

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ

DOKTORA PROGRAMI

DR-2023-0027

**RATLARDA SİKLOFOSFAMİD İLE OLUŞTURULAN
ORAL MUKOZİT MODELİNDE LOKAL OLARAK
UYGULANAN KARANFİL VE YEŞİL ÇAY HİDROSOLÜNÜN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

EMİNE TARLABELEN KARAYTUĞ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sakine BOYRAZ ÖZKAVAK

Doç. Dr. Serap GÖKÇE ESKİN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından HF-22002 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2023

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Emine TARLABLEN KARAYTUĞ tarafından hazırlanan “Ratlarda Siklofosamid İle Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolünün Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07.07.2023

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Sakine BOYRAZ ÖZKAVAK	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Zeynep GÜNEŞ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Gülbeyaz CAN	İstanbul Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Sevgin SAMANCIOĞLU BAĞLAMA	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalıőmamda ilgi, yardım ve hoőgörösünü esirgemeyen, her őartta çalışma imkanı sağlayarak bilgi ve deneyimleri ile bana yol gosteren, danıőmanım olduğu için hep őanslı hissettiğim sevgili hocam Prof. Dr. Sakine BOYRAZ ÖZKAVAK'a

Tezimin her aşamasında yanımda olup desteğini esirgemeyen ikinci danıőmanım Doç. Dr. Serap GÖKÇE ESKİN'e

Tez savunma komitesinde ve sınav jürisinde yer alarak değerli önerileri ile tezime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeynep GÜNEŞ'e, Prof. Dr. İrfan YAVAŞOğLU'na, Prof. Dr. Gülbeyaz CAN ve Doç. Dr. Sevgin SAMANCIOğLU BAğLAMA'ya

Doku incelemeleri sırasında gösterdiği emek, sabır ve anlayıő için Prof. Dr. Serap BİRİNCİOğLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalıőmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için eőim Salih KARAYTUğ'a ve kızım Güneş KARAYTUğ'a ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Oral Mukozit	6
2.1.1. Oral Mukozit Gelişme Sıklığı	6
2.1.2. Oral Mukozitin Risk Faktörleri	7
2.1.2.1. Siklofosamid	8
2.1.3. Oral Mukozitin Fizyopatolojisi	9
2.1.4. Oral Mukozitin Belirti ve Komplikasyonları	14
2.1.5. Oral Mukozitin Sınıflandırması	15
2.1.6. Oral Mukozitin Tedavisi	15
2.1.7. Oral Mukozitte Hemşirenin Sorumlulukları	22

2.2. Karanfil Bitkisi	22
2.3. Yeşil Çay Bitkisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırmanın Türü	26
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	26
3.3. Araştırmanın Örnekleme: Deney Hayvanları	26
3.4. Veri Toplama Araçları ve Tekniği	28
3.5. Araştırmada Kullanılan İlaç ve Hidrosoller	28
3.6. Araştırmanın Hipotezleri	29
3.7. Araştırmanın Uygulama Yöntemi	30
3.7.1. Siklofosfamid Uygulama Öncesi	30
3.7.2. Siklofosfamid Uygulama Süreci	30
3.7.3. Ağız Bakım Uygulaması	30
3.7.4. Örneklerin Alınması ve Değerlendirilmesi	31
3.7.5. Sakrifikasyon İşlemi	33
3.8. Hayvanların Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri	33
3.9. Verilerin Değerlendirilmesi	33
3.10. Araştırmanın Etik Yönü	34
4. BULGULAR	35
4.1. Canlı Ağırlık	35
4.2. Serum TAS ve TOS Değerleri	36
4.3. Histopatolojik Değerlendirme	37
5. TARTIŞMA	42
5.1. Canlı Ağırlık	42
5.2. Serum TAS ve TOS Değerleri	43
5.3. Histopatolojik Değerlendirme	44

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
6.1. Sonuçlar	47
6.2. Öneriler	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	59
Ek 1 (Bursa Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolü Test/Analiz Raporu)	59
Ek 2 (ADÜ Hayvan Deneyleri Etik Kurul İzni).....	62
Ek 3 (ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı)	63
Ek 4 (Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası)	64
BİLİMSEL ETİK BEYANI	66
ÖZ GEÇMİŞ	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSL	: Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi
EGCG	: Epigallocatechin Gallate
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IP	: İntraperitoneal
ISOO	: International Society of Oral Oncology (Uluslararası Oral Onkoloji Derneği)
KGF-1	: Keratinosit Büyüme Faktörü-1
MASCC	: Multinational Association of Supportive Cancer Care in Cancer (Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği)
MAPK	: Mitojenle Etkinleştirilen Protein Kinaz
MMP	: Matriks Metalloproteinazların
NCI-CTC	: Ulusal Kanser Enstitüsü-Ortak Toksikite Kriterleri
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
OM	: Oral Mukozit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TOS	: Total Oksidan Seviye

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Oral mukozanın histolojik yapısı	9
Şekil 2.	Oral mukozitin beş fazlı fizyopatolojisi	11
Şekil 3.	Oral mukozitin haberci sinyallerin düzenlenmesi fazı	12
Şekil 4.	Oral mukozitin sinyal artışı fazı	13

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Karanfil ve yeşil çay hidrosolü	29
Resim 2.	Ağız bakım uygulaması	31
Resim 3.	Kan örneklerinin alınması	31
Resim 4.	Doku örneklerinin alınması	32
Resim 5.	Hematoksilen-Eozin doku boyaması	38

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	Oral mukozit ile ilişkili kemoterapi ilaçları	8
Tablo 2.	Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite Skalası	15
Tablo 3.	Histopatolojik skorlama	33
Tablo 4.	Grupların deney öncesi ve deney sonrası canlı ağırlık (gram) ortalamalarının karşılaştırılması	35
Tablo 5.	Dördüncü ve sekizinci gün grupların TAS ortalamalarının karşılaştırılması .	36
Tablo 6.	Dördüncü ve sekizinci gün grupların TOS değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 7.	Dördüncü ve sekizinci gün grupların erozyon derecelerinin karşılaştırılması	39
Tablo 8.	Dördüncü ve sekizinci gün grupların fibrozis derecelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 9.	Dördüncü ve sekizinci gün grupların inflamatuvar hücre infiltrasyon derecelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 10.	Dördüncü ve sekizinci gün grupların epitelde hiperplazi derecelerinin karşılaştırılması	41

ÖZET

RATLARDA SİKLOFOSFAMİD İLE OLUŞTURULAN ORAL MUKOZİT MODELİNDE LOKAL OLARAK UYGULANAN KARANFİL VE YEŞİL ÇAY HİDROSOLÜNÜN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tarlabelen Karaytuğ E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Doktora Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: Bu araştırmada, ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, prelinik, invivo deneysel ve analitik bir araştırmadır. Deneysel araştırmada 200-250 gr ağırlığında 6-8 haftalık 40 dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele seçimle 8 gruba ayrıldı. Mukozit indüksiyonu için her hayvana intraperitoneal olarak tek yüksek dozda (300 mg/kg) siklofosfamid uygulandı. Siklofosfamid uygulama günü 0. gün kabul edildi. Araştırmada, negatif ve pozitif kontrol gruplarında mukozit bakımı için %0.9 sodyum klorür, deney gruplarında karanfil ve yeşil çay hidrosolü kullanıldı. %0.9 sodyum klorür, karanfil ve yeşil çay hidrosolleri 0. gün sprej şeklinde, günde 2 kez ağız içine uygulanmaya başlandı ve sakrifizasyona kadar devam edildi. Grup 1,2,3 ve 4'den deneyin 4. günü, diğer gruplardan (5,6,7 ve 8) deneyin 8. günü kalpten kan örnekleri ve sağ iç yanaktan doku örnekleri alındı. Kan örneklerinde serum TAS ve TOS seviyeleri, doku örneklerinde erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelde hiperplazi dereceleri değerlendirildi.

Bulgular: Pozitif kontrol gruplarına kıyasla, karanfil ve yeşil çay hidrosolü uygulanan gruplarda serum TAS ortalama değeri daha yüksek, TOS değeri ise daha düşüktü. %0.9 sodyum klorür uygulamasına kıyasla karanfil ve yeşil çay hidrosolü uygulamasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,003$) daha az erozyon gelişti. Sekizinci günde, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, karanfil ve yeşil çay hidrosolü gruplarında daha az fibrozis ve minimal düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı.

Sonuç: Ratlarda, siklofosfamide bağlı gelişen oral mukozitin önlenmesinde, karanfil ve yeşil çay hidrosolünün erozyonu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Karanfil ve yeşil çay

hidrosolünün antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri sebebiyle oral mukozitin tedavisinde kullanımı tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Oral mukozit, Siklofosamid, Karanfil, Yeşil çay, Hemşirelik bakımı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF LOCALLY APPLIED CLOVE AND GREEN TEA HYDROSOL IN A MODEL OF ORAL MUCOSITIS CAUSED BY CYCLOPHOSPHAMIDE IN RATS

Tarlabelen Karaytuğ E. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Internal Medicine Nursing PhD Program, PhD Thesis, Aydın, 2023.

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effect of clove and green tea hydrosol against oral mucositis induced by cyclophosphamide in rats.

Material and Methods: Research is a preclinical, in vivo experimental and analytical study. In the experimental study, forty female Wistar albino rats, 6-8 weeks old, weighing 200-250 g, were used in the experimental study. Rats were randomly divided into 8 groups. A single high dose (300 mg/kg) of cyclophosphamide was administered intraperitoneally to each animal for mucositis induction. The day of administration of cyclophosphamide was considered day 0. In the study, 0.9% NaCl was used for mucositis maintenance in the negative and positive control groups, and clove and green tea hydrosol was used in the experimental groups. 0.9% NaCl, clove and green tea hydrosols were started to be administered intraorally twice a day as a spray on day 0 and continued until sacrificing. Blood samples from the heart and tissue samples from the right inner cheek were taken from the groups 1,2,3 and 4 on the 4th day of the experiment, and from the other groups (5,6,7 and 8) on the 8th day of the experiment. Serum TAS and TOS levels in blood samples, degrees of erosion, fibrosis, inflammatory cell infiltration and epithelial hyperplasia in tissue samples were evaluated.

Results: Compared to the positive control groups, the mean serum TAS value was higher and the TOS value was lower in the groups treated with clove and green tea hydrosol. Statistically significant ($p=0.003$) less erosion developed in the application of clove and green tea hydrosol compared to the application of 0.9% sodium chloride. On the eighth day, less fibrosis and minimal inflammatory cell infiltration were detected in the clove and green tea hydrosol groups compared to the positive control group.

Conclusion: It has been shown that clove and green tea hydrosol are effective in preventing cyclophosphamide-induced oral mucositis and erosion in rats. Clove and green tea hydrosol may be preferred for the treatment of oral mucositis due to its antioxidant and anti-inflammatory effects.

Keywords: Oral mucositis, Cyclophosphamide, Clove, Green tea, Nursing care

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Oral mukozit (OM), oral mukozada bozulma, eritem ve ülseratif lezyonlar olarak tanımlanır. Özellikle ağız boşluğunda, yanağın hareketli mukozasında, dudaklarda, yumuşak damak ve dilin yan yüzeylerinde görülür (Vagliano ve diğerleri, 2011; Erden, 2013; Oronsky ve diğerleri, 2018; Razmara ve Khayamzadeh, 2019; Negrin ve Toljanic, 2021).

Oral mukozit, bölgesel (radyoterapi) ya da sistemik (kemoterapi) kanser tedavisinin yaygın bir yan etkisidir. Ancak kök hücre nakli için hazırlık rejimi alan ve baş-boyun kanseri için radyoterapi uygulanan hastalarda, OM görülme sıklığı daha fazladır (Sonis ve diğerleri, 2004; Carulli ve diğerleri, 2013; Çullu, 2019; Razmara ve Khayamzadeh, 2019; Santosa ve diğerleri, 2021). Otolog kök hücre nakli uygulanan hastaların %68'inde, allojenik kök hücre nakli uygulanan hastaların %98'inde OM gelişmesi beklenmektedir (Baysal ve Sarı, 2016; Babic ve Murray, 2019). İtalyan Kemik İliği Transplantasyon Grubu'nun (Gruppo Italiano di Trapianto Midollo Osseo-GITMO) yaptığı gözlemsel çalışmada, 2002-2006 yıllarında hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastaların %71'inde oral mukozit geliştiği ve %21,6'sında, 10-14 gün süren, şiddetli OM olduğu bildirilmiştir (Vagliano ve diğerleri, 2011).

Siklofosfamid, tek başına ya da diğer antineoplastik ilaçlarla birlikte lösemi, lenfoma, meme, ovaryum gibi birçok tümörün ve otoimmün hastalıkların tedavisinde sık kullanılan, nitrojen mustard grubundan alkilleyici bir ilaçtır. Siklofosfamid, kök hücre nakli öncesi uygulanan immunsupresif tedavide, sık tercih edilen antineoplastik ilaçlardan biridir (Karaboğa, 2018). Siklofosfomid uygulanan hastalarda, yaygın görülen yan etkilerden biri oral mukozittir (Al-Refai, 2017). Siklofosfamid, oral mukoza hücrelerinin proliferasyonunu bozarak direkt ve kemik iliğini baskılayarak indirekt olarak, oral mukozite yol açar (Gümüş, 2010). Oral mukozitin, siklofosfamid uygulanan hastalarda sağ kalım süresini azaltan bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Alakaya, 2013).

Oral mukozitte erken klinik belirtiler, kemoterapi uygulamasını izleyen 4-8. günlerde eritemle başlar, 7-14. günlerde iyileşir (Alakaya, 2013; Göktuna, 2017). Oral mukozit oluşumu ağrı, yutkunma ve konuşma güçlüğü ile sonuçlanabilen, hastanın yaşam kalitesini

bozan, oral mukozayı yaralayan, enflamatuvar veya ülseratif lezyonlara yol açan bir durumdur (Mutluay Yayla, 2017; Babic ve Murray, 2019; Basile ve diğerleri, 2019). Oral mukozitin yol açtığı bu olumsuz belirtiler hastaların beslenmesini etkileyerek, parenteral beslenme ihtiyacını gerektirir (Bell ve Kasi, 2022). Oral mukozit nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde bozulma (Sonis ve diğerleri, 2004; Yıldırım ve diğerleri, 2018; Baysal, 2019), sıvı, besin ve analjezi desteğinde artma, hastanede yatış süresinde uzama ve tedavi maliyetinde artma (Sonis ve diğerleri, 2004) gibi klinik ve ekonomik sonuçlar gelişir (Mutluay Yayla, 2017; Çakmak ve Nural, 2020). Aynı zamanda oral mukozit, kemoterapi veya radyoterapi tedavisinin gecikmesine ya da her iki tedavinin de dozunun azaltılmasına ve tedavide kesintiler yapılmasına neden olarak uzun dönemli tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkiler (Erden, 2013; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Lalla ve diğerleri, 2014; Baharvand ve diğerleri, 2017).

Oral mukozitin profilaksisi için etkisi kanıtlanmış bir ajan ve tedavisinde altın standart henüz ortaya konabilmiş değildir (Gümüş, 2010; Çıtlak ve Kapucu, 2015; Al-Refai, 2017; Mutluay Yayla, 2017; Cidon, 2018). Oral mukozitin tedavisinde ve önlenmesinde pek çok farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntem kullanılmaktadır (Erden, 2013; Çakmak ve Nural, 2020). Keratanosit büyüme faktörü (palifermin), düşük seviyeli lazer tedavisi ve kriyoterapi başlıca önerilen tedavi yöntemlerindedir. Bunların dışında alternatif yöntemler olarak; doğal bal, karadut, aloe vera, kefir, papatya suyu, zerdeçal, C ve E vitaminleri tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Alakaya, 2013; Baysal ve Sarı, 2017; Elad ve diğerleri, 2020; Lima ve diğerleri, 2021; Miranda-Silva ve diğerleri, 2021).

Mevcut tedavilere rağmen oral mukozitin yönetimi sorunu güncelliğini korumakta ve yeni yöntemler araştırılmaktadır (Mutluay Yayla ve diğerleri, 2016; İzgü, 2017). Karanfil ve yeşil çayın, mukozitin önlenmesi ve tedavisinde etkinliğini araştıran çalışmalar olumlu sonuçlar bildirmiştir (Carulli ve diğerleri, 2013; Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Giacomelli ve diğerleri, 2015; Kong ve diğerleri, 2016; Lalla ve diğerleri, 2020).

Karanfil, *Syzygium aromaticum* ağacından elde edilen bir baharattır. Karanfilin güçlü biyolojik aktiviteleri, içeriğindeki *öjenol* varlığından kaynaklanmaktadır. İçerdiği öjenolün etkisi, modern diş hekimliğinde antiseptik ve analjezik olarak kullanılmaktadır. Ayrıca öjenolün antienflamatuvar, antibakteriyal, antimitotik, ve antiviral etkileri bulunmaktadır (Magalhães ve diğerleri, 2010; Milind ve Deepa, 2011; Rodríguez ve diğerleri, 2014; Hepokur, 2018; Danthu ve diğerleri, 2020) Karanfilin antiinflamatuvar, antibakteriyal ve

analjezik etkileri sebebiyle, oral mukozitte etkinliği araştırılmıştır (Kong ve diğerleri, 2016; Lalla ve diğerleri, 2020).

Karanfil bazlı bitkisel gargaranın (içeriği; karanfil, frenk üzümü, meyan kökü, limon otu ve nane) radyasyona bağlı (baş ve boyun kanserli 14 hastada), oral mukozitte etkisini araştıran bir çalışmada; derece 2 ve üzeri mukozit süresini kısalttığı, vücut ağırlığı kaybını azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada karanfil bazlı bitkisel gargaranın, 3. derece mukoziti, tamamlayıcı beslenmeyi, radyoterapi kesintisini azalttığı ve maksimum ağrı skorunu düşürdüğü görülmüştür (Kong ve diğerleri, 2016). Lalla ve diğerlerinin (2020) radyasyon uygulanan baş boyun kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, karanfil içeren gargaranın (içeriği; kafur, paraklorofenol, hidrojen peroksit, ksilitol, sodyum bikarbonat, sukraloz ve nane esansı) şiddetli oral mukozit gelişimini engellediği ve iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir.

Yeşil ay, *camellia sinensis* bitkisinin yapraklarından üretilir ve sudan sonra dünya çapında tüketilen en popöler içecektir. Yeşil ay polifenolü olan *Epigallocatechin Gallate* (EGCG) güçlü antioksidan, antiapoptotik, antiinflamatuvar, otoantijen inhibe edici ve radyoprotektif özelliklere sahiptir (Bhatt ve diğerleri, 2010; Almeida ve diğerleri, 2014; Aykaç ve diğerleri, 2014; Trevenzoli ve diğerleri, 2018). Yeşil ayın antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik özellikleri dikkate alındığında, oral mukozit için bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüş ve yapılan araştırmalar yeşil çayın oral mukozitte etkili olduğunu göstermiştir (Carulli ve diğerleri, 2013; Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Giacomelli ve diğerleri, 2015).

Yeşil ay içeren Baxidil Onco gargaranın, kök hücre nakli uygulanan hastalarda oral mukozit görölme sıklığını, şiddetini ve süresini azalttığı saptanmıştır. Ancak bu gargara sadece yeşil aydan oluşmamaktadır. Baxidil Onco gargaranın içeriğinde yeşil çay ile birlikte palmitoil hidrolize buğday proteini bulunmaktadır. Baxidil Onco gargaranın yeşil çay içeriği nedeniyle antioksidan özellikte olduğu, ROS'un aşırı üretimini ve ülseratif yıkımı nötralize ettiği rapor edilmiştir. Yeşil ay içerikli bu gargaranın, palifermin ve amifostin kadar oral mukoziti önleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (Carulli ve diğerleri 2013). Baş boyun kanserli radyoterapi uygulanan hastalarda, yeşil çay içeren Orasol Plus gargaranın (içeriği; hyaluronik asit, yeşil çay, nergis, erisimo, propolis, kadife çiçeği, muz ve leylak) şiddetli oral mukoziti engellediği rapor edilmiştir (Giacomelli ve diğerleri, 2015).

