi bir steroid bulunmakla birlikte bu tedavi önerilmemektedir (92). Çalışmamızda lokal olarak kullandığımız triamsinolon asetonit rekürren aftöz stomatit tedavisinde kullanılmaktadır (93). Deney sonucunda elde ettiğimiz biyokimyasal (antioksidan aktivitede artış, oksidatif strese azalma) ve histopatolojik bulgular lokal steroid uygulanan rat BM'sında oluşturduğumuz OM'in belirgin derecede azaldığını göstermiştir. İstatistiksel olarak da her iki kontrol grubu ve etkilerini araştırdığımız 3 ajana karşı OM iyileşmesinde belirgin olarak üstünlüğü tesbit edilmiştir (Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11).

Kanser tedavisine bağılı gelişen OM tedavi ve profilaksisinde bitkisel kökenli ajanlar denenmiştir. Cheah ve ark.'nın (94) ratlarda yaptığı bir deneysel çalışmada üzüm çekirdeğı ekstresinin 5-FU ile oluşturulan intestinal mukozitte koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Wrigt ve ark.'nın (95) ratlarla yaptığı deneysel çalışmada 9 ayrı bitki türünden elde edilen ekstre (Iberogast) yine 5-FU ile oluşturulan intestinal mukozitte denenmiş ve mukozitte kısmi bir iyileşme sağladığı saptanmıştır. Kamomil bitkisi (Matricaria chamomilla) yüzyıllardan beri tıbbi amaçlar için kullanılmış olup OM'in süre ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (1).

Halk arasında “sarı kantaron, binbirdelik otu” olarak bilinen *Hypericum perforatum*, Türkiye’de ve Avrupa’da yaygın yetişen yabancı bir bitkidir. *H. perforatum* Hypericaceae (Guttiferae) familyasından olup bu familyanın Türkiye’de 89 türü yetişmektedir. Bunların 43’ü ise endemiktir. *H. perforatum* geleneksel ilaç olarak sistemik kullanımda ağrı giderici, yatıştırıcı, parazit düşürücü, ülser tedavi edici ve haricen de yara iyileştirici olarak ülkemizde kullanılmaktadır (96). Yapılan araştırmalarla bu tıbbi bitkinin antitümör, antiviral, antidepresan ve antibakteriyal etkilerinin olduğu belirlenmiştir (97-100). Avrupada St. John Wort olarak tanınan bu bitkinin en zengin hyperisin (Hy) ve türevleri (pseudohyperisin) kaynağı olduğu bulunmuştur. Son yıllarda bu bileşikler tümöral ve viral hastalık tedavisinde, ayrıca ılımlı depresyon yatırtmada önem kazanmıştır (96,101). Türkiye’de geleneksel olarak halk arasında zeytinyağı içerisine bu bitkinin çiçeklerinin katılarak güneşte bekletilip elde edilen karışımın yara iyileştirici olarak haricen uygulandığı bilinmektedir (101).

Çalışmamızda *Hypericum perforatum* ile hazırlanan Kantaron yağı lokal atuşman şeklinde 5 gün boyunca uygulandı. Deney sonucunda histopatolojik olarak sadece 5-FU (+) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu. Histopatolojik inceleme sonucunda kantaron yağının OM’in iyileşme sürecinde kısmi etkisi olduğu ve bu etkinin KHG ve Sumak ekstresinin iyileştirici etkisinden göreceli olarak daha üstün olduğu görüldü. Biyokimyasal incelemede histopatolojik inceleme sonucunu destekler niteliktedir. Biyokimyasal incelemede MDA’in anlamlı artışı oksidatif stresin armasını göstereceğine karşılık GSH’daki anlamlı artış antioksidan aktivitenin lehine bir bulgudur (Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11).