Hayvan modellerinde geliştirilen oral mukozitte, yeşil çayın etkisini inceleyen çalışmalarda; yeşil çayın metotreksatla indüklenen mukozitte epitel kalınlığını arttırdığı, inflamasyonu ve bağ dokusundaki tıkalı kan damarlarının sayısını azalttığı bildirilmiştir. Yeşil çayın antioksidan, antianjiyogenik ve antiapoptotik aktivite etkileri ile metotreksata bağlı oral mukozite karşı koruma sağladığı ve oral mukozayı koruyucu doğal bir ürün olduğu rapor edilmiştir (Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014). Ayrıca, yeşil çayın protez stomatiti olan hastalarda, lezyon boyutunu küçülttüğü, klinik iyileşmeyi arttırdığı ve candida koloni sayısını önemli derece azalttığı saptanmıştır. Bu sonuç, yeşil çayın antioksidan ve antienflamatuar etkisi ile oral mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu göstermiştir. (Ghorbani ve diğerleri, 2018).

Literatürde, kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte karanfilin etkisini araştıran çalışmalara ulaşılammıştır. Hem karanfilin hem de yeşil çayın oral mukozitte kullanımını sınıyan sınırlı sayıda klinik araştırma bulunmaktadır. Ayrıca bu araştırmalarda karanfil ve yeşil çay başka bitki ve besin destekleri ile karışım halinde kullanılmıştır (Carulli ve diğerleri, 2013; Giacomelli ve diğerleri, 2015; Kong ve diğerleri, 2016; Lalla ve diğerleri, 2020). Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi amacıyla farklı ajanların hayvan çalışmaları ile araştırılması önerilmektedir (Alakaya, 2013). Bu nedenle, karanfil ve yeşil çay hidrosolünün (çiçek suyu, damıtılmış bitki suyu veya aromatik bitki suyu olarak adlandırılır) siklofosfomid ile indüklenen oral mukozit modelinde etkinliği prelinik olarak araştırılmıştır.

Araştırmanın Amacı

Bu araştırma, ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün etkisini araştırmak amacıyla prelinik, *in vivo* deneysel olarak yapılmıştır.

1.2. Araştırmanın Hipotezleri

1. Hipotez

H₀: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil hidrosolünün önleyici etkisi yoktur.

H₁: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil hidrosolünün önleyici etkisi vardır.

2. Hipotez

H₀: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan yeşil çay hidrosolünün önleyici etkisi yoktur.

H₁: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan yeşil çay hidrosolünün önleyici etkisi vardır.

3. Hipotez

H₀: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün önleyici etkileri arasında fark yoktur.

H₁: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün önleyici etkileri arasında fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Mukozit

Oral mukozitin geçmişi radyasyon ve kemoterapi kadar eskidir (Sonis, 2009). Kanser tedavisinde uygulanan radyoterapi ve kemoterapi, kanserli hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini önlerken, hızlı çoğalabilme özelliğine sahip olan oral mukoza hücrelerinin de büyüme ve gelişmesini baskılayarak mukoza bariyerini bozmaktadır. Oral mukoza bariyerindeki bozulma, epitel hücrelerinde zayıflama, eritem, ödem, kanama ve ülserasyonlarla sonuçlanmaktadır (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Oronsky ve diğerleri, 2018).

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

Oral mukozit oluşumu ağrı, yutkunma güçlüğü ve konuşma yeteneğinde bozulma ile sonuçlanabilen, hastanın yaşam kalitesini bozan, oral mukozayı yaralayan, enflamatuvar veya ülseratif lezyonlara yol açan karmaşık bir süreçtir (Mutluay Yayla, 2017; Babic ve Murray, 2019; Basile ve diğerleri, 2019). Oral mukozit, kanser tedavisinde bazen doz sınırlayıcı olan önemli bir toksisite olarak rapor edilir (Lalla ve diğerleri, 2014; Elad ve diğerleri, 2020). Özellikle kök hücre nakli sırasında ve baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrasında, OM sık görülen bir yan etki olarak bildirilir (Vagliano ve diğerleri, 2011; Çakmak ve Nural, 2020).

2.1.1. Oral Mukozit Gelişme Sıklığı

Kanserin türüne, uygulanan hazırlık rejimi ve nakil prosedürüne bağlı olarak OM görülme sıklığı değişmektedir (Baysal ve Sarı, 2016). Kemoterapi alan hastaların yaklaşık %20-%40'ının OM'den etkilendiği bildirilmektedir (Cidon, 2018; Razmara ve Khayamzadeh,

2019). Kök hücre nakli için hazırlık rejimi alan ve baş-boyun kanseri için radyoterapi uygulanan hastalarda, OM görülme sıklığı daha fazladır (Sonis ve diğerleri, 2004; Carulli ve diğerleri, 2013; Çullu, 2019; Razmara ve Khayamzadeh, 2019; Santosa ve diğerleri, 2021).

Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalarda OM insidansını değerlendirmek amacıyla, İtalyan Ulusal Transplant Grubu (GITMO)'nun 19 merkezde, hemşire öncülüğünde yaptığı tanımlayıcı çalışmada, 2002 ve 2006 yılları arasında kayıtlı 1841 hastanın verileri analiz edilmiş, %71'inde OM geliştiği ve bunların %21.6'sında şiddetli OM olduğu rapor edilmiştir (Vagliano ve diğerleri, 2011). Otolog kök hücre nakli uygulanan hastaların %68'inde, allojenik kök hücre nakli uygulanan hastaların %98'inde OM gelişmesi beklenmektedir (Baysal ve Sarı, 2016; Babic ve Murray, 2019).

2.1.2. Oral Mukozitin Risk Faktörleri

Ağız boşluğu vücuttaki en komplike ortamlardan biridir. Oral mukoza, bakteri, mantar ve virüslerden oluşan geniş bir mikrobiyotaya sahiptir ve tükürük ile temizlenir. Tükürük ve mikroorganizmaların, mukozit gelişimi ve seyri üzerindeki rolü araştırılmış ve OM seyrini etkileyebileceği ancak etiolojisinde birincil neden olmadığı sonucuna varılmıştır (Sonis, 2009).

Oral mukozit riski, hasta ile ilişkili ve tedavi ile ilişkili risk faktörleri olarak gruplandırılmıştır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, ağız sağlığı ve hijyen alışkanlıkları, beden kitle indeksi, tütün-alkol kullanımı ve var olan kronik hastalıklar hasta ile ilişkili risk faktörleri arasındadır. Çocuklarda, yaşlı bireylerde, kadınlarda ve beden kitle indeksi düşük olan bireylerde, oral mukozit gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, ağız ve diş hastalığı bulunanlarda, tütün ve alkol kullananlarda OM gelişimi tetiklenmekte ve iyileşmesi gecikmektedir (Karadakovan, 2019).

Uygulanan kanser tedavisinin türü, dozu, uygulama yolu ve bölgesi, oral mukozitin tedavi ile ilişkili risk faktörleri arasında yer alır (Sonis, 2009; Basile ve diğerleri, 2019). Özellikle baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, antimetabolit ve alkilleyici kemoterapi ilaçları oral mukozit sıklığında ve şiddetinde artışa neden olmaktadır (Sonis, 2009; Çakmak ve Nural, 2020). Oral mukozit ile ilişkili kemoterapi ilaçları Tablo 1'de listelenmiştir (Negrin ve Toljanic, 2021). Kemoradyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda, OM riski %100'e yakındır (Sonis, 2009). Tedavi ve bakım uygulamalarındaki gelişmelere rağmen, kök hücre

nakli öncesinde yüksek doz kemoterapi ve tüm vücut ışınlanması alan hastalar, yüksek OM riski altındadır (Sonis, 2009; Baysal, 2019; Bell ve Kasi, 2022; Ruggiero ve diğerleri, 2022). Bu gruptaki hastalarda OM insidansı meme, kolon, rektum ve akciğer kanseri hastalarına oranla daha yüksektir (Sonis, 2009).

Her kanser tedavisi, OM riski taşır. Ancak bir kürde OM gelişen hastada, sonraki kürlerde OM görülme riski daha da artar (Göktuna, 2017). Örneğin, meme kanseri için geleneksel bir rejimle tedavi edilen hastanın ülseratif OM gelişme riski, kemoterapinin ilk küründe yaklaşık %20'iken, ikinci kürde %60 üzerine çıkmaktadır (Sonis, 2009).

Tablo 1. Oral mukozit ile ilişkili kemoterapi ilaçları (Negrin ve Toljanic, 2021)

Kategori	Spesifik İlaçlar			
Alkilleyici ajanlar	Busulfan	Karboplatin	Sisplatin	Siklofosfamid
	Mekloreタミン	Melfalan	Prokarbazin	İfosfamid
Antrasiklinler	Daunorubisin	Mitoksantron	Epirubisin	İdarubisin
Antimetabolitler	6-Merkaptopürin	6-Tiyoguanin	Kapesitabin	Sitarabin
	Flourourasil	Gemsitabin	Hidroksiüre	Metotoksat
	Pralatreksat	Pemetreksed	Fludarabin	
Antitümör antibiyotikler	Daktinomisin	Bleomisin	Mitomisin	
Taksanlar	Dosetaksel	Paklitaksel		
Topoizomeraz inhibitörleri	Etoposid	İrinotekan	Teniposid	Topotekan
Moleküler olarak hedeflenen ajanlar	Kabozantinib	Cetuximab	Erlotinib	Everolimus
	Palbosiklib	Panimumumab	Regorafenib	Sorafenib
	Temsirolimus	Lenvatinib	Sunitinib	

2.1.2.1. Siklofosfamid

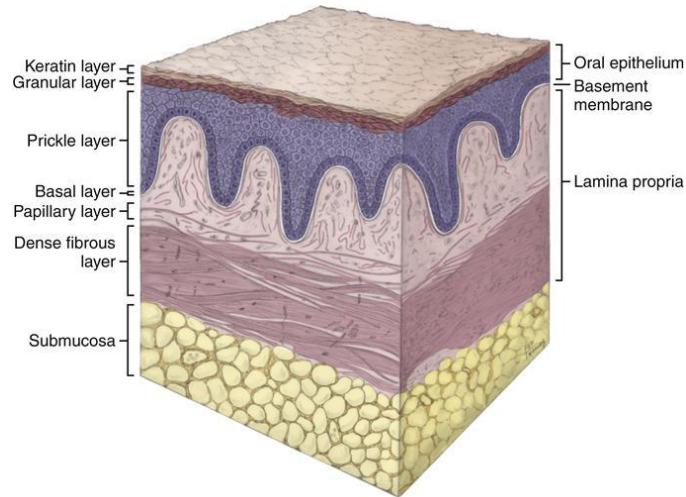
Siklofosfamid, tek başına ya da diğer antineoplastik ilaçlarla birlikte malign veya malign olmayan hastalıkların tedavisinde sık kullanılan nitrojen mustard grubundan alkilleyici bir ilaçtır (Cengiz ve diğerleri, 2018; Karaboğa, 2018). Siklofosfamid kök hücre naklinde, kemoterapi veya kemoradyoterapi rejimlerinde yaygın olarak kullanılan sitotoksik bir ilaçtır (Karaboğa, 2018; Woo ve diğerleri, 2020).

Kök hücre nakli öncesi sıklıkla uygulanan siklofosfamid tedavisinin en ciddi komplikasyonu OM olarak kabul edilmektedir (Al-Refai, 2017; Saleh ve diğerleri, 2019). Siklofosfamide bağlı gelişen OM, mukozal hücrelerin proliferasyonunun bozmasıyla direkt ve

kemik iliğinin baskılanması sonucu indirekt olarak gelişir (Gümüş, 2010). Siklofosamid+tüm vücut ışınlaması rejimi alan kök hücre nakli hastalarının >%90'ında 3. derece oral mukozit geliştiği bildirilmiştir (Graul-Conroy ve diğerleri, 2018).

2.1.3. Oral Mukozitin Fizyopatolojisi

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

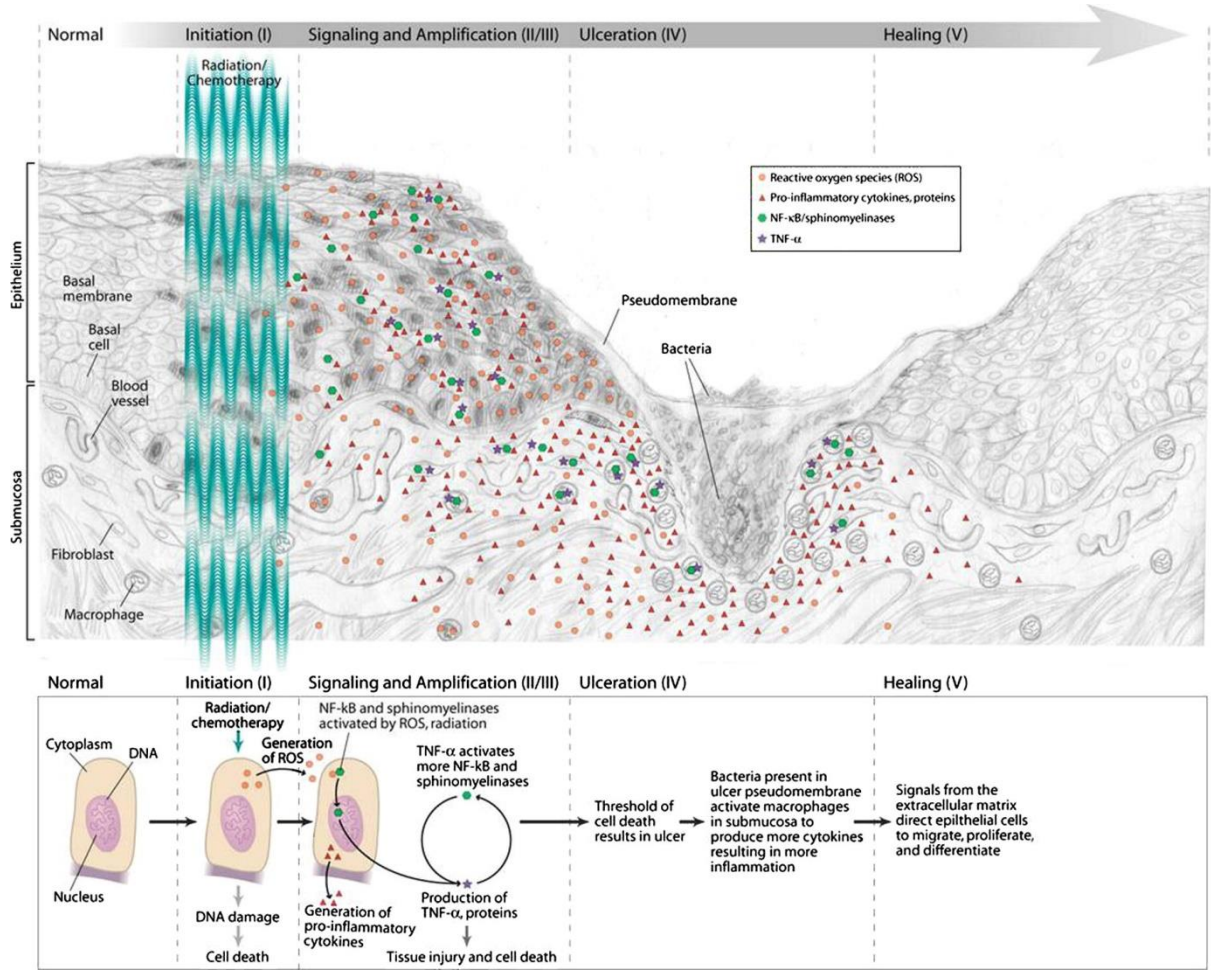


Şekil 1. Oral mukozanın histolojik yapısı (WEB_1)

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

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

Oral mukozit, mukozanın tüm tabakalarını ve hücresel öğelerini içeren karmaşık bir süreçtir (Sonis ve diğerleri, 2004). Kanser tedavisinin ikincil bir etkisi olarak görülen OM'nin fizyopatolojisini anlamak profilaksi, erken tanı, komplikasyonları yönetme ve terapötik başarıyı arttırma konusunda önemli bir klinik araştırma alanıdır (Basile ve diğerleri, 2019). Oral mukozitin mekanik temellerinin çoğu henüz belirlenememiş olsa da, mevcut verilere dayanarak, oral mukozitin sadece epitelyal bir olay olmadığı, bundan daha fazlası olduğu belirtilmektedir. Oral mukozit, hücre dışı matriks de dahil olmak üzere, oral mukozanın bariyer hasarını içerir. Mukozitin fizyopatolojisi, beş fazlı mukozit modeli ile açıklanmıştır (Şekil 2). Açıklanan mukozit modeli lineer görünse de, yaralanma tüm yapılarda çok hızlı ve aynı anda meydana gelmektedir. Bu fazlar: başlangıç, haberci sinyallerin düzenlenmesi, sinyal artışı, ülserasyon ve iyileşme fazıdır (Sonis ve diğerleri, 2004).

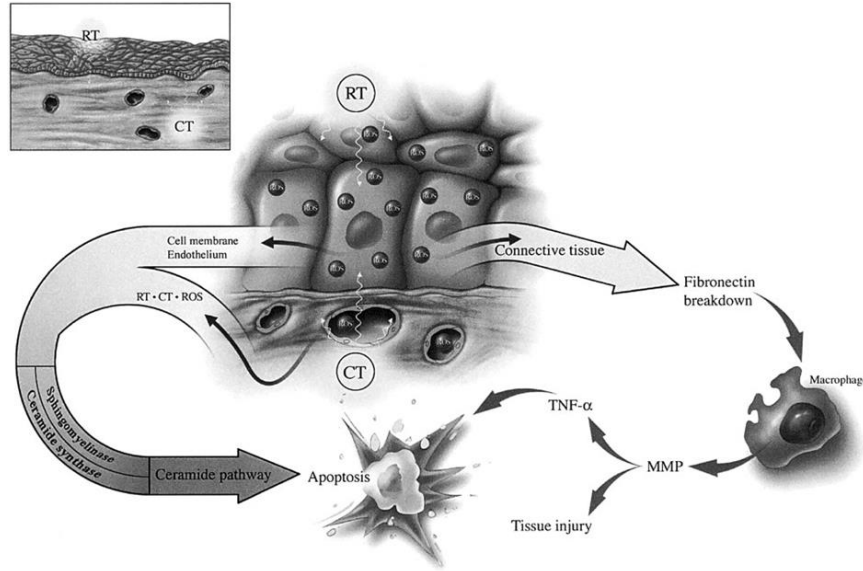


Şekil 2. Oral mukozitin beş fazlı fizyopatolojisi (Sonis, 2009)

Başlangıç Fazı: Başlangıç fazı sırasında, kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle hücrelerde meydana gelen geri dönüşümsüz DNA iplikçik kırılmaları apoptozise (programlanmış hücre ölümü) yol açar. Aynı zamanda, hücrelerden reaktif oksijen türevleri (ROS) üretimi ile başlayan, DNA dışı yaralanmaya bağlı mukozal atrofi gelişir (Akşit ve Bildik, 2008; Sonis ve diğerleri, 2004).

Kemoterapi ve radyoterapi tarafından doğrudan, ROS tarafından dolaylı olarak da nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktive edilir. NF- κ B'nin etkinleşmesi hücrelerdeki apoptozisi uyarır (Sonis, 2004). Bu süreçlerin tümü, radyasyon veya kemoterapi uygulamasından birkaç saniye sonra başlar (Sonis, 2009). Epitel bariyerin disfonksiyonu ve sıkı bağlantı kusurları, mukoziti başlatan önemli faktörler arasındadır (Al-Dasooqi ve diğerleri, 2013). Doğuştan gelen bağışıklık aktivitesi ve bakteri translokasyonuna geçirgen sıkı bağlantılar ile OM şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Bowen ve diğerleri, 2019).

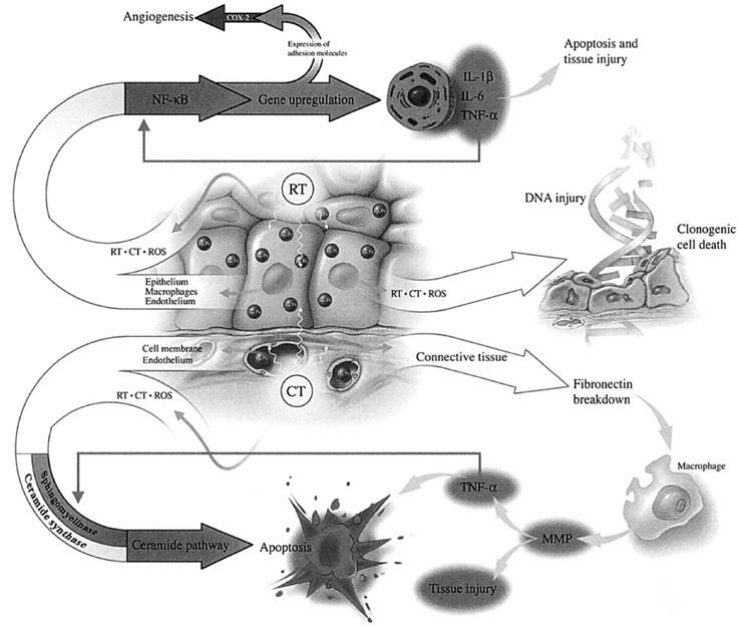
Haberci Sinyallerin Düzenlenmesi Fazı: Bu fazda birden çok olay aynı anda gerçekleşir. Reaktif oksijen türevleri epitel tabakasında DNA hasarına ve hücre ölümüne neden olur. Radyoterapi veya kemoterapi ile aktive edilen transkripsiyon faktörlerinden NF- κ B, mukozit oluşumunda anahtar bir unsurdur (Sonis, 2004; Sonis ve diğerleri, 2004). NF- κ B bir kez aktive edildiğinde, proinflamatuvar sitokinlerden; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6)'nın üretimiyle sonuçlanan birçok genin upregülasyonuna yol açar. Bu durum epitel, endotel hücrelerinde ve bağ dokusunda hasara ve apoptoze neden olur. Genlerin upregülasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, ardından siklooksijenaz-2 yolunun aktivasyonuna ve bunun sonucunda anjiyogeneze neden olur. Ayrıca fibronektin parçalanması mukozitin bu fazı sırasında ortaya çıkar (Şekil 3). Daha sonra makrofajlar aktive olur ve matris metalloproteinazların (MMP) doğrudan doku hasarına neden olmasına veya daha fazla TNF- α üretimine yol açar (Sonis ve diğerleri, 2004).



Şekil 3. Oral mukozitin haberci sinyallerin düzenlenmesi fazı (Sonis ve diğerleri, 2004)

Sinyal Artışı Fazı: Proinflamatuvar sitokinler, mukoza hücreleri üzerinde doğrudan zarar verici bir etkiye sahip olmalarının yanı sıra, radyasyon ve kemoterapi tarafından başlatılan mukozal hasarı arttırmada da dolaylı rol oynarlar. TNF- α , seramid ve kaspaz yolları ve NF- κ B'nin aracılık ettiği transkripsiyon yolu dahil olmak üzere bir dizi yolun çok etkili bir aktivatörüdür (Şekil 4). Bu sinyaller, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 ve IL-6) daha fazla üretilmesine yol açar. Buna ek olarak, seramid yolunun TNF- α tarafından aktivasyonu, ikincil TNF- α aracılı doku hasarı için bir efektör mekanizma sağlayabilir. Bu fazın nihai sonucu, normal görünse bile mukozanın biyolojik olarak değişmesidir. Proinflamatuvar

sitokinler biriktikçe, çevredeki dokulara doğrudan zarar verir ve geri bildirim döngüleri aracılığıyla zarar güçlendirilir (Sonis ve diğerleri, 2004).



Şekil 4. Oral mukozitin sinyal artışı fazı (Sonis ve diğerleri, 2004)

Ülserasyon Fazı: Ülseratif faz, oral mukozayı yaralayan, enflamatuar veya ülseratif lezyonlara yol açan karmaşık bir süreçtir (Basile ve diğerleri, 2019). Kanser tedavisi ardından oral mikrobiyomunun zarar görmesi ile bağlantılıdır (Al-Dasooqi ve diğerleri, 2013; Bowen ve diğerleri, 2019). Mukozitin ülseratif fazı, inflammatuar hücrelerin artışı ile karakterize edilir. Bu faz sırasında, gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik organizmalarla bakteriyel kolonizasyon meydana gelir. Mukozal bütünlüğün kaybı klinik olarak ağırlı lezyonlara neden olur ve sekonder bakteriyel kolonizasyona izin verir (Sonis, 2004). Gelişen ülserasyon, daha fazla sitokin salınımına, enflamasyona, bakteriyemi ve sepsise yol açabilir (Sonis ve diğerleri, 2004).

Ülser yüzeyindeki bakteriler, mukozitin daha da kötüleşmesine katkıda bulunur. Hücre duvarı ürünleri (lipopolisakkaritler, lipoteikoik asit, hücre duvarı antijenleri ve glukanlar), makrofajlar açısından zengin olan submukozaya nüfuz ederek, proinflammatuar sitokinleri (TNF- α , IL-1 ve IL-6) daha fazla salgılamaya teşvik eder (Sonis ve diğerleri, 2004). Granülositopenik hastalarda, bakterilerin submukozal damarları istila etmesi, bakteriyemi veya sepsis oluşturma riskine neden olur (Sonis, 2009).

İyileşme Fazı: Endotel ve fibroblast apoptozisi, trombosit agregasyonu ve submukozal bağ dokusu değişiklikleri, ekstrasellüler matriksin yeniden modellenmesi ve MMP sinyal artışı ile iyileşme aşamasında kritik öneme sahiptir (Sonis ve diğerleri, 2004). Oral mukozitin iyileşme fazında, mukozit genellikle kendi kendini sınırlar ve doku hasarı azaldığında iyileşme başlar (Sonis, 2004). İyileşme, hücre dışı matriksten gelen bir sinyalle başlar. Bu, epitel proliferasyonuna ve yenilenmesine yol açar. Mukozal iyileşme ile beraber, eşlik eden laboratuvar değerlerindeki bozulmalarda da düzelme görülür. İyileşme fazından sonra oral mukoza normal görünür ancak normal görünümüne rağmen mukozal ortam önemli ölçüde değişmiştir. Hasta artık gelecekteki oral mukozit atakları ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır (Sonis ve diğerleri, 2004).

2.1.4. Oral Mukozitin Belirti ve Komplikasyonları

Kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda görülen mukozit, genellikle akut bir olaydır. Belirtiler ilaç infüzyonundan yaklaşık 3-5 gün sonra başlar, birkaç gün sonra ülserasyon fark edilir ve 2 hafta içinde düzelir. Buna karşılık, radyoterapi tedavisinde artan radyasyon dozları nedeniyle radyasyona bağlı mukozit kronik bir seyre sahiptir. Genellikle 30 Gray'de psödomembran ile kaplanan ülserasyonlar görülür. Ülserler, tedavinin tamamlanmasını takiben üç veya dört haftaya kadar devam eder (Sonis, 2009).

Oral mukozitte erken klinik belirtiler kemoterapi uygulamasını izleyen ortalama 4-8. günlerde eritemle başlar, 7-14 günlerde iyileşir (Alakaya, 2013; Göktuna, 2017). Oral mukozit kanser hastalarında ses kısıklığı, konuşma güçlüğü, çiğneme ve yutma bozukluğuna yol açar (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Berk, 2018; Oronsky ve diğerleri, 2018). Oral mukozite bağlı ağrı, enfeksiyon ve kanama gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkar. Mukozitin yol açtığı bu komplikasyonlar hastaların beslenmesini etkileyerek, parenteral beslenme ihtiyacını gerektirir (Bell ve Kasi, 2022). Ayrıca günlük yaşam aktivitelerinde bozulma (Sonis ve diğerleri, 2004; Yıldırım ve diğerleri, 2018; Baysal, 2019), sıvı, besin ve analjezi desteğinde artma, hastanede yatış süresinde uzama ve tedavi maliyetinde artma (Sonis ve diğerleri, 2004) gibi klinik ve ekonomik sonuçlar gelişir (Mutluay Yayla, 2017; Çakmak ve Nural, 2020).

Oral mukozit nedeniyle mukozada oluşan hasar, enfeksiyon gelişmesine yol açar ve bağışıklığı baskılanmış hastada sepsis riskini artırır (Babic ve Murray, 2019; Razmara ve Khayamzadeh, 2019). Aynı zamanda mukozal hasar nedeniyle gelişen lokal ya da sistemik

enfeksiyon, tedavi dozunun azaltılmasına veya gecikmesine sebep olabilir (Al-Refai ve diğeri, 2014; Lalla ve diğeri, 2014; Baharvand ve diğeri, 2017). Bu nedenle OM, kanser tedavisinin devamlılığını tehlikeye atabilir (Yıldırım ve diğeri, 2018; Lalla ve diğeri, 2020).

2.1.5. Oral Mukozitin Sınıflandırması

Oral mukozit ölçekleri, kanser tedavilerinden kaynaklanan mukoziti küresel terimlerle tanımlamak için tasarlanmıştır. Bu ölçekler, ağzın genel durumunu, hasta ağrısının şiddetini ve hastanın fonksiyonel durumunu (yemek yeme gibi) derecelendiren ölçeklerdir. Kanser tedavisi gören hastaların oral mukozalarının değerlendirilmesinde birçok ölçek geliştirilmiştir. Bunlardan yaygın olarak kullanılanları; Ulusal Kanser Enstitüsü-Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTC) ölçeği, Ağız değerlendirme rehberi, Oral mukozit indeksi ve Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite Skalası'dır (Sonis ve diğeri, 2004). Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen "Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite Skalası" (Tablo 2) basit ve kapsamlı bir ölçek olup, çok yaygın kullanılmaktadır (Maria ve diğeri, 2017). Bu sınıflama, mukozadaki bozuklukları semptomatik ve fonksiyonel yönlerden derecelendirilmekte ve sıfır ile dört puan arasında puanlandırmaktadır (Maria ve diğeri, 2017; Albayrak, 2019; Çakmak ve Nural, 2020).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite Skalası (Maria ve diğeri, 2017)

Derece 0	Oral mukozada sorun yok
Derece 1	Hafif lokal değişiklikler (eritem ve inflamasyon), ağızdan beslenebilir.
Derece 2	Hafif ağrı hissi, eritem, ödem, inflamasyon ya da ülser var ve sınırlama olmadan yemek yiyebiliyor.
Derece 3	Ağrılı eritem, ödem veya ülser var, kanama yoktur, sadece sıvı gıdalar alabilir.
Derece 4	Yaygın mukozit var, şiddetli ağrı ve kanama var, oral beslenme yok.

2.1.6. Oral Mukozitin Tedavisi

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisine yönelik yapılan birçok çalışma olmasına rağmen, yaygın olarak kabul edilen etkili bir tedavi yöntemi yoktur (Çıtlak ve Kapucu, 2015;

Al-Refai, 2017; Mutluay Yayla, 2017; Cidon, 2018). Bir çok ajan OM'nin tedavisinde kullanılmakta olup, sınırlı etkilere sahiptir. Bu nedenle OM'nin önlenmesi ve tedavisi amacıyla, yeni ajanların geliştirilmesi için gerek hayvan çalışmaları, gerekse klinik çalışmaların yapılması önerilmektedir (Alakaya, 2013; Shimamura ve diğerleri, 2018;). Oral mukoziti önleyebilecek veya şiddetini azaltabilecek bir ajanın keşfi, yalnızca klinik ve ekonomik değil, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesi açısından da son derece önemlidir (Al-Refai, 2017).

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde, farmakolojik ve nonfarmakolojik birçok ajan kullanılmaktadır (Erden, 2013; Çakmak ve Nural, 2020). Keratinosit büyüme faktörü-1 (palifermin) ve düşük seviyeli lazer tedavisi (DSLTL) oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi için en fazla kullanılan yöntemler olduğu bildirilmiştir (Baysal ve Sarı, 2016). Ayrıca kriyoterapi, bitkisel yaklaşımlar, besin destekleri, apiterapi ve esansiyel yağlar da oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan yöntemler arasındadır (İzgu, 2017; Yıldırım ve diğerleri, 2018; Baysal, 2019; Sarıca, 2020; Yarom ve diğerleri, 2020; Yiğitaslan ve diğerleri, 2020).

Oral mukozit yönetiminde, kanser tedavisi öncesi hastaların diş hekimine yönlendirilerek diş bakımının yapılması, DSLTL uygulanması, tedavi sırasında temel ağız bakımının sürdürülmesi ve kriyoterapinin uygulanması etkinliği kanıtlanmış yaklaşımlardır. Kapsamlı ağız bakımının düzenli yapılması OM şiddetini ve süresini azaltmaktadır. Düşük seviyeli lazer tedavisinin şiddetli OM gelişimini engellediği, iyileşme sürecini hızlandırdığı ve kriyoterapi ile birlikte uygulandığında iyileşmede daha etkili olduğu bildirilmiştir (Katrancı, 2009; Yıldırım ve diğerleri, 2018; Baysal, 2019; Sarıca, 2020).

Oral mukozanın korunmasını amaçlayan tüm tedavi stratejileri, dört temel ilkeyi içermelidir. Bunlar; ağız boşluğunun doğru değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş bakım planı, önleyici tedbirlerin zamanında başlatılması ve doğru tedavinin seçimidir. Değerlendirme süreci, oral hasarı arttırma olasılığı yüksek olan hasta risklerini belirleyerek tedaviden önce başlanmalıdır. Tüm tedavi planları, oral mukozitin derecesine ve hasta şikayetlerine dayanmalıdır (Babic ve Murray, 2019).

Oral mukozitin tanınması, önlenmesi ve tedavisi için geliştirilen kanıta dayalı uygulamaların ve rehberlerin klinikte kullanımı son derece önemlidir (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Mutluay Yayla, 2017). Bu bağlamda, "Multinational Association for Supportive Care in Cancer=MASCC" ve "International Society of Oral Oncology=ISOO" mukozitin önlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavisi için klinik uygulama rehberleri oluşturmak üzere, uluslararası

çok disiplinli bir mukozit çalışma grubu oluşturmuştur (Sonis ve diğerleri, 2004). Mukozit çalışma grubu 2007, 2014 ve 2019-20'de yayınlanan güncellemelerle, 2003'ten beri OM yönetimi için klinik uygulama rehberleri yayınlamaktadır. Rehberler, kanser tedavisine sekonder gelişen oral mukozitin kanıta dayalı yönetimini sağlamada, sağlık profesyonellerine yardımcı olmaktadır (Lalla ve diğerleri, 2014; Elad ve diğerleri, 2020; Miranda-Silva ve diğerleri, 2021).

MASCC/ISOO klinik uygulama rehberleri, oral mukozit müdahalelerini yedi kategoriye ayırmaktadır. Bu kategoriler; temel ağız bakımı, antiinflamatuvar ajanlar, düşük seviyeli lazer tedavisi (DSLIT-fotobiyomodülasyon), kriyoterapi, mukoza örtülüyeciler-analjezikler, büyüme faktörleri ve doğal-çeşitli maddeler olarak gruplandırılmıştır (Miranda-Silva ve diğerleri, 2021).

1) Temel Ağız Bakımı; OM'nin yönetimi için kanser tedavisi gören hastalarda önemli bir uygulama yöntemi olan temel ağız bakım protokolünün uygulanması tavsiye edilir. Temel ağız bakımı, ağız boşluğundaki bakteri yükünü azaltmak, enfeksiyonları önlemek ve ağız içi hijyenini sağlamak için gerçekleştirilen tüm rutin uygulamalardır. Genellikle mekanik temizlemeyi (diş fırçalama, diş ipi kullanma gibi), bakteri oluşumunu azaltmak için gargara kullanmayı ve oral mukozal yüzeyleri nemlendirmeyi içerir (Miranda-Silva ve diğerleri, 2021). Hastaların ağız bakımının önemini anlamalarına ve kanser tedavisi sırasında önerilen ağız bakım uygulamalarını yapmalarına yardımcı olmak için oral hijyen eğitimi önemlidir. Oral hijyen eğitimi, öz denetimi ve kanser tedavisi sırasında önerilen ağız bakım protokolüne bağlılığı artırır. Bu amaçla; ağız gargaraları, diş fırçası, diş ipi kullanımının nasıl yapılacağı ve sıklığı ile ilgili eğitimler hastalara verilmelidir (Elad ve diğerleri, 2020).

Profesyonel ağız bakımı, hasta eğitimini ve sodyum bikarbonat veya %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu ile gargara yapmayı içerir. Sodyum bikarbonat veya %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu ile gargara kullanımı oral hijyeni korumaya ve hasta konforunu artırmaya yardımcı olabilecek uygulanabilir durulamalardır. Kanser tedavisinden önce diş değerlendirmesi ve tedavisinin yapılması, lokal ve sistemik enfeksiyon riskini azalttığı için önerilmektedir (Elad ve diğerleri, 2020).

2) Antiinflamatuvar Ajanlar; baş-boyun kanserli radyoterapi uygulanan hastalarda, oral mukozitin önlenmesinde klorheksidin gargaranın kullanılması önerilmemektedir (Kanit III) (Elad ve diğerleri, 2020). Ancak, kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte kriyoterapi ve klorheksidin etkinliğini araştıran bir çalışmada, klorheksidin uygulanan hastaların oral

beslenmeye geçiş süresinde belirgin bir kısalma olduğu ve oral mukozit derecelerinin azaldığı bildirilmiştir (Erden, 2013). Diğer yandan, ratlarda 5-florourasil ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan klorheksidin'in iyileştirici etkisi kantaron yağı, sumak ekstresi ve lokal steroid ile karşılaştırılmış ve klorheksidin gargaranın oral mukozit iyileşmesinde etkisi görülmemiştir (Gümüş, 2010).

MASCC/ISOO klinik uygulama rehberinde, kök hücre nakli uygulanan hastalarda OM'nin önlenmesi için orta doz radyoterapi (<50 Gy) tedavisinde kanıt düzeyi I ve kemoradyoterapi tedavisinde kanıt düzeyi II olarak benzidaminli gargara önerilmektedir (Elad ve diğerleri, 2020).

3) Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi (DSL-T-Fotobiyomodülasyon); kök hücre nakli uygulanan ve baş-boyun kanseri için kemoradyoterapi alan hastalarda (ağız kanserli hastalara özgü güvenlik hususları dikkate alınarak) OM'nin önlenmesi için DSLT'nin kullanılması önerilmektedir (Kanıt I). Ayrıca, baş-boyun kanseri için yalnızca radyoterapi alan hastalarda DSLT'nin kullanılması kanıt düzeyi II olarak önerilmektedir (Elad ve diğerleri, 2020). Kemoterapi uygulanan çocuklarda, DSLT'nin oral mukoziti iyileştirdiği ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, OM'nin daha az ağrı ile atlatılması ve tedavisinin daha kısa sürede tamamlanabilmesi amacıyla DSLT'nin yaygınlaştırılması önerilmiştir (Sarıca, 2020).

4) Kriyoterapi; kemoterapi esnasında ağız boşluğuna buz parçaları ya da buzlu suyun uygulanmasına dayanan bir yöntemdir (Harris ve diğerleri, 2008; Baysal, 2019; Bell ve Kasi, 2022). Kemoterapi başlamadan 5 dakika önce buz parçaları ağız içinde dolaştırılır ve oral kavite soğutulur damarlarda vazokonstriksiyon gelişmesi sağlanır. Böylece kan akımı yavaşlar, kemoterapi oral mukozaya daha az etki eder ve ilaca bağlı gelişen oral mukozit gelişim oranı azalır (Katrancı ve diğerleri, 2012; Berk, 2018; Elad ve diğerleri, 2020). Vazokonstriksiyonun geçici olduğu düşünüldüğünde, bu tedavi sadece kısa sürede verilen veya kısa yarılanma ömrüne sahip sitotoksik ilaçlar için geçerlidir.

MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi, yüksek doz melfalan ve bolus 5-fluorourasil alan hastalarda oral mukoziti önlemek için 30 dakikalık oral kriyoterapi kullanılmasını önerir (Kanıt II) (Elad ve diğerleri, 2020). Yüksek doz melfalan ile hazırlık rejimi alan multiple myelom hastalarında ve 5-fluorourasil uygulanan hastalarda, kriyoterapi uygulamasının OM şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Nikoletti ve ark, 2005; Baysal, 2019). Kriyoterapi, kullanımı kolay, maliyetsiz, yan etkisiz ve oral mukoziti önlemede etkili bir yöntem olduğu için klinikte kullanımı önerilmektedir (Katrancı, 2009; Elad ve diğerleri, 2020).

5) **Mukoza Örtüleyeciler ve Analjezikler;** sükralfat, prostoglandin E2, amifostin ve hidroksipropil selüloz mukozitin iyileşmesinde hücre yenilenmesi için kullanılmıştır. Ancak radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda sükralfat (topikal ve sistemik kombine) kullanımı önerilmemektedir (Kanıt II). Amifostin kullanımına yönelik yeterli kanıtlar bulunmamaktadır. Kemoradyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda oral mukozit ile ilişkili ağrının tedavisi için %0.2 morfin gargara kullanımı önerilmektedir (Kanıt III) (Elad ve diğerleri, 2020).

6) **Büyüme Faktörleri;** MASCC/ISOO klinik uygulama rehberinde, yüksek doz kemoterapi ve tüm vücut ışınlanması hazırlık rejimi alan hematolojik kanserli hastalarda, oral mukozitin önlenmesi için intravenöz keratinosit büyüme faktörü-1 (KGF-1/palifermin) kullanımı önerilirken (Kanıt I), topikal granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) kullanılması önerilmemektedir (Kanıt II) (Elad ve diğerleri, 2020).

7) **Doğal ve Çeşitli Ajanlar;** oral mukozitin yönetimi için birçok ajan önerilmiştir (Maryam Baharvand ve diğerleri, 2017). Mevcut tedavilere rağmen oral mukozitin yönetimi sorunu güncelliğini korumakta ve yeni yöntemlerin etkinliği araştırılmaktadır (Mutluay Yayla ve diğerleri, 2016; İzgü, 2017). Sağlık profesyonelleri, oral mukozit yönetimine ilişkin kanıt oluşturmak amacıyla tamamlayıcı yöntemlerin etkinliğini sıklıkla araştırmaktadır (İzgü, 2017). Kimyasal ilaçlara göre kullanımının kolay, tolere edilebilir ve yan etkilerinin daha düşük olması nedeniyle bitkilerin tedavi edici etkilerinin değerlendirilmesine yönelik ilgi yoğun bir şekilde artmıştır (Baharvand ve diğerleri, 2017; Razmara ve Khayamzadeh, 2019). Bitkilerin antioksidan, analjezik, antiinflamatuvar, antifungal, antiseptik ve antikanserojenik etkilerinden faydalanılarak, mukozitte semptomları iyileştirebilen çeşitli doğal ajanlar fark edilmiştir (Baharvand ve diğerleri, 2017). Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi için en fazla kullanılan doğal ajanların; bal, karadut, aloe vera, kahve ve bal karışımı, kefir, papatya ekstresi ve karanfil bazlı gargara olduğu bildirilmiştir (Baysal ve Sarı, 2017; Lima ve ark, 2021).

Bitkisel ürünler ve besin desteklerine ilişkin kanıtların yetersiz olması nedeniyle, klinik kullanımlarını destekleyecek daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (İzgü, 2017). Radyoterapi veya kemoradyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda, oral mukozitin önlenmesi için topikal ve sistemik olarak “bal” uygulanması, güncel MASCC/ISOO klinik uygulama rehberinde önerilmiştir (Kanıt II) (Elad ve diğerleri, 2020; Miranda-Silva ve diğerleri, 2021). Kanser tedavisi gören hastalarda balın, oral mukoziti azaltmada etkili olduğu ve oral mukozit tedavisi için uygulanabilir, erişilebilir, uygun maliyetli bir tedavi yöntemi

olduğu bildirilmiştir (Charalambous ve diğerleri, 2013; Yarom ve diğerleri, 2020; Lima ve diğerleri, 2021).

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde, son zamanlarda etkinliği araştırılan bir diğer doğal ajan karaduttur. Karadut (*morus nigra*) pekmezinin oral mukozitte etkili olduğu bildirilmiştir (Demir Doğan, 2014). Karadutun kemoterapi alan pediatrik hastalarda oral mukozit gelişimini önlediği, tedavi ettiği, iyileşme süresini kısalttığı, ağrı ve ağız kuruluğunu önlediği rapor edilmiştir (Çubukçu ve Çınar, 2012; Albayrak, 2019). Sıçanlarda 5-fluorourasil ile oluşturulmuş mukozit modelinde, karadut ekstresi uygulanan grupta düşük kilo kaybı, daha iyi klinik skorlar, daha tercih edilebilir oksidatif stress ve enflamatuvar düzeyi ile etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Yığıtaslan ve diğerleri, 2020; Bozkan, 2021). Kemoterapi alan hastalarda, ağız bakımı için karadut pekmezi kullanımının şu an bilinen kimyasal ajanlara alternatif olabileceği düşünülmektedir (Çullu, 2019).

Glutamin, C vitamini, E vitamini dahil olmak üzere çeşitli vitaminler, mineraller ve besin takviyeleri oral mukozit yönetiminde kullanılmış diğer ajanlardır (Elad ve diğerleri, 2020; Miranda-Silva ve diğerleri, 2021). Kök hücre nakli uygulanan hastalarda oral mukozitin önlenmesi için glutamin (parenteral) kullanımı önerilmezken (Kanit I), baş-boyun kanserli hastalarda oral glutamin önerilmektedir (Kanit II) (Elad ve diğerleri, 2020).

Siklofosfamid ile indüklenen oral mukozitte, C vitamininin epitel kalınlığında, proliferasyon hücre nükleer antijen immün ifadesinde anlamlı bir artışa ve hasar skorunda anlamlı azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. C vitamininin, oral mukozayı siklofosfamid kaynaklı sitotoksiteden koruyabildiği ve ilişkili hasarları azaltabileceği rapor edilmiştir (Al-Refai, 2017). Hayvanlarda yapılan başka bir çalışmada, siklofosfamidin neden olduğu mukozitin şiddetini azaltmada E vitamininin, C vitamininden daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Saleh ve diğerleri, 2019).

Tükürüğün kayganlaştırıcı etkisi, içeriğindeki koruyucu proteinler ve büyüme faktörleri (epidermal ve fibroblast büyüme faktörü) yara iyileşmesini destekler. Bununla birlikte, kemoterapi alan hematolojik veya solid kanserli pediatrik hastalarda sakız çiğnemenin oral mukoziti önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir (Albayrak, 2019; Elad ve diğerleri, 2020; Miranda-Silva ve diğerleri, 2021).

Papatya, adaçayı, aynısefa, kekik ve zerdeçalın oral mukozit şiddetini hafiflettiği ve tedavi için kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (Braga ve diğerleri, 2014; Mansourian ve diğerleri, 2015; Mutluay Yayla ve diğerleri, 2016; Buentzel ve diğerleri, 2020). Papatya

içerikli su ile yapılan kriyoterapi uygulamasının hastalarda oral mukozit oluşumunu ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (Dos Reis ve diğerleri, 2016). Adaçayı-kekik-nane hidrosollerinin karışımından oluşan gargaranın, oral mukoziti azaltmada umut verici, iyi tolere edilebilir, maliyetsiz ve klinik kullanım için uygun olduğu rapor edilmiştir (Mutluay Yayla ve diğerleri, 2016). Zerdeçal topikal jel kullanan baş boyun kanserli hastalarda 3. derece mukozit gözlenmediği ve oral lezyonların daha küçük olduğu görülmüştür (Mansourian ve diğerleri, 2015).

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde, karanfil ve yeşil çayın etkililiğini araştıran çalışmalar, olumlu sonuçlar bildirmiştir (Carulli ve diğerleri, 2013; Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Giacomelli ve diğerleri, 2015; Kong ve diğerleri, 2016; Lalla ve diğerleri, 2020). Karanfil bazlı bitkisel gargaranın radyasyona bağlı (baş ve boyun kanserli 14 hastada) oral mukozitte etkisini araştıran bir çalışmada; karanfil bazlı bitkisel gargaranın derece 2 ve üzeri mukozit süresini kısalttığı, vücut ağırlığı kaybını azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada karanfil bazlı bitkisel gargaranın, 3. derece mukoziti, tamamlayıcı beslenmeyi, radyoterapi kesintisini azalttığı ve maksimum ağrı skorunu düşürdüğü görülmüştür (Kong ve diğerleri, 2016). Lalla ve diğerlerinin (2020) radyasyon uygulanan baş boyun kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, karanfil içeren gargaranın şiddetli oral mukozit gelişimini engellediği ve iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir.

Yeşil çay içeren Baxidil Onco gargaranın kök hücre nakli uygulanan hastalarda ve yeşil çay içeren Orasol Plus gargaranın baş boyun kanserli radyoterapi uygulanan hastalarda oral mukozit görülme sıklığını, şiddetini ve süresini azalttığı rapor edilmiştir. Yeşil çay içerikli bu gargaranın, palifermin ve amifostin kadar oral mukoziti önleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (Carulli ve diğerleri, 2013; Giacomelli ve diğerleri, 2015; Baharvand ve diğerleri, 2017). Yeşil çayın metotreksatla indüklenen mukozitte epitel kalınlığını arttırdığı, inflamasyonu ve bağ dokusundaki tıkalı kan damarlarının sayısını azalttığı bildirilmiştir (Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014).

Mukozitin çözümü için tıbbi tedavinin yanı sıra tamamlayıcı yöntemlerin başarılı olabilmesi için klinik kullanımlarını destekleyecek daha fazla çalışmaların yapılması, sağlık ekibi üyelerinin bu uygulamalardan haberdar olması, hastaların zarar görmesinin engellenmesi ve bu yöntemlerden kanıta dayalı olanların tercih edilmesi konusunda hastalara rehberlik yapılması önemlidir (Baysal ve Sarı, 2017; İzgü, 2017).

2.1.7. Oral Mukozitte Hemşirenin Sorumlulukları

Oral mukozit, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ekonomik, psikolojik, sosyal ve klinik pek çok belirti ve komplikasyonlara yol açan önemli bir sorundur. Bu nedenle oral mukozitin önlenmesi, tedavisi ve bakımında kanıta dayalı uygulamalara gereksinim artmakta ve kanıta dayalı bakımın uygulanmasında hemşirelere büyük sorumluluklar düşmektedir (Mutluay Yayla, 2017; Çullu, 2019). Hemşireler, mukozit yönetiminde güncel ve kanıta dayalı klinik uygulama rehberlerini uygulama ve değerlendirmede önemli role sahiptirler (Mutluay Yayla, 2017; Berk, 2018). Hastaların eğitiminden ve ağız bakımından primer sorumlu olan hemşirelerin, kanıta dayalı uygulamaları ve rehberleri kullanması ile oral mukozite bağlı komplikasyonların ve maliyetlerin azaltılabileceği öngörülmektedir (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Baysal ve Sarı, 2016; Mutluay Yayla, 2017; Baysal, 2019).

Hemşireler, mukozitin değerlendirilmesinde, ağız hijyeni konusunda hasta ve yakınının eğitilmesinde, önerilen tedavinin uygulanmasında ve semptomların yönetiminde kritik bir role sahiptir. Ağız hijyeni eğitiminde, hastalara yumuşak bir diş fırçası kullanarak tüm diş yüzeylerini günde iki kez en az 90 saniye fırçalaması, diş fırçasını düzenli olarak değiştirmesi ve ağızını günde dört kez %0.9 sodyum klorür solüsyon ile çalkalaması gerektiği anlatılmalıdır. Ayrıca hastaya oral mukozayı tahriş edici gıdalardan (asidik, sıcak, sert, baharatlı), tütünden ve alkolden kaçınması, yeterli sıvı alması konusunda eğitim verilmelidir (Harris ve diğerleri, 2008; Hogan, 2009; Eilers ve diğerleri, 2014).

2.2. Karanfil Bitkisi

Karanfil (*Syzygium aromaticum*) Myrtaceae familyasından bir ağaç olup, yetiştiriciliği Maluku Adaları Endonezya'da başlamıştır (Çoban ve Patır, 2010; Hepokur, 2018; Danthu ve diğerleri, 2020). Türkiye'deki yetiştiriciliği ise Akdeniz bölgesinde özellikle Antalya ve çevresinde yapılmaktadır (Kocabaş ve diğerleri, 2008).

Latince adıyla *Eugenia caryophyllata* (*syzygium aromaticum*), boyu 10-20 metreye kadar uzayan, dört mevsim yaprak dökmeyen yeşil bir bitkidir. Karanfil çiçekleri pembe, tomurcukları kurutulduğunda kırmızımsı kahverengiye döner. Kurutulmuş tomurcuklar

“karanfil” olarak adlandırılır ve karanfilden üretilen baharat siyah renkli, güzel kokulu, acımsı bir tada sahiptir (Alrefaie, 2017).

Karanfil ile ilgili bilgiler milattan önce birinci yüzyıla kadar uzanmaktadır. Çin’de ağız kokularını gidermek için ziyaretçilere karanfil ikram edildiği (Milind ve Deepa, 2011), Antik çağda enfeksiyonu tedavi etmek için karanfil yağı ve tohumlarının kullanıldığı bildirilmiştir (Hepokur, 2018). Ayrıca, bulaşıcı hastalıkların yayıldığı dönemlerde Avrupa’da hekimlerin karanfilden yapılan kolyeler taktığı ve karanfil çiğnedikleri bildirilmiştir (Alrefaie, 2017). Günümüzde karanfil, Hindistan’da yoğunlaşan baharat pazarının yanı sıra dünya üretiminin %70’ini oluşturan geleneksel Endonezya sigarası olan “kretek” pazarında da kullanılmaktadır (Danthu ve diğerleri, 2020).

Karanfilin ana bileşeni öjenoldür (Rodríguez ve diğerleri, 2014; Hepokur, 2018). Öjenolün antienflamatuar, antibakteriyel, anestezik, antiviral, antimitotik ve analjezik etkileri vardır. Bu etkileri nedeniyle öjenol; kozmetik, tarım, gıda, sağlık sektöründe ve diş hekimliğinde kullanılmaktadır (Tanker ve Şener, 1977; Magalhães ve diğerleri, 2010; Hepokur, 2018; Danthu ve diğerleri, 2020). Karanfil, diş macunu ve bazı gargaralarda da kullanılmaktadır (Hepokur, 2018). Diş hekimliğinde öjenol çinko oksit ile pat halinde diş pulpası tedavisinde, kanal ve amalgam dolgularında kullanılır. Hazırlanan öjenol ve çinko oksit karışım uzun süre bozulmadan kalabildiğinden, protezlerde ve ikinci ölçünün alınmasında kullanılır. Ayrıca, öjenol analjezik etkisi nedeniyle ağrıyı gidermek için açılan kanala pamuk aracılığıyla uygulanabilir. Öjenol, besin endüstrisinde yiyeceklere koku ve tat vermek, parfümeride ise temizlik malzemelerine ve sabunlara koku vermek amacıyla kullanılmaktadır (Tanker ve Şener, 1977).

Karanfilin antibakteriyel özellikleri, gıda kaynaklı patojenlere (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*) karşı araştırılmış ve test edilen patojenlere karşı olumlu sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (Pandey ve Singh, 2011; Koptaget, 2019). Karanfil yağının, *Streptococcus mutans* (Rodríguez ve diğerleri, 2014) ve oral florada bulunan *C. albicans*’a karşı güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Lee ve Kim, 2019). Ayrıca, karanfil hidrosolünün *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Pseudomonas fluorescens* bakterilerine karşı etkin olduğu bulunmuştur (Oral ve diğerleri, 2008).

Karanfilin antienflamatuar, antimikrobiyal, antibakteriyel, antiviral, anestezik ve analjezik etkileri sebebiyle, oral mukozitte etkinliği araştırılmıştır. Karanfil bazlı bitkisel gargaranın baş ve boyun kanserli 14 hastada radyasyona bağlı oral mukozit üzerindeki

etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; karanfil bazlı bitkisel gargaranın derece 2 ve üzeri mukozit süresini kısalttığı ve ağırlık kaybını azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca karanfil bazlı bitkisel gargaranın, 3. derece mukoziti, tamamlayıcı beslenmeyi, radyoterapi kesintisini azalttığı ve maksimum ağrı skorunu düşürdüğü bildirilmiştir (Kong ve diğerleri, 2016). Radyasyon uygulanan baş boyun kanserli hastalarda, karanfil içeren gargaranın şiddetli oral mukozit gelişimini engellediği ve iyileşme sürecini hızlandırdığı saptanmıştır (Lalla ve diğerleri, 2020).

2.3. Yeşil Çay Bitkisi

Camellia sinensis bitkisinin yapraklarından elde edilen yeşil çay, sudan sonra dünyada en çok tüketilen içecektir (Bhatt ve diğerleri, 2010; Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014). Tüm dünyada özellikle Türkiye’de en fazla içilen ve tüketimi her geçen gün artan bir bitki olarak beş bin yıllık bir geçmişe sahiptir (Aykaç ve diğerleri, 2014). Yeşil çay ağırlıklı olarak Hindistan ve Çin’de yetiştirilmektedir (Bhatt ve diğerleri, 2010). Yeşil çay yapraklarında, %1-4 oranında kafein (tein), %10-25 oranında epikateşin, epigallokateşin, gallokateşin, az miktarda teofilin, theaz enzimi ve uçucu yağ bulunmaktadır. Çayın buruk tadını, kokusunu ve rengini içeriğinde bulunan uçucu yağlar, uyarıcı etkisini ise kafein verir (Aykaç ve diğerleri, 2014).

Yeşil çay ve siyah çay olmak üzere iki çeşit çay bulunur. Çayın tadı ve kimyevi bileşenleri, işlem gördükleri fermantasyon işlemine bağlı olarak değişir. Siyah çay, yeşil olarak toplanan yaprakların oksidasyonu ile elde edilir. Ancak oksidasyon sonucunda yeşil çayda bulunan polifenol maddelerin (kansere oluşumunu engelleyen maddeler) çoğu belli miktarda kaybolur. Bu nedenle yeşil çay, siyah çaya oranla daha kuvvetli polifenoller içerdiğinden daha güçlü bir antioksidandır. Yeşil çay, antioksidan özelliğinin fazla olması nedeniyle siyah çaya göre daha faydalıdır (Aykaç ve diğerleri, 2014).

Yeşil çayın vücut üzerinde birçok yararlı etkisi vardır (Bhatt ve diğerleri, 2010). Bir yeşil çay polifenolu olan Epigallocatechin Gallate (EGCG), güçlü antioksidan, antiapoptotik, antiinflamatuvar ve otoantijen inhibe edici özelliklere sahiptir (Al-Refai ve diğerleri, 2014). Bu özellikleri nedeni ile düzenli içilen yeşil çayın, koroner kalp hastalığı ve tümör gelişimini azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Aykaç ve diğerleri, 2014). Yeşil çayın antioksidan özelliği nedeniyle, günlük 3 fincan (300-

400 mg polifenol) tüketilmesi önerilmektedir. Ancak fazla tüketilen yeşil çayın böbrek, karaciğer rahatsızlıklarına, uykusuzluğa ve folik asit eksikliğine sebep olduğu bildirilmiştir (Aykaç ve diğerleri, 2014).

Yeşil çayın antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik özellikleri dikkate alındığında, oral mukozit için bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüş ve yapılan araştırmalar yeşil çay içeren gargaların oral mukozitte etkili olduğunu bildirilmiştir (Carulli ve diğerleri, 2013; Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Giacomelli ve diğerleri, 2015).

Yeşil çay içeren Baxidil Onco gargaranın, kök hücre nakli uygulanan hastalarda oral mukozit görülme sıklığını, şiddetini ve süresini azalttığı saptanmıştır. Baxidil Onco gargaranın, yeşil çay içeriği nedeniyle antioksidan özellikte olduğu, ROS'un aşırı üretimini ve ülseratif yıkımı nötralize ettiği rapor edilmiştir. Yeşil çay içerikli bu gargaranın, palifermin ve amifostin kadar oral mukoziti önleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (Carulli ve diğerleri 2013). Baş boyun kanserli radyoterapi uygulanan hastalarda, yeşil çay içeren Orasol Plus gargaranın şiddetli oral mukoziti engellediği rapor edilmiştir (Giacomelli ve diğerleri, 2015).