Rhus verniciflua halk arasında Sumak olarak bilinen ve daha çok baharat olarak kullanılan Anacardiaceae ailesine mensup 250 kadar farklı türü kapsayan bir bitkidir. Yapılan çalışmalarda antifibrojenik, antifungal, antiinflamatuvar, antimalarial, antimikrobiyal, antimutajenik, antioksidan, antitrombotik, antitümöral, antiviral, hipoglisemik ve lökopenik etkileri bildirilmiştir (102). Özellikle antifungal, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, antioksidan etkilerinin olduğu belirtilen sumaktan (*Rhus verniciflua*) hazırlanan ekstrenin OM iyileşme sürecine etkinliğine yönelik literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda sulu çözelti olarak hazırlanan sumak ekstratı lokal olarak uygulandı. Histopatolojik olarak diğer

bütün gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Biyokimyasal değerlendirmede sadece MDA parametresinde anlamlı yükseklik (artmış oksidatif stres ve yetersiz antioksidan aktivite) bulunması OM iyileşme sürecine katkısı olmadığını göstermektedir (Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11).

OM fizyopatolojisinde KT ve RT'ye bağlı başlıca iki tür etkinin olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi direkt mukozit oluşturan sitotoksik etki diğeri de myelosüpresyon sonucu oluşan indirekt sitotoksik etkidir. Her iki yollarda BM'nin epitelyal bariyeri yeterli hızda rejenerasyon yapamaz ve koruyucu fonksiyonunu kaybederek fungal ve bakteriyel invazyona açık hale gelir. Topikal antiseptik ve antimikrobiyal ajanlar için çalışmalar, aerobik ve anerobik gram (+) ve (-) mikroorganizmalar ve mantarlara bağlı oral kolonizasyonun sonucunda ortaya çıkan OM'in önlenip önlenemeyeceğini belirlemek için yapılmıştır (31).

Klorheksidin 1970'lerden beri yalnız tıpta değil aynı zamanda diş hekimliğinde de genişçe kullanılan bir antibakteriyeldir. Bu ajan bakterinin metabolik aktivitesini etkiler ve düşük konsantrasyonda bakteriyostatik iken yüksek konsantrasyonda ise hücresel içeriği irreversible olarak çökelten bir bakterisit olarak rol oynar. Klorheksidin, özellikle streptokokus mutans gibi bazı duyarlı (klorheksidine duyarlı) mikroorganizmaların oranlarını düşürür. Klorheksidin diş macunu formunda (%0,4), gargara olarak (%0,12 ve %0,2), jel (%1) ve parlatici olarak (%1, %10, %20 ve %35) değişik formları bulunmaktadır (103-105).

Oral yıkama solüsyonu olarak klorheksidin, en az %0,12 konsantrasyonlarda, potansiyel antimikrobiyal aktiviteye sahip anti-plak bir ajandır. OM'i önlemek için 10 randomize klinik çalışma yapılmış ancak sonuçlar farklı olmuştur. Bu çalışmalardan sadece 7'si sonuç değişkenliği üzerinde meta-analiz için dahil etme kriterini karşılamıştır (48). Çalışmamızda KHG (Klorhex[®] Gargara) rat BM'sına uygun aplikatör yardımı ile uygulandı. Biyokimyasal değerlendirmede 5-FU (-) kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada 2 parametrede, 5-FU (+) kontrol grubuyla yapılan değerlendirmede 3 parametrede anlamlı fark (antioksidan aktivitede artış, oksidatif streste azalma) tesbit edildi. Klorheksidin'in biyokimyasal incelenmesinde anlamlı fark saptansada, histolojik olarak OM iyileşmesine katkısı görülmedi (Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11).

Sonuç olarak OM tedavisinde triamsinolon asetonit iyileştirici etkiye sahiptir. Kantaron yağının histolojik olarak gösterilen ve biyokimyasal olarak desteklenen kısmi etkinliği vardır. Sumak ekstresinin OM iyileşme sürecine katkısı saptanmadı. Klorheksidin OM iyileşme sürecinde histolojik olarak etkinliği saptanmasada, biyokimyasal olarak bazı parametrelerde anlamlı fark olması iyileşme sürecine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Klorheksidin ve kantaron yağının OM tedavisinde ve proflaksisinde etkinliğini göstermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Ratlarda 5-Florourasil ile Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Kantaron Yağı, Sumak Ekstersi, Lokal Steroid ve Klorheksidin'in İyileştirici Etkilerinin Araştırılması ve Karşılaştırılması

Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozit, psödomembran oluşumu ile ağız mukozasının ülserasyonu ve inflamasyonu olarak tanımlanır. Oral mukozit tedavisi henüz çözümlenmemiş bir sorundur. Oral mukozit profilaksisi için etkisi kanıtlanmış ajan veya tedavisinde bir altın standart henüz ortaya konmamıştır. Çalışmamızda bitkisel kökenli kantaron yağı, sumak ekstresi, lokal steroid (triamsinolon asetonit) ve klorheksidinin oral mukozit üzerindeki iyileştirici etkisi değerlendirilerek karşılaştırıldı. Çalışmada toplam 56 Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratlar raslantısal olarak 8'er adet olmak üzere 2 kontrol grubuna ve 10' ar rat olmak üzere ajanların uygulandığı 4 gruba ayrıldı. 5-Florourasil verilmeyen kontrol grubunun bukkal mukozasına 1. ve 2. gün tel fırça ile abrazyon yapıldı. 5-Florourasil verilen kontrol grubuna ve etken maddelerin uygulandığı diğer 4 gruptaki ratlara 0. ve 2. gün (i.p.) 5- florourasil uygulandı, bukkal mukozalarına 1. ve 2. gün tel fırça ile abrazyon yapıldı. Etken maddelerin uygulandığı grupların bukkal mukozasına 3. günden itibaren 5 gün boyunca etken maddeler lokal olarak uygulandı. Deney sonucunda rat bukkal mukozaları histopatolojik ve biyokimyasal (GSH, GSH-px ve MDA aktiviteleri) incelemeye tabi tutuldu. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında deneyin anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, histolojik incelemede üç ajana kıyasla triamsinolon asetonitin belirgin derecede oral mukozit tablosunu azalttığı görüldü ve bu bulgu biyokimyasal incelemeyle desteklendi. Kantaron yağının histolojik incelemede oral mukoziti kısmi şekilde azalttığı görüldü ve bu etki biyokimyasal bulgularla desteklendi. Klorheksidinin histolojik olarak oral mukozit iyileşmesine etkisi tesbit edilmese de biyokimyasal olarak anlamlı fark olması iyileşme sürecine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Sumak ekstresinin oral mukozit iyileşme sürecine katkısı saptanmadı. Klorheksidin ve kantaron yağının oral mukozit iyileştirici etkileri üzerine yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oral mukozit, Kantaron Yağı, Sumak Ekstersi, Lokal Steroid (triamsinolon asetonit), Klorheksidin, 5-Florourasil

SUMMARY

A Comparative investigation of the treatment effects of hypericum perforatum oil (centaury oil), sumac extracts, local steroid (triamcinolone acetonide), and chlorhexidin on 5- Fluorouracil induced oral mucositis in rats.

Chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis, can be defined as ulceration and inflammation of oral mucosa with the formation of pseudo membranes. The management of oral mucositis is one of the unsolved problems. In the prophylaxis of oral mucositis, no new agent or a gold-standard treatment method has been determined yet. In our study, we compared the healing effects of centaury oil, sumac extract, local steroid (triamcinolone acetonide) and clorhexidin on the oral mucosa. Fifty-six Wistar albino male rats were used in the study. Rats were randomly divided into 6 groups, consisted of 4 study groups and 2 control groups. The numbers of rats in study groups were 10, while each control groups consisted of 8 rats. On the 1st and 2nd day, buccal mucosa of the rats in control groups was abraded with a wire brush. 5- Fluorouracil was applied as i.p. to the rats in one of the control groups and also to the rats in four study groups on the 0 and 2nd days. Buccal mucosa of these rats was also abraded with a wire brush in the 1st and 2nd days. Beginning from the 3rd day, four agents were applied locally to the buccal mucosa of rats in study groups for 5 days. At the end of the experiment, buccal mucosa of the rats were subjected to histopathological and biochemical examination (GSH, GSH-px and MDA activities). Statistically significant difference ($p < 0,05$) was determined when groups were compared in itself. In histological examination, it is observed that triamcinolone acetonide was significantly decreased the oral mucositis when compared to the other agents. This finding was supported by biochemical examination. Histological examination also revealed that centaury oil has partially decreased oral mucositis. Similarly, this finding was also supported by biochemical examination. Although the study did not determine healing effects of clorhexidin on oral muscositis, statistically significant differences, determined by biochemical examination, suggest that clorhexidin may contribute to healing process on oral muscositis. This study did not determine any effects of sumac extract in the treatment of the oral mucositis. Further studies are required to demonstrate and clarify the effects of clorhexidin and centaury oil on oral mucositis.