Hayvan modellerinde geliştirilen oral mukozitte, yeşil çayın etkisini inceleyen çalışmalarda; yeşil çayın metotreksatla indüklenen mukozitte epitel kalınlığını arttırdığı, inflamasyonu ve bağ dokusundaki tıkalı kan damarlarının sayısını azalttığı bildirilmiştir. Yeşil çayın antioksidan, antianjiyogenik ve antiapoptotik aktivite etkileri ile metotreksata bağlı oral mukozite karşı koruma sağladığı ve oral mukozayı koruyucu doğal bir ürün olduğu rapor edilmiştir (Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014). Ayrıca, protez stomatiti olan hastalarda yeşil çay ekstresinin, candida türlerine karşı etkinliğini inceleyen çalışma sonucunda; yeşil çay gargarası kullanan hastalarda, lezyon boyutunda küçülme, klinik iyileşme ve candida koloni sayısında önemli azalma olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, yeşil çayın antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi ile oral mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu göstermiştir (Ghorbani ve diğerleri, 2018).

Yeşil çay, hazırlanması kolay ve nispeten ucuz olduğundan, sosyoekonomik düzeye bakılmaksızın toplumun her kesimine ait bireylerin, bu olumlu özelliklerden yararlanabileceği önerilmektedir (Shahbaz ve diğerleri, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma, ratlarda siklofosamid ile indüklenen oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün önleyici etkisini araştırmak amacıyla yapılmış prelinik, invivo deneysel ve analitik bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Ünitesi'nde ve 26.06.2022 - 04.07.2022 tarihleri arasında yapıldı.

3.3. Araştırmanın Örnekleme: Deneysel Hayvanları

Hayvan deneysel çalışmaları ile ilgili literatürde, etik nedenlerle her bir çalışma grubu için kullanılacak deneysel hayvanı sayısının 5 ile 10 arasında sınırlandırılması önerilmektedir (Özsoy ve Yıldırım, 2012). Bu bilgiye uygun olarak çalışmada kullanılan hayvan sayısı her grup için 5 olarak belirlendi.

Araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneysel Yerel Etik Kurulu'nun 26.08.2021 tarih ve 64583101/2021/117 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Ratlar, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi. Araştırmada 200-250 gr ağırlığında 6-8 haftalık 40 adet Wistar albino rat kullanıldı. Şeffaf kafeslerde tutulan ratlara araştırma süresince standart rat yemi ve çeşme suyu ad libitum verildi. Araştırmamızdaki 40 adet rat, 12;12 aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, ısı 22±2 °C ve nemi ise %50-55 olarak ayarlanmış özel odalarda barındırıldı. Adaptasyon süresinin ardından gruplandırılan ratlar rastgele seçimle 8 gruba ayrıldı ve her bir grupta 5 rat olacak şekilde gruplandırıldı.

Araştırmada oluşturulan gruplar şu şekildedir:

Grup 1 (Negatif Kontrol grubu, n=5): Ratlara %0.9 sodyum klorür intraperitoneal (IP) olarak uygulandı. Mukozit oluşumu indüklenmedi. Bu gruba dört gün boyunca %0.9 sodyum klorür ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan dördüncü gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 2 (Pozitif kontrol grubu, n=5): Her bir rata siklofosfamid 300 mg/kg tek doz IP olarak uygulandı (Saleh ve diğerleri, 2019; Al-Refai, 2017). Siklofosfamidin başlandığı günden dördüncü güne kadar %0.9 sodyum klorür ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan dördüncü gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 3 (Karanfil hidrosol grubu, n=5): Her bir rata siklofosfamid 300 mg/kg tek doz IP olarak uygulandı. Siklofosfamidin başlandığı günden dördüncü güne kadar karanfil hidrosolü ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan dördüncü gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 4 (Yeşil çay hidrosol grubu, n=5): Her bir rata siklofosfamid 300 mg/kg tek doz IP olarak uygulandı. Siklofosfamidin uygulandığı günden dördüncü güne kadar yeşil çay hidrosolü ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan dördüncü gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 5 (Negatif Kontrol grubu, n=5): Ratlara %0.9 sodyum klorür IP olarak uygulandı. Mukozit oluşumu indüklenmedi. Bu gruba sekiz gün boyunca %0.9 sodyum klorür ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan sekizinci gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 6 (Pozitif kontrol grubu, n=5): Her bir rata siklofosfamid 300 mg/kg tek doz IP olarak uygulandı. Siklofosfamidin başlandığı günden sekizinci güne kadar %0.9 sodyum klorür ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan sekizinci gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 7 (Karanfil hidrosol grubu, n=5): Her bir rata siklofosfamid 300 mg/kg tek doz IP olarak uygulandı. Siklofosfamidin başlandığı günden sekizinci güne kadar karanfil hidrosolü ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan sekizinci gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

Grup 8 (Yeşil çay hidrosol grubu, n=5): Her bir rata siklofosfamid 300 mg/kg tek doz IP olarak uygulandı. Siklofosfamidin uygulandığı günden sekizinci güne kadar yeşil çay hidrosolü ile 2x1 ağız bakımı yapıldı. Ratlardan sekizinci gün kan ve doku örnekleri alındı ve sakrifiye edildi.

3.4. Veri Toplama Araçları ve Tekniği

Mukozit belirtilerinin kemoterapiyi takiben ortalama 4.-8. günlerde geliştiği ve kemoterapiden sonraki iki hafta içerisinde azaldığı bildirilmiştir (Erden, 2013; Al-Refai, 2017; Göktuna, 2017; Saleh ve diğerleri, 2019). Bu nedenle, mukozit değerlendirmesi için araştırma verileri 4. ve 8. günlerde toplandı.

Araştırma verileri; biyokimyasal parametreler (total antioksidan seviyesi =TAS ve total oksidan seviyesi =TOS) için **kan örneği** ve histopatolojik skorlamalar (erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelde hiperplazi) için **sağ iç yanaktan doku örnekleri** ile toplandı. Grup 1, 2, 3 ve 4'den deneyin dördüncü günü, Grup 5, 6, 7 ve 8'den deneyin sekizinci günü **kan** ve **sağ iç yanaktan doku örnekleri** alındı.

3.5. Araştırmada Kullanılan İlaç ve Hidrosoller

Araştırmada ilaç olarak; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Eczanesi'nden temin edilen *Endoxan 1gr* (içerisinde 1g siklofosfamide eşdeğer 1069.9 mg siklofosfamid monohidrat) kullanıldı.

Araştırmada, ağız bakımı için *karanfil ve yeşil çay hidrosolü* kullanıldı. Hidrosol çiçek suyu, damıtılmış bitki suyu veya aromatik bitki suyu olarak da adlandırılır. Hidrosol bitkilerin farklı bölümlerinin su ve buharla damıtılmasından elde edilir. Genel olarak hidrosoller, yoğunlaştırılmış uçucu yağın suda çözünür yapılarını içerir ve bitkinin hidrofilik bileşenlerinden oluşur. Literatürde, hidrosolün iyi tolere edilen, uygulanabilir, uygun maliyetli, güvenli ve non-invaziv bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Mutluay Yayla ve diğerleri, 2016). Bu nedenle araştırmada oral mukoziti önlemek ve tedavi etmek amacıyla, karanfil ve yeşil çayın hidrosol formunun kullanılması tercih edildi.

Bu çalışmada kullanılan, karanfil ve yeşil çay hidrosolü (Resim 1) Uludağ Agro Tıbbi Aromatik Bitkiler Kozmetik İlaç Gıda Turizm Tic. ve San. Ltd. Şti'den temin edildi. Temin edilen hidrosollerin içerik analizi Bursa Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı tarafından yapıldı (Ek-1).



Resim 1. Karanfil ve yeşil çay hidrosolü

3.6. Araştırmanın Hipotezleri

1. Hipotez

H₀: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil hidrosolünün önleyici etkisi yoktur.

H₁: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil hidrosolünün önleyici etkisi vardır.

2. Hipotez

H₀: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan yeşil çay hidrosolünün önleyici etkisi yoktur.

H₁: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan yeşil çay hidrosolünün önleyici etkisi vardır.

3. Hipotez

H₀: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün önleyici etkileri arasında fark yoktur.

H₁: Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün önleyici etkileri arasında fark vardır.

3.7. Araştırmanın Uygulama Yöntemi

3.7.1. Siklofosfamid Uygulama Öncesi

Deneye başlamadan 10 gün önce ratlar kafeslere alınıp, odanın ısı ve nem (22 ± 2 °C ve nemi ise %50-55) oranı standartize edildi. Ratlara aynı yiyecek (kuru palet yem) ve içme suyu (çeşme suyu) verildi. Deney hayvanlarının stres düzeyini azaltmak, ortama, birbirlerine ve araştırmacıya uyumlarını arttırmak için uygulama öncesi 10 gün ve uygulama sonuna kadar tüm bakımları araştırmacı tarafından yapıldı.

3.7.2. Siklofosfamid Uygulama Süreci

Araştırmada ratlar rastgele deney ve kontrol grubuna ayrıldı. Tüm ratların deney öncesi ağırlıkları Kern marka (Biltek Bilgisayar Teknolojisi San. Tic. A.Ş.) hassas, hareketli tartım özellikli, 8000 gr kapasiteli elektronik tartı ile ölçüldü.

Deney ve pozitif kontrol grubundaki ratlara siklofosfamid literatür bilgisine göre (Saleh ve diğeri, 2019; Al-Refai, 2017) 300 mg/kg tek doz IP uygulanarak oral mukozit indüklendi. Uygulama sırasında dilüe edilen siklofosfamid, ışıktan korunarak bekletilmeden enjekte edildi. Negatif kontrol grubundaki ratlara siklofosfamid yerine %0.9 sodyum klorür IP olarak uygulandı.

3.7.3. Ağız Bakım Uygulaması

Siklofosfamid uygulama günü “0.gün” kabul edildi. Ağız bakımına günde 2x1 (sabah ve akşam) olacak şekilde “0.gün” başlandı ve ratların sakrifiye edileceğı güne (4. ve 8. gün) kadar devam edildi. Negatif ve pozitif kontrol grubunda mukozit bakımı için 2x1 sprej şeklinde %0.9 sodyum klorür kullanıldı. Deney grubunda (Grup 3,4 ve 7,8) mukozit bakımı için Uludağ Agro Tıbbi Aromatik Bitkiler Kozmetik İlaç Gıda Turizm Tic. ve San. Ltd. Şti tarafından üretilen karanfil ve yeşil çay hidrosolü 2x1 sprej şeklinde (Resim 2) ve her defasında ağız içindeki tüm yüzeylere temas etmesini sağlamak için ortalama üç kez sıkıldı.



Resim 2. Ağız bakım uygulaması

3.7.4. Örneklerin Alınması ve Değerlendirilmesi

Deneyin 4. ve 8. günlerin sonunda, örnekler alınmadan önce ratların ağırlığı tekrar ölçüldü ve kaydedildi. Serum TAS ve TOS düzeylerini ölçmek için anestezi altında ratların kalbinden kan örneği (ortalama 1 ml) alındıktan sonra (Resim 3) santrifüj edildi. Elde edilen serum, eppendorf tüpler içine konularak -20°C 'de saklandı ve değerlendirme için uygun koşullarda laboratuvara gönderildi.

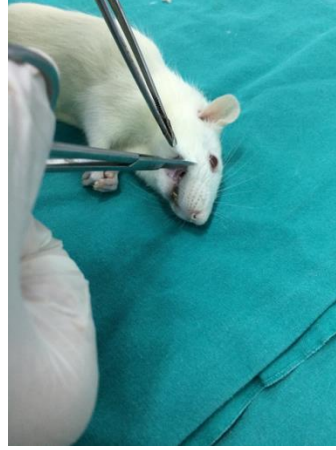


Resim 3. Kan örneklerinin alınması

Laboratuvarda, TAS ve TOS ölçümünde “ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanıldı. Bu yöntem, ABTS (2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun karakteristik renginin antioksidanlar tarafından ağartılmasına dayanmaktadır. Test, %3'ün altında olan mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar

mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir” (Erel, 2004). TOS ölçümünde, “numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyona oksitlemiştir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilmiştir. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks oluşturmuştur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Tahlil, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiştir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{ol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) cinsinden ifade edilmiştir” (Erel, 2005).

Anestezi altında kan örneği alındıktan hemen sonra sakrifiye edilen ratların sağ yanağından doku örnekleri (eksizyon yöntemiyle) alındı (Resim 4). Alınan doku örnekleri, histopatolojik inceleme için formal içerisine konuldu ve uygun koşullarda laboratuvara teslim edildi.



Resim 4. Doku örneklerinin alınması

Alınan doku örnekleri, “laboratuvarda %10’luk nötral formalinde 72 saat tesbit edilmiş ve doku kasetlerine yerleştirildi. Tam otomatik doku takip cihazında rutin takipleri yapıldı (seri alkoller, ksilen ve parafinden geçirilerek parafinde bloklanma). Bu bloklardan mikrotomda 5-6 mikron kalınlığında alınan doku kesitleri hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi ve mikrofotografları çekildi”. İncelenen doku örneklerindeki; erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelde hiperplazi bulguları semikantitatif parametrelerle (Tablo 3) değerlendirildi (Oğuz ve diğerleri, 2023).

Tablo 3. Histopatolojik skorlama

Skor	Erozyon	Fibrozis	İnflamatuvar Hücre İnfiltasyonu	Epitelde Hiperplazi
0	Yok	Yok	Yok (0)	Yok
1	Minimal	Minimal	Minimal (1-5)	Kısmi
2	Orta	Orta	Orta derecede (6-10)	Tam
3	Şiddetli	Şiddetli	Şiddetli (10<)	-

3.7.5. Sakrifizasyon İşlemi

Grup 1, 2, 3 ve 4'te yer alan ratlara deneyin 4. gününde, diğer gruplarda (5, 6, 7 ve 8) yer alan ratlara deneyin 8. gününde yüksek doz eter solunumu ile kalpten kan alındıktan sonra servikal dislokasyon uygulandı.

3.8. Hayvanların Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

Siklofosfamide bağlı ya da anestezi sırasında anestezinin derinleşmesi sonucu hayvanların ölmesi araştırmadan çıkarılma kriterleridir. Ancak herhangi bir rat kaybımız olmadı.

3.9. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. Araştırmaya ait tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve ortalama±standart sapma değerleri ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerleri kullanılarak belirlendi. Nonparametrik testlerin sonuçları medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verildi. Normal dağılım gösteren karşılaştırmalarda One-Way Anova Test, Paired Simple T test, normal dağılım göstermeyen karşılaştırmalarda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi

ile değerlendirmeler yapıldı. İekli karşılaştırmalarda (post hoc) Tamhane testi uygulandı. Yapılan istatistiksel analizlerden elde edilen sonuçlardan $p \leq 0,05$ olan değerler önemli kabul edildi (Cevahir, 2020).

3.10. Araştırmanın Etik Yönu

Araştırmanın yürütülebilmesi için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Denepleri Etik Kurulu'ndan izin (64583101/2021/117) alındı (Ek 2) ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile doktora tezi olarak (11.11.2021-99107) kabul edildi (Ek 3). Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve 06.07.2006 tarih ve 26220 sayılı Hayvan Denepleri Etik Kurullarının Çalışma Usül ve Esaslarına İlişkin Yönetmelik gereği Deney Hayvanları ile Uğraşacak Personelin Eğitimi başlığı altında 15. Madde doğrultusunda araştırmacı Mayıs 2022' de Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi tarafından düzenlenmiş olan Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu'na katılarak Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası aldı (Ek 4). Araştırmanın yürütülmesi esnasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden (HF-22002) maddi destek alındı.

4. BULGULAR

Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün etkisini araştırmak amacıyla prelinik, invivo deneysel olarak yapılmış bu araştırmanın bulguları üç başlık altında sunuldu. Bunlar; 1) Canlı ağırlık, 2) Serum TAS ve TOS değerleri ve 3) Histopatolojik değerlendirmedir.

4.1. Canlı Ağırlık

Deneye başlamadan önce (0. gününde) ve deneyin 4. ve 8. günlerinin sonunda, kan ve doku örnekleri alınmadan önce, ratların ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Gruplardaki ratların deney öncesi ve deneyin son günü ölçülen ağırlık ortalamaları ve ağırlık ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4'te verildi.

Tablo 4. Grupların deney öncesi ve deney sonrası canlı ağırlık (gram) ortalamalarının karşılaştırılması

	Gruplar	Ağırlıklar	$\bar{X} \pm SE$	Ağırlıklar arasındaki fark*
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	Deney öncesi ağırlık	242,6±3,7	t=-0,305
		Deney sonrası ağırlık	243,2±2,9	p=0,775
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	Deney öncesi ağırlık	207,8±2,2	t= 4,092
		Deney sonrası ağırlık	197,4±3,2	p= 0,015
	Grup 3 (Karanfil)	Deney öncesi ağırlık	214,6±8,3	t=-0,568
		Deney sonrası ağırlık	217,6±8,3	p=0,600
	Grup 4 (Yeşil Çay)	Deney öncesi ağırlık	223,0±4,3	t=5,750
		Deney sonrası ağırlık	215,2±4,0	p=0,005
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	Deney öncesi ağırlık	234,8±4,7	t=-0,665
		Deney sonrası ağırlık	237,0±7,4	p=0,542
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	Deney öncesi ağırlık	215,0±8,0	t=6,162
		Deney sonrası ağırlık	184,4±6,2	p=0,004
	Grup 7 (Karanfil)	Deney öncesi ağırlık	216,8±8,8	t=3,434
		Deney sonrası ağırlık	195,2±13,3	p=0,026
	Grup 8 (Yeşil Çay)	Deney öncesi ağırlık	222,0±8,1	t=3,484
		Deney sonrası ağırlık	207,4±12,2	p=0,025

*Paired simple t test, $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Gruplardaki ratların deney öncesi ve deneyin son günü ölçülen ağırlık ortalamaları incelendiğinde; negatif kontrol gruplarındaki ve karanfil dördüncü gün grubundaki ratların ağırlık ortalamalarında deneyin son gününde artış olduğu görüldü. Ancak pozitif kontrol gruplarındaki (Grup 2 için $t=4,092$, $p=0,015$, Grup 6 için $t=6,162$, $p=0,004$), yeşil çay gruplarındaki (Grup 4 için $t=5,750$, $p=0,005$, Grup 8 için $t=3,484$, $p=0,025$) ve karanfil sekizinci gün (Grup 7 için $t=3,434$, $p=0,026$) grubundaki ratların ağırlık ortalamalarının deney öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4).

4.2. Serum TAS ve TOS Değerleri

Deneyin 4. ve 8. günlerin sonunda ratlardan anestezi altında kalpten kan örnekleri alındı ve serum TAS ve TOS parametreleri değerlendirildi. Dördüncü ve sekizinci gün grupların TAS ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 5’de sunuldu.

Tablo 5. Dördüncü ve sekizinci gün grupların TAS ortalamalarının karşılaştırılması

Gruplar		TAS Değeri $\bar{X} \pm SE$		
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	1,80±0,08		
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	1,04±0,29	F*=3,180	
	Grup 3 (Karanfil)	1,63±0,18	p= 0,053	
	Grup 4 (Yeşil Çay)	1,63±0,09		
Gruplar		TAS Değeri $\bar{X} \pm SE$		Anlamlı Fark†
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	1,91±0,04	F*=4,800	Grup 5-Grup 6
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	1,45±0,05	p=0,014	
	Grup 7 (Karanfil)	1,73±0,11	partial $\eta^2=0,374$	
	Grup 8 (Yeşil Çay)	1,59±0,11		

*One-Way Anova Test, $p \leq 0,05$ anlamlı, †Tamhane Test, Bonferroni düzeltmesi sonrasında $p < 0,008$ anlamlı

Dördüncü gün TAS ortalama değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, en yüksek TAS ortalamasının negatif kontrol grubunda, en düşük TAS ortalamasının pozitif kontrol grubunda olduğu, karanfil ve yeşil çay hidrosolü uygulanan grupların TAS ortalamalarının benzer olduğu görüldü (Tablo 5).

Sekizinci gün TAS ortalama değerinin en yüksek negatif kontrol grubunda, sonrasında sırasıyla karanfil ve yeşil çay hidrosol grubunda, en düşük ise pozitif kontrol grubunda olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($F=4,809$, $p=0,014$) saptandı. Tespit edilen bu

farkın, büyük bir etkiye (Eta kare (η^2)=0,37) sahip olduğu ve toplam varyansın %37'sini bağımsız değişken tarafından açıklandığını gösterdi. Farkın hangi gruplar arasında olduğu post hoc analizi ile değerlendirildi. Farkın negatif kontrol grubu ile pozitif kontrol grubu arasında ($p=0,002$) olduğu saptandı (Tablo 5).

Dördüncü ve sekizinci gün grupların TOS değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6. Dördüncü ve sekizinci gün grupların TOS değerlerinin karşılaştırılması

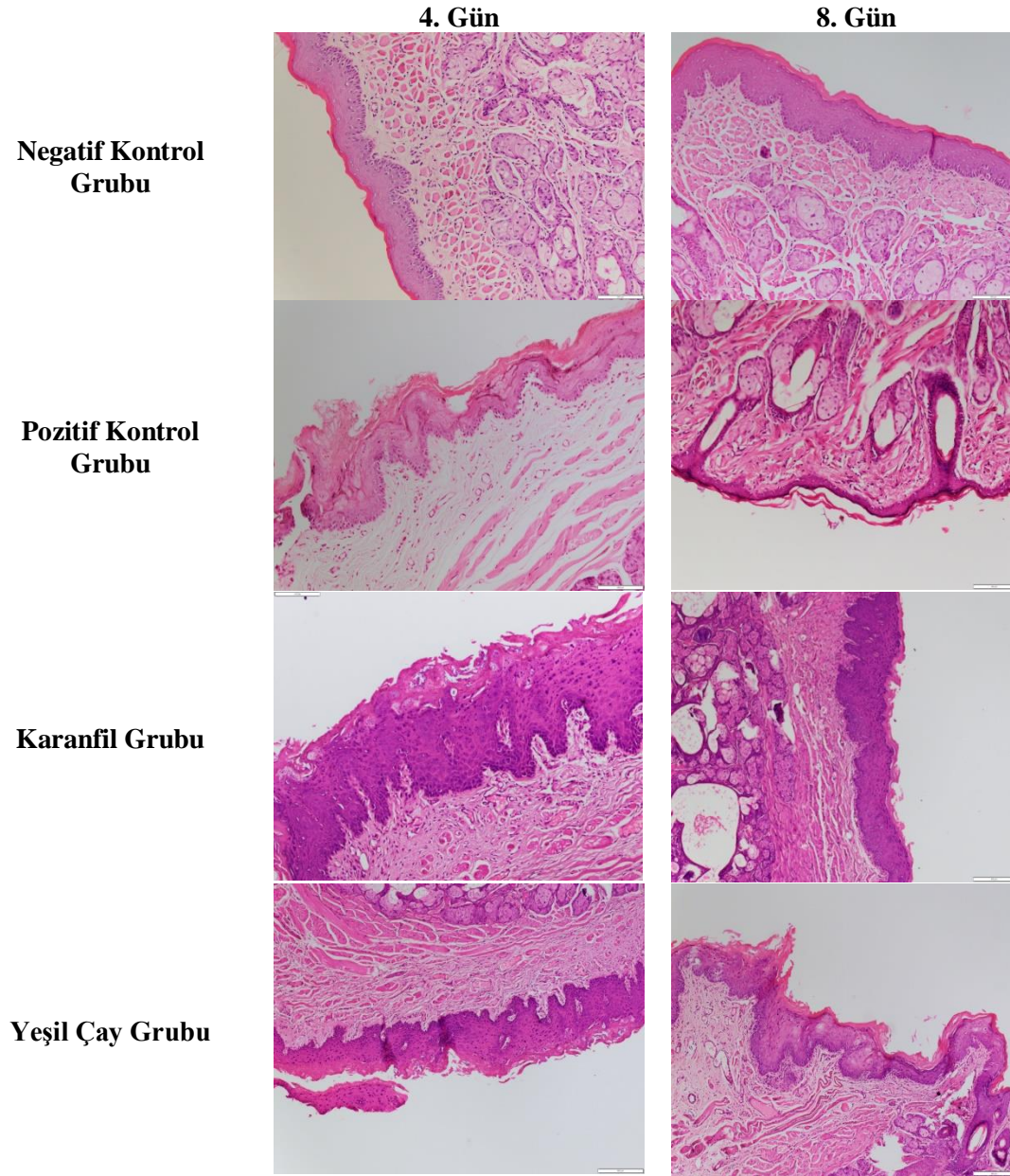
	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	10,53 (9,04-11,94)	5,80	5,263	0,154
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	12,18 (10,60-25,55)	12,40		
	Grup 3 (Karanfil)	11,87 (10,87-13,74)	13,80		
	Grup 4 (Yeşil Çay)	10,90 (10,57-12,46)	10,00		
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	10,61 (10,34-11,43)	7,40	2,572	0,463
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	11,33 (10,59-11,71)	11,40		
	Grup 7 (Karanfil)	11,22 (10,94-15,32)	13,20		
	Grup 8 (Yeşil Çay)	10,74 (10,15-13,52)	10,00		

*Kruskal Wallis H testi, $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Dördüncü gün ve sekizinci gün gruplarında en yüksek TOS değerinin sırasıyla pozitif kontrol, karanfil, yeşil çay ve negatif kontrol grubunda olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Tablo 6).

4.3. Histopatolojik Değerlendirme

Deneyin 4. ve 8. günlerin sonunda servikal dislokasyon sonrası ratların sağ iç yanağından doku örnekleri eksizyonla alındı ve hematoksilin-eozin ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı (Resim 5). Doku örneklerinde; *erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelde hiperplazi* bulguları değerlendirildi.



Resim 5. Hematoksilen-Eozin doku boyaması

Erozyon Derecelerinin Karşılaştırılması; dördüncü ve sekizinci gün grupların erozyon derecelerinin karşılaştırılması Tablo 7’de verildi.

Tablo 7. Dördüncü ve sekizinci gün grupların erozyon derecelerinin karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank		Anlamlı Fark [†]
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-0)	4,00	Kw*=12,493 p=0,006 partial $\eta^2=0,38$	Grup 1-Grup 2
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	1,00 (1-2)	15,60		Grup 1-Grup 3
	Grup 3 (Karanfil)	1,00 (0-1)	11,20		Grup 1-Grup 4
	Grup 4 (Yeşil Çay)	1,00 (0-1)	11,20		
	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank		Anlamlı Fark [†]
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-0)	4,60	Kw*=13,737 p=0,003 partial $\eta^2=0,69$	Grup 5-Grup 6
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	2,00 (1-3)	17,00		Grup 6-Grup 7
	Grup 7 (Karanfil)	1,00 (0-1)	9,40		Grup 6-Grup 8
	Grup 8 (Yeşil Çay)	1,00 (1-1)	11,00		Grup 5-Grup 8

*Kruskal-Wallis testi, $p \leq 0,05$ anlamlı, [†]Mann Whitney U testi

Dördüncü gün örnekleri erozyon açısından incelendiğinde; negatif kontrol grubunda erozyon gelişmedi ve mukoza normal görünümde idi. Karanfil ve yeşil çay hidrosol grubunda (5 örneğin dördünde) minimal erozyon gelişti. Orta dereceli erozyon ise pozitif kontrol grubunda görüldü. Dördüncü gün grupları erozyon derecesi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu (Kw=12,493, $p=0,006$), bu farkın negatif kontrol grubu ile diğer gruplar arasında olduğu ($p < 0,005$) saptandı (Tablo 7).

Deneyin sekizinci gününde negatif kontrol grubunda erozyon görülmedi. Karanfil hidrosol grubunda 4 örnekte ve yeşil çay hidrosol grubunun tamamında *minimal erozyon* saptandı. Diğer yandan pozitif kontrol grubunda hem *orta dereceli* (üç örnek) hemde *şiddetli* (bir örnek) *erozyon* gelişti (Tablo 7).

Sekizinci gün gruplarındaki örnekler erozyon derecesi bakımından karşılaştırıldığında, pozitif kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (Kw=13,737, $p=0,003$) olduğu saptandı. %0.9 sodyum klorür uygulanan siklofosamid grubunda anlamlı derece şiddetli erozyon gelişti. Ayrıca negatif kontrol grubu ile pozitif kontrol ve yeşil çay grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,005$) bulundu. Karanfil hidrosol grubunda gelişen minimal erozyon ile erozyon olmayan negatif kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 7).

Fibrozis Derecelerinin Karşılaştırılması; dördüncü ve sekizinci gün grupların fibrozis derecelerinin karşılaştırılması Tablo 8’de sunuldu.

Tablo 8. Dördüncü ve sekizinci gün grupların fibrozis derecelerinin karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-0)	10,00	3,000	0,392
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	0,00 (0-0)	10,00		
	Grup 3 (Karanfil)	0,00 (0-0)	10,00		
	Grup 4 (Yeşil Çay)	0,00 (0-1)	12,00		
	Gruplar	Ort. (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-0)	6,50	6,333	0,096
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	1,00 (0-1)	14,50		
	Grup 7 (Karanfil)	0,00 (0-1)	10,50		
	Grup 8 (Yeşil Çay)	0,00 (0-1)	10,50		

*Kruskal-Wallis testi, $p \leq 0,05$ anlamlı

Dördüncü gün gruplarında yalnızca yeşil çay grubunda bir örnekte minimal derecede fibrozis görülmüşken, diğer gruplarda fibrozis görülmedi. Ancak sekizinci gün gruplarında, negatif kontrol grubu hariç, diğer üç grupta minimal düzeyde fibrozis gelişti. Dördüncü ve sekizinci gün grupları fibrozis dereceleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonunun Karşılaştırılması; dördüncü ve sekizinci gün grupların inflammatuar hücre infiltrasyon derecelerinin karşılaştırılması Tablo 9’da verildi.

Tablo 9. Dördüncü ve sekizinci gün grupların inflammatuar hücre infiltrasyon derecelerinin karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-0)	7,00	5,637	0,131
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	1,00 (0-1)	13,00		
	Grup 3 (Karanfil)	1,00 (0-1)	13,00		
	Grup 4 (Yeşil Çay)	0,00 (0-1)	9,00		
	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-1)	7,50	6,840	0,077
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	1,00 (1-1)	15,50		
	Grup 7 (Karanfil)	0,00 (0-1)	9,50		
	Grup 8 (Yeşil Çay)	0,00 (0-1)	9,50		

*Kruskal-Wallis testi, $p \leq 0,05$ anlamlı

Dördüncü gün grupları inflammatuar hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde; yalnızca negatif kontrol grubunda inflammatuar hücre infiltrasyonu görülmedi. Diğer üç grupta minimal düzeyde inflammatuar hücre infiltrasyonu saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 9).

Sekizinci gün gruplarının örneklerinde, minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülme sayısı en fazla pozitif kontrol grubunda (5 örnekte), sonrasında karanfil (2 örnekte) ve yeşil çay (2 örnekte) grubunda ve en az ise negatif kontrol grubunda (1 örnekte) saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 9).

Epitelde Hiperplazi Derecelerinin Karşılaştırılması; dördüncü ve sekizinci gün gruplarında epitelde hiperplazi derecelerinin karşılaştırılması Tablo 10’da sunuldu.

Tablo 10. Dördüncü ve sekizinci gün grupların epitelde hiperplazi derecelerinin karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
4. Gün Grupları	Grup 1 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-0)	9,00	4,098	0,251
	Grup 2 (Pozitif Kontrol)	0,00 (0-1)	11,00		
	Grup 3 (Karanfil)	0,00 (0-1)	13,00		
	Grup 4 (Yeşil Çay)	0,00 (0-0)	9,00		
	Gruplar	Ortanca (min-max)	Mean Rank	Kw*	p
8. Gün Grupları	Grup 5 (Negatif Kontrol)	0,00 (0-2)	10,00	3,818	0,282
	Grup 6 (Pozitif Kontrol)	0,00 (0-1)	11,30		
	Grup 7 (Karanfil)	0,00 (0-0)	7,50		
	Grup 8 (Yeşil Çay)	1,00 (0-1)	13,20		

*Kruskal-Wallis testi, $p \leq 0,05$ anlamlı

Dördüncü gün grupları epitelde hiperplazi açısından incelendiğinde, negatif kontrol grubunda ve yeşil çay grubunda epitelde hiperplazi görülmezken, pozitif kontrol grubunda bir örnekte, karanfil grubunda üç örnekte kısmi derecede epitelde hiperplazi görüldü (Tablo 10).

Sekizinci gün gruplarında; negatif kontrol grubunda bir örnekte tam derecede, pozitif kontrol grubunda iki örnekte kısmi derece epitelde hiperplazi saptandı. Karanfil hidrosol grubunda epitelde hiperplazi görülmezken, yeşil çay grubunda tüm örneklerde kısmi derecede epitel hiperplazi görüldü (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün etkisini araştırmak amacıyla prelinik, invivo deneysel olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın bulguları literatür desteği ile üç başlık altında tartışılmıştır.

5.1. Canlı Ağırlık

Kemoterapi ile oluşturulan oral mukozit modelinde yapılan çalışmalarda (Woo ve diğerleri, 2000; Gümüş, 2010; Kaynar, 2010; Alakaya, 2013; Almeida ve diğerleri, 2014; Al-Refai ve diğerleri, 2014; Al-Refai, 2017; Shahbaz ve diğerleri, 2017; Saleh ve diğerleri, 2019; Coşkun, 2020; Bozkan, 2021; Oğuz ve diğerleri, 2023) ratlarda deney öncesi ve sonrası ağırlık değişimini karşılaştıran bir veriye rastlanmadı. Bu nedenle bulgular insan çalışmalarının sonuçları ile tartışıldı. Negatif kontrol gruplarında son ölçüm ağırlık ortalamalarında beklendiği gibi artış saptandı. Benzer şekilde karanfil dördüncü gün grubundaki ratların son ölçülen ağırlık ortalamalarında artış bulundu (Tablo 4). Bu sonuç, karafilin aneljezik etkisi ile açılanabilir (Tanker ve Şener, 1977; Magalhães ve diğerleri, 2010; Hepokur, 2018; Danthu ve diğerleri, 2020). Karanfilin ana bileşeni olan öjenol analjezik etkisi nedeniyle ağrıyı gidermek için kullanılmaktadır (Tanker ve Şener, 1977). Oral mukozitte karanfil bazlı bitkisel gargaranın etkinliğini araştıran çalışma sonucunda; radyasyon alan hastalarda karanfil bazlı bitkisel gargaranın maksimum ağrı skorunu, beslenme desteğini, kilo kaybını azalttığı ve mukozit başlangıcını ertelediği saptanmıştır (Kong ve diğerleri, 2016).

Literatürde, kemoterapik ajan olarak kullanılan siklofosfamid tedavisi nedeniyle gelişen oral mukozitin; ağrı, enfeksiyon ve beslenme yetersizlikleri ile hastalarda kilo kaybına yol açtığı bildirilmektedir (Bell ve Kasi, 2022). Literatürle benzer şekilde, siklofosfamid uyguladığımız “pozitif kontrol gruplarında”, “yeşil çay gruplarında” ve “karanfil (Grup 7) grubunda” ki ratların ilk ölçüme göre ağırlık ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede *azalma* olduğu saptandı. Sekizinci gün karanfil hidrosol grubunda ağırlık kaybının 4. gün karanfil hidrosol grubuna kıyasla fazla olması; oral mukoza hasarı arttığından karafilin aneljezik etkisinin yetersiz kalmış olabileceğini düşündürdü (Tablo 4).

5.2. Serum TAS ve TOS Değerleri

Vücuttaki metabolik ve fizyolojik süreçlerde gelişen oksidatif reaksiyonlar sonucunda zararlı reaktif oksijen türleri (oksidanlar) meydana gelebilir. Artan bu oksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılabilir. Farklı antioksidanların serum (plazma) konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak bu ölçümler yoğun emek, zaman, maliyet ve karmaşık teknikler gerektirdiği için bir numunenin toplam antioksidan seviyesi (TAS) ölçülmektedir (Erel, 2004).

Bu çalışmada; dördüncü gün TAS ortalama değerinin; en yüksek negatif kontrol grubunda, en düşük pozitif kontrol grubunda olduğu, karanfil ve yeşil çay gruplarında benzer ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Sekizinci günde pozitif kontrol grubunda TAS ortalama değerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (Tablo 5). Literatürde, siklofosfamidin hücrelerde geri dönüşümsüz DNA iplikçik kırılmaları ile oral mukozada ROS üretimini arttırdığı bildirilmektedir (Sonis ve diğerleri, 2004). Siklofosfomid gruplarında TAS ortalamasının düşük olması bu literatür bilgisi ile desteklenmektedir.

TAS ortalama değeri; karanfil ve yeşil çay uygulanan gruplarda, pozitif kontrol gruplarına kıyasla daha yüksekti. Literatürde, kök hücre nakli uygulanan hastalarında, yeşil çay içeren gargaranın antioksidan özellikte olduğu, ROS'un aşırı üretimini ve oral mukozitte ülseratif yıkımı nötralize ettiği bildirilmiştir (Carulli ve diğerleri, 2013; Baharvand ve diğerleri, 2017).

Oral mukozit oluşumunda kemoterapi veya radyoterapinin nedeniyle artan oksidatif stres kanda oksidanların artmasına neden olur (Kaynar, 2010). Farklı oksidan türlerinin serum (plazma) konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından, bir numunenin toplam oksidan durumu (TOS) ölçülmektedir (Erel, 2005). Dördüncü ve sekizinci gün gruplarında, beklendiği gibi en yüksek TOS değeri pozitif kontrol gruplarında, en düşük TOS değeri ise negatif kontrol gruplarında ölçüldü. Karanfil ve yeşil çayın 8. gün gruplarındaki TOS değerlerinin, 4. gün değerlerine kıyasla göreceli daha az olduğu saptandı (Tablo 6).

Araştırmamızda da lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün, serum TAS ve TOS değerlerindeki etkisinin, ratların uygulama esnasında hidrosolleri yutması ya da

dil altı emiliminden kaynaklanabileceğini düşündürdü. Bu bulgular, sekonder gelişen olumlu bir sonuç olarak kabul edildi.

5.3. Histopatolojik Değerlendirme

Bu çalışmada, karanfil ve yeşil çay hidrosolünün dördüncü ve sekizinci gün **doku örneklerinde**; *erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelde hiperplazi* bulgularına etkisi değerlendirildi.

Erozyon derecelerinin karşılaştırıldığı dördüncü ve sekizinci gün sonuçlarında;

Negatif kontrol gruplarında erozyon gelişmesi ve mukozanın normal görünümde olması beklenen bir durumdur.

Oral mukozit gelişiminde, kemoterapi ve artan ROS miktarı hücrelerde apoptozisi uyarır (Sonis, 2004). Göktuna (2017) yaptığı araştırmada, oral mukozit başlangıç gününü 4.16 ± 2.13 gün, bitiş günü 8.72 ± 2.32 gün olarak bildirmiştir. Bu çalışmada pozitif kontrol gruplarında erozyonun şiddetinin giderek artması literatürle uyumludur.