Key Words: Oral mucositis, hypericum perforatum oil (centaury oil), sumac extracts, triamcinolone acetonide, chlorhexidin, 5-fluorourasil

KAYNAKLAR

1. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy -induced oral mucositis - complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423-431.
2. Dodd M. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2004;1;31(4 Suppl):5-11. Review.
3. Thompson SD, Szukiewicz-Nugent JM, Walczak JR. When ovarian cancer strikes *Nursing*. 1996;26(10):33-8; quiz 45. Review.
4. Craddock RB, Adams PF, Usui WM, Mitchell L. An intervention to increase use and effectiveness of self-care measures for breast cancer chemotherapy patients. *Cancer Nurs*. 1999;22(4):312-9.
5. Youngblood M, Williams PD, Eyles H, Waring J, Runyon S. A comparison of two methods of assessing cancer therapy-related symptoms. *Cancer Nurs*. 1994;17(1):37-44.
6. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1201-7
7. Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs*. 2001;24(4):241-54. Review
8. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004;21(5):281-7. Review.
9. Cella D, Pulliam J, Fuchs H, Miller C, Hurd D, Wingard JR, et al. Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer*. 2003;15;98(2):406-12.
10. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;1;100(9 Suppl):1995-2025. Review.
11. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;15;19(8):2201-5.
12. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(4):562-8. Review.
13. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'loughlin, Johansen E, Miller KB. Post-Transplant Complications: A Prospective, Randomized Trial for The Prevention of Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Bone Marrow Transplantation. 2003;31:705-712.
14. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*. 2004;26(1):77-84. Review.
15. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*. 2004;2(6 Suppl 3):3-8. Review.

16. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol.* 1998;25(5):538-51. Review.
17. Wein RO, Weber RS. Oral Kavitenin Malign Tümörleri. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.* Cummings CW. Cilt 2, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007;1583-86
18. Karadeniz AN. Baş- boyun ve tiroid kanserleri. İn: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editörler. *Klinik onkoloji.* İstanbul: İstanbul Tunç Matbaası, 2000;161-200.
19. Emami B. Oral Cavity In: Perez CA, Brady W, editors. *Principles and practice of radiation oncology.* 3rd ed, Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997;981-1002.
20. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Sindirim Kanalı Histolojisi.* Temel Histoloji. 7. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1993;338-339.
21. Fall-Dickson JM, Ramsay ES, Castro K, Woltz P, Sportés C. Oral mucositis-related oropharyngeal pain and correlative tumor necrosis factor-alpha expression in adult oncology patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Ther.* 2007;29:2547-61.
22. Lionel D, Christophe L, Marc A, Jean-Luc C. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 ;2(2):159-68.
23. Kızılcı S. Kemoterapi Alan Kanserli Hastalar ve Yakınlarının Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi,* 1999; 3(2):18-26.
24. Yurtsever S. Stomatit ve Hemşirelik Bakımı, *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi,* 1996;3(2):50-54.
25. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2007;85(1):156-70.
26. Cooper JS, Ang KK. Concomitant chemotherapy and radiation therapy certainly improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;1;61(1):7-9.
27. Gaudio DD, Mennona-Quinn D. Chemotherapy: Potential Occupational Hazards, *American Journal Nursing.* 1999;98(11): 59-65.
28. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(5):704-8. Review.
29. Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncol Nurs Forum.* 2004;1; 31(4 Suppl):13-23. Review.
30. Jansman FGA, Sleiffer DT, Coenen JLMM, De Graaf JC, Brouwers JRBJ. Risk Factor Determining Chemotherapeutic Toxicity in Patients with Advanced Colorectal Cancer, *Drug Safety.* 2000;23(4): 255-278.
31. Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs* 2003;26(6):476-484.
32. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G, et al. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer Invest.* 2003;21(1):21-33.
33. Majorana A, Schubert MM, Porta F, Ugazio AG, Sapelli PL. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Support Care Cancer.* 2000;8(5):353-65. Review.

34. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs.* 2003;26(3):222-9. Review.
35. Gerpen VG, Stomatitis, *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2003;7(4):471-473.
36. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck.* 2003;25(12):1057-70. Review.
37. Sonis S.T. Oral complications. In: *Cancer Medicine*, 4th edition, J.F. Holland et al. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997;3255-3264.
38. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34(1):39-43. Review.
39. Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol.* 2007;43(4):395-401.
40. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;1;100(9 Suppl):2026-46.
41. Lang Lais RP, Miller CS. *Color Atlas of Common Oral Disease*, 2nd ed. Baltimore: Waverly Co. 1998:94-121.
42. Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2004;21(1):33-9.
43. McGuire DB, Peterson DE, Muller S, Owen DC, Slemmons MF, Schubert MM. The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. *Cancer Invest.* 2002;20(7-8):893-903.
44. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77. Review.
45. Naidu MU, Ramana GV, Ratnam SV, Sudhavani T, Naidu KJ, Roy P, et al. A randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of MF 5232 (Mucotrol), a concentrated oral gel wafer, in the treatment of oral mucositis. *Drugs R D.* 2005;6(5):291-8.
46. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer.* 2004;40(8):1208-16.
47. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res.* 2006;85(8):690-700. Review.
48. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;1;109(5):820-31.
49. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006;124(4):399-402.

50. Patni N, Patni S, Bapna A. The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2005;1(3):136-41.
51. Aygün C, Semizel E, Çetinkaya SÇ, Yurdakök M, Tekinalp G. Yenidoğanda Psödomanas Glossitinin Tedavisinde Topikal Granülosit-Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör Kullanımı, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003;46(4):281-283.
52. Giles FJ, Miller CB, Hurd DD, Wingard JR, Fleming TR, Sonis ST, et al. PROMPT-CT Trial Investigators. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial of iseganan for the prevention of oral mucositis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy (PROMPT-CT trial). *Leuk Lymphoma.* 2003;44(7):1165-72.
53. Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Spor metre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2007;4:167-172.
54. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4: 92-5.
55. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004;142(2):231-55.
56. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115(2):81-103.
57. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;1(8391):1396-7.
58. Henderson D, Eric C, Bielefeld, Kelly Carney Harris, Bo HH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear & Hearing* 2006;27:1-19.
59. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007; 78: 1-10.
60. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
61. Şimşek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu. *T Klin J Peditr* 1999; 8:42-7.
62. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004;142(2):231-55.
63. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21(1):24-8. Review.
64. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004;2(1):21-32; discussion 35-6. Review.
65. Uz E, Öktem F, Yılmaz HR, Uzar E, Özgüner F. The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected to methotrexate: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005;277(1-2):165-70.

66. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, Gackowski D, Foksinski M, Guz J, et al. Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim Pol* 2007;54(1):11-26.
67. Jezek P, Hlavatá L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(12):2478-503.
68. Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med.* 1994; 121(9):684-97. Review.
69. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994;120(9):771-83.
70. Pagano G. Redox-modulated xenobiotic action and ROS formation: a mirror or a window? *Hum Exp Toxicol* 2002; 21(2):77-81.
71. Sasaki Y. Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol* 2006;41(12):1135-48.
72. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 277-84.
73. Choe E, Min DB. Chemistry and reactions of reactive oxygen species in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:1-22.
74. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189:41-54.
75. Belviranlı M, Gökbel H. Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *Eur J Gen Med* 2006;3(3):126-131.
76. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003;88:434-9.
77. Aydoğdu N, Erbaş H, Kaymak K. Taurin. Melatonin ve N-Asetilsisteinin kadmiyuma bağlı akciğer hasarındaki antioksidan etkileri. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2007;24(1):43-48.
78. Akdoğan M, Akkuş S, Akkuş F, Koyu A. Romatoid artrit ve osteoartrozlu hastalarda eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim düzeyleri. *Van Tıp Dergisi* Cilt:5, 1998: (2) 66-71.
79. Dat J, Vandenameele S, Vranová E, Van Montagu M, Inzé D, Van Breusegem F. Dual action of the active oxygen species during plant stress responses. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(5):779-95.
80. Uysal N, Gönenç S, Sönmez A, Aksu İ, Topçu A, Kayatekin BM ve ark. Adölesan sıçan beyninde antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyon düzeyleri. *Ege Tıp Dergisi* 2005;44(2):75-9.
81. Güleç M, Gürel A, Armutçu F. Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2006;290:61-7.
82. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol & Med* 2007;1454-63.
83. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989;82(12): 747-52. Review.

84. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112-9.
85. Ayçiçek A, Erel O, Kocyığıt A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005;164:775-778.
86. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.* 1966;16(2):359-64.
87. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968 ;24;25(1):192-205.
88. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;23;71(4):952-8.
89. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BA, Augusto RF, et al. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci.* 2005;113(3):210-7.
90. Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(4):437-43.
91. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, Kortikostroid Antagonistleri ce ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 11. Baskı Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti, 2005;1086-92
92. Stone R, Fliedner MC, Smiet AC. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9 Suppl 1:24-32. Review.
93. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Burket's Oral Medicine. Diagnosis and Treatment*, 8th ed.Philadelphia: J.B. Lippincott Comp.1994;180-292.
94. Cheah KY, Howarth GS, Yazbeck R, Wright TH, Whitford EJ, Payne C, et al. Grape seed extract protects IEC-6 cells from chemotherapy-induced cytotoxicity and improves parameters of small intestinal mucositis in rats with experimentally-induced mucositis. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(4):382-90.
95. Wright TH, Yazbeck R, Lymn KA, Whitford EJ, Cheah KY, Butler RN, et al. The herbal extract, Iberogast, improves jejunal integrity in rats with 5-Fluorouracil (5-FU)-induced mucositis. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(10):923-9.
96. Yücel NK. Kantaron Otundan (*Hypericum Perforatum L.*) Elde Edilen Hyperisin Maddesinin İnsan Lenfosit Kültürlerinde Kardeş Kromatid Değişimi Üzerine Etkisi. Süleyman Demirel Üniveristesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Isparta 2006;1-2.
97. Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R, Quarto M, Riccio P, Roberti G, et al. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. *J Photochem Photobiol B.* 2000;54(2-3):103-7.
98. Tang J, Colacino JM, Larsen SH, Spitzer W. Virucidal activity of hypericin against enveloped and non-enveloped DNA and RNA viruses. *Antiviral Res.* 1990;13(6):313-25.
99. Thiele B, Brink L, Ploch M. Modülasyon of sitokine expression by hypericum extract. *J.Ger. Psychiatry and Neurology* 1993;7:60-62.
100. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum L.* *Pharmacopsychiatry.* 2001;34:116-8. Review.
101. Potacka J. The chemistry, pharmacology and toxicology of the biologicallyactive constituents of the herb *Hypericum perforatum L.* *J.Appl. Biomed.*2003;1:61-73.

102. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from sumac (*Rhus spp.*): a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2007;62(4):165-75.
103. Ribeiro LG, Hashizume LN, Maltz M. The effect of different formulations of chlorhexidine in reducing levels of mutans streptococci in the oral cavity: A systematic review of the literature. *J Dent.* 2007; 35(5): 359-370.
104. Totu Fİ. Kavite dezenfektanlarının ve antibakteriyel dentin bonding sisteminin, kompozit restorasyonların mikrosızıntı ve bağlanma kuvvetlerine etkisi. Doktora Tezi.2006;125-139.
105. Mandel ID. Antimicrobial mouthrinses: overview and update. *J Am Dent Assoc.*1994;125 (Suppl 2):2-10. Review.