Karanfil ve yeşil çay gruplarındaki örneklerin tamamına yakınında minimal erozyon görülmesi ise olumlu bir sonuç olarak kabul edildi. Bir başka ifadeyle karanfil ve yeşil çay hidrosolünün oral mukozada erozyon şiddetini azalttığı düşünüldü (Tablo 7). Hem karanfilin hem de yeşil çayın oral mukozitte kullanımını sınavan sınırlı sayıda klinik araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda kullanılan karanfil ve yeşil çay, başka bitki ve besin destekleri ile karışım halinde kullanılmıştır (Carulli ve diğerleri, 2013; Giacomelli ve diğerleri, 2015; Kong ve diğerleri, 2016; Lalla ve diğerleri, 2020). Karanfil ve yeşil çayın oral mukozite etkisinin incelendiği çalışmalarda; yeşil çay içeren gargaranın oral mukozit görülme sıklığını ve şiddetini anlamlı düzeyde azalttığı (Carulli ve diğerleri, 2013; Giacomelli ve diğerleri, 2015), karanfil içeren gargaranın mukozit başlangıcını ertelediği ve mukozit süresini kısalttığı bildirilmiştir (Kong ve diğerleri, 2016). Araştırmamız, karanfil ve yeşil çay uygulanan gruplarda, pozitif kontrol gruplarına kıyasla daha az erozyon geliştiği ayrıca sekiz gün karanfil uygulamasının erozyon gelişimini yavaşlattığını gösterdi.

Fibrozis derecelerinin karşılaştırıldığı dördüncü ve sekizinci gün sonuçlarında;

deneyin dördüncü gününde yalnızca yeşil çay grubunda bir örnekte minimal derecede fibrozis görülürken, diğer gruplarda fibrozis görülmedi. Ancak sekizinci gün gruplarında, negatif kontrol grubu hariç, diğer üç grupta (Grup 6'da 4 örnekte, Grup 7'de 2 örnekte, Grup 8'de 2

örnekte) minimal düzeyde fibrozis saptandı (Tablo 8). Literatürde, kemoterapi uygulamasını takiben oral mukozitin ilerleyen fazlarında (haberci sinyallerin düzenlenmesi, sinyal artışı) **artan proinflamatuvar sitokinlerin**; seramid ve kaspaz yolları (NF- κ B'nin aracılık ettiği transkripsiyon yolu dahil olmak üzere bir dizi yolu) aktive ettiği, bu yolların aktive olmasının ise proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 ve IL-6) daha fazla üretilmesine ve epitelde, endotel hücrelerinde, bağ dokusunda apoptozis gelişmesine yol açtığı bildirilmektedir. Ayrıca fibronektin parçalanması da mukozitin bu fazı sırasında ortaya çıktığına dikkat çekilmektedir (Sonis ve diğerleri, 2004). Bu çalışmada, dördüncü günde bir örnekte fibrozis görülürken, sekizinci günde siklofosamid uygulanan gruplarda (Grup 6, Grup 7, Grup 8) fibrozis görülmesindeki artış literatür bilgisi ile uyumludur. Sekizinci günde pozitif kontrol grubuna kıyasla, karanfil ve yeşil çay grubunda daha az örnekte fibrozis görüldü. Bu sonuç, karanfil ve yeşil çayın antiinflamatuvar etkisi ile sitokin salınımını azaltarak, fibrozis gelişimini azalttığını düşündürmektedir.

İnflamatuvar hücre infiltrasyonunun derecelerinin karşılaştırıldığı dördüncü ve sekizinci gün sonuçlarında; beklendiği gibi negatif kontrol gruplarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmedi. Literatürde, kemoterapi ile aktive edilen transkripsiyon faktörlerinden NF- κ B, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 ve IL-6) üretimine ve makrofajların aktive olmasına neden olduğu bildirilmektedir. Makrofajların aktive olması ise doku hasarının gelişmesine ve daha fazla TNF- α üretimine yol açtığı, bununda inflamasyonu arttırdığı ifade edilmektedir (Sonis ve diğerleri, 2004). Bu çalışmada, pozitif kontrol gruplarında minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonuna daha fazla örnekte rastlandı. Karanfil ve yeşil çay gruplarında inflamatuvar hücre infiltrasyon oranı benzer ve minimal düzeyde bulundu (Tablo 9). Bu sonuç bize karanfil ve yeşil çayın antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. Karanfilin siklooksijenaz-2 ekspresyonunu ve makrofajlarda nükleer faktör-B (NF-B) aktivasyonunu engelleyerek, inflamatuvar sitokin ekspresyonunu önlediği ve antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Magalhães ve diğerleri, 2010). Almeida ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada; metotreksata bağlı gelişen ince bağırsak mukoziti üzerinde yeşil çayın antiinflamatuvar aktivitesinin incelendiği çalışmada, yeşil çayın önemli anti-enflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Albino sıçanların bukkal mukozasında nikotine bağlı inflamatuvar ve epitel değişikliklerinin önlenmesinde yeşil çayın etkililiğini araştıran bir çalışmada, yeşil çayın nikotin kaynaklı hasara karşı inflamatuvar hücre infiltratı önleyici önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (Shahbaz ve diğerleri, 2017).

Epitelde hiperplazi derecelerinin karşılaştırıldığı sekizinci gün sonuçlarında; karanfil grubunda epitelde hiperplazi görülmezken, negatif kontrol grubunda bir örnekte tam, pozitif kontrol grubunda iki örnekte ve yeşil çay grubunda tüm örneklerde kısmi düzeyde epitelde hiperplazi saptandı (Tablo 10). Epitelde hiperplazi oral mukozitin iyileşme fazında görülmesi beklenen bir durumdur. Albino sıçanlarda metotreksat ile indüklenen oral mukozit modelinde yeşil çayın etkisini araştıran çalışma sonucunda, yeşil çay ile tedavi edilen metotreksat grubunda, epitel kalınlığında önemli bir artış olduğu bildirilmiştir. Yeşil çayın antioksidan ve antiapoptotik aktivite etkileri ile oral mukozite karşı koruma sağladığı rapor edilmiştir (Al-Refai ve diğerleri, 2014).

Pozitif kontrol grubunda kullanılan %0.9 sodyum klorür solisyonunun, dördüncü ve sekizinci gün doku örneklerinde oral mukoziti önlemede (*erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerinde*) yeşil çay ve karanfil hidrosolüne göre etkisiz olduğu saptandı.

Bu sonuçlar ile birlikte araştırmanın;

1. hipotezinde yer alan H_0 red edilerek,

- H_1 : Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil hidrosolünün önleyici etkisi vardır,

2. hipotezde yer alan H_0 red edilerek,

- H_1 : Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan yeşil çay hidrosolünün önleyici etkisi vardır,

3. hipotezde yer alan H_1 red edilerek,

- H_0 : Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün önleyici etkileri arasında fark yoktur hipotezleri kabul edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan oral mukozit modelinde lokal olarak uygulanan karanfil ve yeşil çay hidrosolünün etkisini araştırmak amacıyla prelinik, invivo deneysel olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın bulgularından elde edilen sonuç ve öneriler aşağıda verilmiştir.

6.1. Sonuçlar

- “Pozitif kontrol gruplarında”, “yeşil çay gruplarında” ve “karanfil (Grup 7) grubunda”ki ratların ağırlık ortalamalarının ikinci ölçümde *azaldığı*,
- Serum TAS ortalama değerinin en fazla negatif kontrol gruplarında, en az pozitif kontrol gruplarında olduğu, karanfil ve yeşil çay hidrosol gruplarında TAS ortalama değerinin pozitif kontrol gruplarından daha fazla olduğu,
- Serum TOS değerinin sırasıyla pozitif kontrol gruplarında en fazla, karanfil ve yeşil çay hidrosol gruplarında daha az, negatif kontrol gruplarında en az olduğu,
- Karanfil ve yeşil çay hidrosol gruplarında, pozitif kontrol gruplarına kıyasla, daha az erozyon geliştiği,
- Deneyin sekizinci gününde karanfil ve yeşil çay hidrosol grubunda, pozitif kontrol grubundan daha az fibrozis geliştiği,
- Deneyin sekizinci gününde inflamatuvar hücre infiltrasyon sayısının en fazla pozitif kontrol grubunda, en az negatif kontrol grubunda olduğu, karanfil ve yeşil çay hidrosol grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyon sayısının benzer olduğu,
- Deneyin sekizinci gününde epitelde hiperplazi sayısının en fazla yeşil çay hidrosol grubunda ve en az karanfil hidrosol grubunda olduğu, pozitif kontrol grubunda epitelde hiperplazi sayısının negatif kontrol grubundan daha fazla olduğu,
- Pozitif kontrol grubunda kullanılan %0.9 sodyum klorür solisyonunun, dördüncü ve sekizinci gün doku örneklerinde oral mukoziti önlemede (*erozyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerinde*) yeşil çay ve karanfil hidrosolüne göre etkisiz olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

6.2. Öneriler

Bu sonuçlar doğrultusunda;

- Oral mukozitte, karanfil ve yeşil çay hidrosolünün güvenli uygulama dozunun klinik çalışmalarla belirlenmesi,
- Elde ettiğimiz verilerin, oral mukozit gelişme riski yüksek hastalarda yapılacak klinik çalışmalarla doğrulanması,
- Oral mukozitin önlenmesinde, karanfil ve yeşil çay hidrosolünün etkinliği kanıtlanmış uygulamalarla karşılaştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Akşit, H., Bildik, A. (2008), Apoptozis. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 55-63.
- Alakaya, M. (2013). *Glutamin ve Hidroksimetil Butirat Kullanımının Ratlarda Metotreksat Kullanımına Bağlı Gastrointestinal Mukozit Üzerine Etkileri*, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin.
- Albayrak, A. (2019). *Kemoterapi Alan Çocuklarda Karadut Şurubu İle Sakız Çiğneme Uygulamasının Oral Mukozitleri Önleme Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Al-Dasooqi, N., Sonis, S.T., Bowen, J.M., Bateman, E., Blijlevens, N., Gibson, R.J., ... Lalla, R.V. (2013). Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*, 21(7), 2075-2083. doi:10.1007/s00520-013-1810-y.
- Almeida, S.B.D., Monteiro, M.C.S.A., Lima, A.V.P.D., Menezes, D.B.D., Monteiro, S.M.N. (2014). Protective effect of *Camellia sinensis* on methotrexate-induced small intestinal mucositis in mice. *Food and Nutrition Sciences*, 5, 443-448. doi:10.4236/fns.2014.55052.
- Al-Refai, A.S. (2017) Chemoprotective effect of ascorbic acid on cyclophosphamide induced oral toxicity. *Zanco Journal of Medical Sciences*, 21(1), 1540-1551. doi:10.15218/zjms.2017.002.
- Al-Refai, A.S., Ali, A.B.H., Kamal, K.A. (2014). Immunohistochemical Study of the Effect of Green Tea Extract on Methotrexate-Induced Oral Mucositis in Albino Rats. *Journal of Cytology & Histology*, 5(3), 1-7. doi:10.4172/2157-7099.1000227.
- Alrefaie, S. (2017). *Karanfil ve Limon Otu Esansiyel Yağlarının Antioksidan Olarak Keklerin Raf Ömrü Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Aykaç, G., Uzun, M.B., Özçelikay, G. (2014). Sosyal Yönüyle Çay “*Camellia Sinensis*”. *Lokman Hekim Journal*, 4(1), 1-5.
- Babic, A., Murray, J. (2019). Role of Nursing in HSCT. E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger (eds). In: *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and*

Cellular Therapies (ss. 237-243), Switzerland, Springer Nature, doi:10.1007/978-3-030-02278-5.

- Baharvand, M., Jafari, S., Mortazavi, H. (2017). Herbs in Oral Mucositis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3), 5-11. doi:10.7860/JCDR/2017/21703.9467.
- Basile, D., Di Nardo, P., Corvaja, C., Garattini, S.K., Pelizzari, G., Lisanti, C., ... Puglisi, F. (2019). Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers*, 11(6), 857. doi:10.3390/cancers11060857.
- Baysal, E. (2019). *Otolog Kök Hücre Nakli Olan Multiple Myelom Tanılı Hastalarda Oral Mukozitin Önlenmesinde Kriyoterapinin Etkisi*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Baysal, E., Sarı, D. (2016). Hematopoetik kök hücre naklinde oral mukozitin önlemesi, bakımı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: Literatür incelemesi. *Journal of Human Sciences*, 13(3), 5721-5739. doi:10.14687/jhs.v13i3.4036.
- Baysal, E., Sarı, D. (2017). CAM methods of oral mucositis in cancer, *Spatula DD*, 7(1), 1-13. doi:10.5455/spatula.20170813094518.
- Bell, A., Kasi, A. (2022). Oral Mucositis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565848/>.
- Berk, D. (2018). Kemoterapi Alan Kanser Hastalarında Mukozit Yönetimi, *Sağlık ve Toplum*, 28(3), 10-15.
- Bhatt, P.R., Pandya, K.B., Sheth, N.R. (2010). Camellia Sinensis (L): The Medicinal Beverage: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(2), 6-9.
- Bowen, J., Al-Dasooqi, N., Bossi, P., Wardill, H., Van Sebille, Y., Al-Azri, A. (2019). The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer*, 27, 4023-4033. doi:10.1007/s00520-019-04893-z.
- Bozkan, P. (2021). *DeneySEL Olarak Oluşturulan Kemoterapiye Bağlı Oral Mukozit Modelinde Eugenia jambolana ve Morus nigra'nın Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Altınbaş Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

- Braga, F.T.M.M., Santos, A.C.F., Bueno, P.C.P., Silveira, R.C.C.P, Santos, C.B., Bastos, J.K., Carvalho, E.C. (2014). Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. *Cancer Nursing*, 38(4), 322-329. doi:10.1097/NCC.0000000000000194.
- Brizuela, M., Winters, R. (2022). Histology, Oral Mucosa. *In: StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan, PMID: 34283481.
- Buentzel, J., Bauer, C., Buentzel, J. (2020). How to bridge the gap? European medical plants used for treating oral mucositis: on the search for evidence. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 985-1001. doi:10.1007/s00432-020-03124-x.
- Carulli, G., Rocco, M., Panichi, A., Chios, C.F., Ciurli, E., Mannucci, C., ... Petrini, M. (2013). Treatment of Oral Mucositis in Hematologic Patients Undergoing Autologous or Allogeneic Transplantation of Peripheral Blood Stem Cells: A Prospective, Randomized Study With a Mouthwash Containing Camelia Sinensis Leaf Extract. *Hematology Reports*, 5(1), e6. doi:10.4081/hr.2013.e6.
- Cengiz, M., Yeşildağ, Ö., Ayhancı, A. (2018). Siklofosamid Nedenli Hematoksisite Üzerine Karvakrolün Sitoprotektif Etkileri, *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 5(2): 125-130. doi:10.19159/tutad.378717.
- Cevahir, E. (2020). Nicel Değişkenler Arası İlişki. E. Cevahir (Ed.), *SPSS ile Nicel Veri Analizi Rehberi* (1. bs., ss.111-120). İstanbul: Kibele Yayınları.
- Charalambous, M., Raftopoulos, V., Lambrinou, E., Charalambouset, A. (2013). The effectiveness of honey for the management of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review of clinical trials. *European Journal of Integrative Medicine*, 5(3), 217-225. doi:10.1016/j.eujim.2013.01.003.
- Cidon, E.U. (2018). Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chinese Clinical Oncology*, 7(1), 6. doi:10.21037/cco.2017.10.01.
- Coşkun, S. (2020). *Ratlarda İntra-Oral Ülserlerin İyileştirilmesinde Ağız İçi Yara Örtücülerin Etkililiğinin Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara.

- Çakmak, S., Nural, N. (2020). Kemoterapi ve Radyoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit: Bir Gözden Geçirme, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 13(3), 185-194.
- Çıtlak, K., Kapucu, S. (2015). Kemoterapi Alan Hastalarda Görülen Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 70-77.
- Çoban, Ö.E., Patır, B., (2010). Antioksidan Etkili Bazı Bitki ve Baharatların Gıdalarda Kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5(2), 7-19.
- Çubukçu, N.Ü., Çınar, S. (2012). Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Oral Mukozitler Önlenbilir mi? *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(4), 155-163.
- Çullu, M. (2019). *Ameliyat Sonrası Kemoterapi Alan Hastalarda Karadut Şurubu ve Hyalüronik Asitin Oral Mukoziti Önlemedeki Etkileri*. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Danthu, P., Simanjuntak, R., Fawbush, F., Tsy, J.L., Razaşimamonjison, G., Abdillahi, M.M., ... Penot, E. (2020). The clove tree and its products (clove bud, clove oil, eugenol): prosperous today but what of tomorrow's restrictions?. *World*, 161(58,172), 52-915. doi:10.17660/th2020/75.5.5.
- Demir Doğan, M. (2014). *Baş-Boyun Radyoterapisi Alan Hastalarda Karadut Pekmezinin Oral Mukozitleri Önleme Etkisi*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Dos Reis, P.E.D., Ciol, M.A., de Melo, N.S., Figueiredo, P.T.D.S., Leite, A.F., Manzi, N.D.M. (2016). Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 24, 4393-4398. doi:10.1007/s00520-016-3279-y.
- Eilers, J., Harris, D., Henry, K., Johnson, L.A. (2014). Evidence-Based Interventions for Cancer Treatment–Related Mucositis: Putting Evidence Into Practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 18(6), 80-96.
- Elad, S., Cheng, K.K.F., Lalla, R.V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R.M., ... Zur, E. (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 126(19), 4423-4431. doi:10.1002/cncr.33100.

- Erden, Y. (2013). *Kemoterapiye Bağlı Gelişen Oral Mukozitte Oral Beslenmeye Geçiş Süresinde Kriyoterapi ve Klorheksidin Etkinliğinin Karşılaştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry* 37, 277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 38, 1103-1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.
- Ghorbani, A., Sadrzadeh, A., Habibi, E., Dadgar, K., Akbari, J., Moosazadeh, M., ... Vaezi, A. (2018). Efficacy of Camellia sinensis extract against Candida species in patients with denture stomatitis. *Current Medical Mycology*, 4(3), 15. doi:10.18502/cmm.4.3.174.
- Giacomelli, I., Scartoni, D., Fiammetta, M., Baki, M., Zei, G., Muntoni, C., ... Livi, L. (2015). Oral lapacho-based medication: an easy, safe, and feasible support to prevent and/or reduce oral mucositis during radiotherapy for head and neck cancer. *Nutrition and cancer*, 67(8), 1249-1254. doi:10.1080/01635581.2015.1082114.
- Göktuna, G. (2017). *Kemoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit Gelişme Sıklığı ve Risk Faktörlerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Graul-Conroy, A., Hoover-Regan, M., DeSantes, K.B., Sondel, P.M., Callander, N.S., Longo, W.L., Fahl, W.E. (2018). Reduction in oral mucositis severity using a topical vasoconstrictor: A case report of three bone marrow transplant patients. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, 5(5), 1-4. doi:10.15761/ICST.1000293.
- Gümüş, S. (2010). *Ratlarda 5-Florourasil İle Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Kantaron Yağı, Sumak Ekstresi, Lokal Steroid (Triamsinolon Asetonid) ve Klorheksidin'in İyileştirici Etkilerinin Araştırılması ve Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta.
- Harris, D.J., Eilers, J., Harriman, A., Cashavelly, B.J., Maxwell, C. (2008). Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(1), 141-152. doi:10.1188/08.CJON.141-152.
- Hepokur, C. (2018). Investigation of Cytotoxic Effects of Eugenia Caryophyllus (Clove). *Cumhuriyet Dental Journal*, 21(3), 173-177. doi:10.7126/cumudj.444426.

- Hogan, R. (2009). Implementation of an Oral Care Protocol and Its Effects on Oral Mucositis. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 26(3), 125-135. doi:10.1177/1043454209334356.
- İzgü, N. (2017). Kanser Tedavisine Bağlı Gelişen Oral Mukozit Yönetiminde Kanıt Temelli Tamamlayıcı Tedaviler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 14 (4), 304-310. doi:10.5222/HEAD.2017.304.
- Karaboğa, M. (2018). *Ratlarda Deneysel Siklofosfamid Toksikasyonunda Sodyum Selenit'in Karaciğer ve Böbrekte Metalloitiyonin Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Karadakovan, A. (2019). Mukozit. G. Can (Ed), *Onkoloji Hemşireliği içinde*, (415-425), İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Katrancı, N. (2009). *Kemoterapiye Bağlı Gelişen Oral Mukozitin Önlenmesinde Kriyoterapinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Katrancı, N., Ovayolu, N., Ovayolu, O., Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy-A randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, 16, 339-344.
- Kaynar, L. (2010). *Sıçanlarda Metotreksatin Yol Açtığı Mukozit Tablosu ve Oksidatif Stres Üzerine Arı Sütünün Etkisi*. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.
- Kocabaş, I., Çıtak, S., Öktüren Asri, F., Sönmez, S., Kaplan, M. (2008). Depolanmayan ve Depolanmayan Karanfil Çeliklerine Yapıpraktan Uygulanan Fe-Edta Gübrelemesinin Karanfil (*Dianthus Caryophyllus L.*) Bitkisinin Beslenmesi Üzerine Etkisi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23(2), 83-91.
- Kong, M., Hwang, D.S., Yoon, S.W., Kim, J. (2016). The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A single-blind randomized preliminary study. *Oncotargets and Therapy*, 9, 4533-4538.
- Koptaget, E. (2019). *Tarçın Yağının ve Karanfil Yağının Antimikrobiyal Etkinliğinin Mikrobiyolojik Miktar Tayini Yöntemi İle Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.

- Lalla, R.V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D.M., ... Elad, S. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453-1461. doi:10.1002/cncr.28592.
- Lalla, R.V., Solé, S., Becerra, S., Carvajal, C., Bettoli, P., Letelier, H., ... Galván, T. (2020). Efficacy and safety of Dentoxol® in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Supportive Care in Cancer*, 28, 5871-5879. doi:10.1007/s00520-020-05358-4.
- Lee, M.H., Kim, H.J. (2019). Antimicrobial Activity, Cytotoxicity and Bioactive Constituents by GC/MS Analysis of Essential Oils. *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering (IJITEE)*, 8(3C), 455-463.
- Lima, I.C.G.D.S., de Fatima Souto Maior, L., Gueiros, L.A.M., Leão, J.C., Higino, J.S., Carvalho, A.A.T. (2021). Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25, 4115-4124. doi:10.1007/s00784-020-03743-1.
- Magalhães, C.B., Riva, D.R., DePaula, L.J., Brando-Lima, A., Koatz, V.L.G., Leal-Cardoso, J.H., ... Faffe, D.S. (2010). In vivo anti-inflammatory action of eugenol on lipopolysaccharide-induced lung injury. *Journal of Applied Physiology*, 108(4), 845-851. doi:10.1152/jappphysiol.00560.2009.
- Mansourian, A., Amanlou, M., Shirazian, S.H., Jahromi, Z.M, Amirian, A. (2015). The effect of “Curcuma Longa” topical gel on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research*, 13(3), 269-274. doi:10.7508/ijrr.2015.03.011.
- Maria, O.M., Eliopoulos, N., Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers Oncology*, 7, 89. doi:10.3389/fonc.2017.00089.
- Milind, P., Deepa, K. (2011). Clove: A Champion Spice. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(1), 47-54.
- Miranda-Silva, W., Gomes-Silva, W., Zadik, Y., Yarom, N., Al-Azri, A.R., Hong, C.H., ... Elad, S. (2021). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in

- pediatric cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 29, 3539-3562. doi:10.1007/s00520-020-05803-4.
- Mutluay Yayla, E., İzgü, N., Özdemir, L., Aslan Erdem, S., Kartal, M. (2016). Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, 27, 58-64. doi:10.1016/j.ctim.2016.05.010.
- Mutluay Yayla, E. (2017). Mukozite Yönelik Kanıta Dayalı Uygulamalar, *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 14(3), 223-227. doi:10.5222/HEAD.2017.223.
- Negrin, R.S., Toljanic, J.A. (2021). Oral toxicity associated with systemic anticancer therapy. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/oral-tox>.
- Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H., Kristjanson, L.J. (2005). Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *Journal of Clinical Nursing*, 14, 750-753.
- Oğuz, Y., Diker, N., Gülsever, S., Yılmaz Akçay, E. (2023). Oral Mukozanın İnsizyonel Yara İyileşmesinde Hyaluronik Asit Jel Uygulamasının Etkileri: Deneysel Çalışma. *Türkiye Klinikleri Dış Hekimliği Bilimleri Dergisi*, 29(2), 225-33
- Oral, N., Vatansever, L., Güven, A., Gülmez, M. (2008). Antibacterial Activity of Some Turkish Plant Hydrosols. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 205-209.
- Oronsky, B., Goyal, S., Kim, M.M., Cabrales, P., Lybeck, M., Caroen, S., ... Oronsky, A. (2018). A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis, *Translational Oncology*, 11(3), 771-778. doi:10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- Özsoy, S., Yıldırım J.G. (2012). Hemşirelikte Hayvan Araştırmaları. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 1, 56-69.
- Pandey, A., Singh, P. (2011). Antibacterial activity of *Syzygium aromaticum* (clove) with metal ion effect against food borne pathogens. *Asian Journal of Plant Science and Research*, 1(2), 69-80.
- Razmara, F., Khayamzadeh, M. (2019). An Investigation into the Prevalence and Treatment of Oral Mucositis After Cancer Treatment. *International Journal of Cancer Management*, 12(11), e88405. doi:10.5812/ijcm.88405.


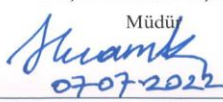

- Rodríguez, O., Sánchez, R., Verde, M., Núñez, M., Ríos, R. Chávez, A. (2014). Obtaining the essential oil of *Syzygium aromaticum*, identification of eugenol and its effect on *Streptococcus mutans*. *Journal of Oral Research*, 3(4), 218-224.
- Ruggiero, T., Bezzi, M., Camisassa, D., Giaccone, L., Casula, L., Pol, R., Carossa, S. (2022). Prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation with sodium hyaluronate and collagen precursors. *Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy*, 13(3), 54-58. doi: 10.15406/jdhodt.2022.13.00572.
- Saleh, A.O., Khleel, A.K., Almahana, J. (2019). Simulation Assessment of the Protective Role of Vitamin C and E against Cytotoxic Effects of Cyclophosphamide in Rats Tongue Mucosa: Histological and Immunohistochemical Study. *Journal of Physics: Conference Series*, 1279(1), 012014. doi:10.1088/1742-6596/1279/1/012014.
- Santosa, D., Pangarsa, E.A., Setiawan, B., Naibaho, R.M., Rizky, D., Dharmana, E., Suharti, C. (2021). Establishing the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) in a developing country; the journey of HSCT in Semarang, Indonesia. *Bone Marrow Transplantation*, 56(1), 270-273. doi:10.1038/s41409-020-0973-7.
- Sarıca, A., (2020). *Kemoterapi alan çocuklarda görülen oral mukozitlerde düşük seviyeli lazer tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van.
- Shahbaz, M., Zaheer, N., Sagheer, A., Arshad, A.I., Zaheer, U., Alam, M.K. (2017). Role of Green Tea Extract (*Camellia sinensis*) in Prevention of Nicotine-Induced Inflammatory and Epithelial Changes in Buccal Mucosa of Albino Rats. *International Medical Journal*, 24(2), 230-233.
- Shimamura, Y., Takeuchi, I., Terada, H., Makino, K.A. (2018). Mouse Model for Oral Mucositis Induced by Cancer Chemotherapy. *Anticancer Research*, 38, 307-312. doi:10.21873/anticancer.12223.
- Sonis, S.T. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 277-284.
- Sonis, S.T. (2009). Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral oncology*, 45(12), 1015-1020. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.08.006.
- Sonis, S.T., Elting, L.S., Keefe, D., Peterson, D.E., Schubert, M., HauerJensen, M., ... Rubenstein, E.B. (2004). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer:*

Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 100(S9), 1995-2025. doi:10.1002/cncr.20162.

- Tanker, M., Şener, B. (1977). Ojenol Kaynağı Olarak *Orthurus Heterocarpus* (Boiss.) Juz. Bitkisinden Yararlanılması. *Ankara Ecz. Fak, Mec.*, 7(2), 120.
- Trevenzoli, D.A.M., Cock, N.R.O.S., De Souza, L.N.G., Vaz, S.L.D.A., Leite, M.F., De Barros, L.A.P., Pereira, T.C.R. (2018). Green Tea: a Potential Radioprotective Agent for the Oral Mucosa. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 126(3), 175-176.
- Vagliano, L., Feraut, C., Gobetto, G., Trunfio, A., Errico, A., Campani, V., ... Dimonte, V. (2011). Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT-results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplantation*, 46, 727-732. doi:10.1038/bmt.2010.184.
- WEB_1. Oral Mucosa (and underlying tissues) <https://pocketdentistry.com/9-oral-mucosa/> adresinden erişildi.
- Woo, P.C.Y., Ng, W.F., Leung, H.C.H., Tsoi, H.W., Yuen, K.Y. (2000). Clarithromycin Attenuates Cyclophosphamide-Induced Mucositis In Mice. *Pharmacological Research*, 41(5), 527-532. doi:10.1006/rphrs.1999.0613.
- Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S.B., Gobbo, M., ... Elad, S. (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer*, 28, 2457-2472. doi:10.1007/s00520-019-05256-4.
- Yıldırım, D., Baykal, D., Can, G. (2018). Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanan Hastalarda Oral Mukozite Yönelik Çalışmaların Gözden Geçirilmesi. *Hemsirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 15(1), 51-56. doi: 10.5222/HEAD.2018.051.
- Yigitaslan, S., Ozkaraman, A., Acikgoz, A., Balci Alparslan, G., Toprak, C., Goger, F., Sahin, E. (2020). Therapeutic Potential of *Morus Nigra* on 5-Fluorouracil-Induced Gastrointestinal Mucositis in Rats. *Osmangazi Journal of Medicine*, 42(4), 363-372. doi: 10.20515/otd.549371.

EKLER

Ek 1. Bursa Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolü Test/Analiz Raporu

	MERKEZİ ARAŞTIRMA LABORATUVARI TEST/ANALİZ RAPORU		
	Mimar Sinan Mahallesi, Mimar Sinan Bulvarı, Eflak Caddesi No:177 16310 Yıldırım/BURSA Tel: (0224) 300 37 35, E-Posta: merlab@btu.edu.tr Web: merlab.btu.edu.tr		
	(BTÜ-MERLAB-F-08/Rev.04)	2206050 07.22	
Müşterinin Bilgileri			
Talep Eden Firma / Kurum / Şahıs	ULUDAĞ AGRO TIBBİ AROMATİK BİTKİLER KOZMETİK İLAÇ GIDA TURİZM TİC. VE SAN. LTD. ŞTİ.		
Firma Yetkilisi	Süleyman İŞÇİ		
İletişim Bilgileri	Dikkaldırım Mah. 5. Huzur Sok. 16/A Osmangazi/BURSA		
Numune Tanımı			
"Karanfil Hidrosolü" ve "Yeşilçay Hidrosolü" kodlu sıvı numuneler			
Test/Analiz Konusu			
GC-MS Kalitatif Analiz			
Numune Kabul Tarihi/ Geliş Şekli:	27.06.2022 Kargo	Test(ler)in Yapıldığı Tarih Aralığı:	06.07.2022
Rapor Sayfa Sayısı:	2	Nüsha Sayısı:	2
<i>Bu rapor bir bütün halinde verildiğinden, rapordan bölümler halinde alıntı yapılamaz. BTÜ-MERLAB'ın yazılı izni olmadan kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz. Test Sonuçları deneyi yapılan numuneye aittir. İmzasız raporlar geçersizdir. T Kodlu deneyler TS EN ISO/IEC 17025:2017 Standardı kapsamında Akredite testleri ifade etmektedir. Rapor No-R ifadesi ilgili raporun revize edildiğini ifade etmektedir.</i>			
BTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı Merkez Müdürü			
Doç. Dr. Nazlı AKÇAMLI Müdür  07.07.2022			
			

TEST SONUÇLARI

Numune Adı	Test/Analiz	Standart	Sonuç
Karanfil Hidrosölü	Kalitatif Analiz	Kurum İçi	Tablo 1
Yeşilçay Hidrososölü	Kalitatif Analiz	Kurum İçi	Tablo 2

HS-GC-MS ANALİZİ TEST KOŞULLARI

GC: Agilent / 7890B

Kolon Tipi: HP-5MS UI

Enjeksiyon Sıcaklığı: 150 °C

Enjeksiyon Türü: Headspace

Headspace Ünitesi: Agilent / 7694E

Headspace Programı:

- Vial sıcaklığı: 80 °C
- Loop sıcaklığı: 90 °C
- Tr. Line Sıcaklığı: 100 °C
- Vial Bekleme süresi: 30 dk
- Enjeksiyon süresi: 2 dk


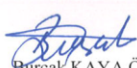
GC Fırın Sıcaklık Programı:

- 50°C – başlangıç, 5 dk bekleme
- 60°C'dan 250 °C'ye 5°C/dk
- 250 °C'de 15 dk bekleme

Detektör: MS: Agilent / 5977B

Kütüphane: NIST\W9N11

- Numuneye ait bileşen yüzdesi kromatogramdaki tüm piklerin alan integrasyon analizi ile tespit edildiğinden sonuçlar yaklaşık değer olup gerçek kantitatif bir sonuç değildir.



Testi Yapan	Kontrol Eden
 Olcay SEVERGÜN Öğr. Gör.	 Burçak KAYA ÖZSEL Dr. Öğr. Üyesi

Tablo 1. “Karanfil Hidrosolü” kodlu numunenin kütüphane eşleşmesi sonuçları

Alınma Zamanı (dk)	Bileşen Adı	Eşleşme	Bağıl Yüzde Bileşen (%)
12.1	1,8-Cineole	99	0.17
22.0	Eugenol	98	88.92
23.6	Caryophyllene	99	7.94
24.5	α -Humulene	99	1.64
25.8	2,4-Di-Tert-Butyl-phenol,	95	0.12
26.2	Trans-Calamenene	87	0.2
26.9	Dimethyl (2'-Methyl-2'-Propen-1'-Yl)Phosphonate	49	0.12
27.6	1,Z-5,E-7-Dodecatriene	70	0.09
27.7	Aromadendrene	92	0.82

Tablo 2. “Yeşilçay Hidrosolü” kodlu numunenin kütüphane eşleşmesi sonuçları

Alınma Zamanı (dk)	Bileşen Adı	Eşleşme	Bağıl Yüzde Bileşen (%)
2.0	Isobutanol	76	1.00
2.2	Ethanoic Acid	86	2.76
2.4	Cyclopentanol	37	1.37
3.0	Isopentanol	72	1.00
3.1	2-Methyl-1-Butanol	86	2.07
12.1	1,8-Cineole	97	2.11
14.4	Vetiverol	74	1.83
16.1	5-Methyl-2-(1-Methylethyl)-(2s-Trans) Cyclohexanone,	98	10.06
16.4	L-Menthone	95	5.79
16.7	3-P-Menthanol	91	43.37
22.0	Eugenol	98	19.41
29.3	γ -Muurolene	86	3.10
29.9	Bisabolone Oxide	83	6.14

Testi Yapan	Kontrol Eden
 Olcay SEVERGÜN Öğr. Gör.	 Burçak KAYA ÖZSEL Dr. Öğr. Üyesi

Ek 2. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul İzni



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydm, 26/08/2021

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2021/117
Proje Başlığı : Ratlarda Siklofosamid ile Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolünün İyileştirici Etkilerinin Araştırılması.
ProjeYürütücüsü : Sakine BOYRAZ
Proje Ekibi : Serap GÖKÇE ESKİN, Emine TARLABLEN KARAYTUĞ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.


Prof. Dr. Murat SARILIRLER
Başkan


Prof. Dr. M. Dinçer BİL.GİL
Başkan Yardımcısı


Prof. Dr. Turhan DÖST
Üye



Prof. Dr. Aşıl SÖNMEZ
Üye

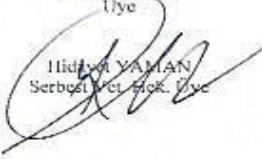

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık iznili)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

(Yıllık iznili)
Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye


T.C.
Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOC
Üye


Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.
Üye


Hidriye YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye


Öğr.Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER
ÖRYAŞIL Sor. Vet. Hek.
Üye

(Toplantıya katılmadı)
Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

(Toplantıya katılmadı)
Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

Ek 3. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ENSTİTÜ YÖNETİM KURULUNUN 17/11/2021 TARİH ve 39 SAYILI
OTURUMUNDA ALINAN VI NOLU KARAR SURETİ AŞAĞIDA ÇIKARILMIŞTIR**

KARAR VI

İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığının; Doktora Programı Öğrencisi Emine TARLABELEN KARAYTUĞ'un tez önerisi ve haftalık ders programı hakkındaki 11.11.2021 tarih ve 99107 sayılı yazısı görüşüldü. İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Doktora Programı Öğrencisi Emine TARLABELEN KARAYTUĞ'un tez önerisi ve haftalık ders programının Anabilim Dalından geldiği aşağıdaki şekli ile kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Öğrencinin Adı Soyadı	Programı	Tezin Türkçe Adı	Tezin İngilizce Adı
Emine TARLABELEN KARAYTUĞ	Doktora	Ratlarda Siklofosfamid ile Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolünün Etkisinin Araştırılması	Investigation of the Effect of Locally Applied Clove and Green Tea Hydrosol in a Model of Oral Mucositis Caused by Cyclophosphamide in Rats

Dersin Kodu	Dersin Adı	Gün	Saati	Tez Danışmanı
UZM801	Uzmanlık Alan Dersi I	Cuma	08:30-12:15 13:30-17:15	Prof. Dr. Sakine BOYRAZ ÖZKAVAK
TEZ801	Tez Çalışması I	Pazartesi	11:30-12:15	

ASLI GİBİDİR
18/11/2021
Fatma GENÇ
Enstitü Sekreteri

Ek 4. Deneý Hayvanları Kullanım Sertifikası





Ders Adı	Ders Saati	
	Teorik	Uygulama
Hayvan deneyleri mevzuat*	1	-
Hayvan deneyleri etiği ve 3R*	2	-
Hayvan davranışı ve refahı*	2	-
Deney hayvanlarının karşılaştırma anatomisi	2	2
Deney hayvanlarının fizyolojisi	1	1
Deney hayvanlarının histolojisi	1	1
Deney hayvanlarının biyokimyası	1	-
Kan ve örnek alma teknikleri	1	4
Tutuş teknikleri	1	4
İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri	1	4
Anestezi teknikleri	1	2
Ötanazi teknikleri	1	2
Ağrı, sıkıntı ve insani sonlandırma noktalarının belirlenmesi	1	-
Laboratuvar işleyişi (temizlik, güvenlik)*	2	1
Hayvan tesis/ünitelerinde iş sağlığı ve güvenliği*	1	-
Deney hayvanlarının beslenmesi	2	-
Hayvan hastalıkları	3	2
Biyoistatistik*	4	-
Standardizasyon	2	-
Hayvan deneyi modeli kavramı ve spesifik deney modelleri	2	2
Hayvan deneylerinin tasarlanması*	2	4
Temel cerrahi	2	4
Deney hayvanlarının üretilmesi, yetiştirilmesi ve barındırılması	2	2
Alternatif yöntemler*	2	-
TOPLAM	40	35

*: Hayvan grubuna özgü olmayan dersler

Başarı Puanı

: 88

Sertifikanın geçerli olduğu hayvan grubu/grupları : 1.Grup: Kemirgenler (fare, sıçan, kobay, hamster türleri, gerbil) ve tavşan

Bu Sertifika Tarım ve Orman ve Bakanlığı'nın 02.04.2019 tarih ve 2019/3 sayılı Genelgesine uygun olarak düzenlenmiştir.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Ratlarda Siklofosfamid İle Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolünün Etkisinin Araştırılması” başlıklı Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Emine TARLABELEN KARAYTUĞ

07/07/2023

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : TARLABELEN KARAYTUĞ Emine
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Adana / 09.01.1989
Telefon : 0 531 384 29 26
E-posta : emine_tarlabelen@hotmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	-
Y. Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü	2018
Lisans	Ege Üniversitesi Ödemiş Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü	2012

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2012-2013	Acıbadem Adana Hastanesi	Hemşire
2013-2015	Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Araştırma Görevlisi
2015-Halen	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

Tarlabelen Karaytuğ, E., Boyraz Özkavak, S. (2022). Knowledge and attitudes of apheresis donors regarding apheresis blood donation. *Transfusion Medicine*, doi:10.1111/tme.12885 (Yayın No: 7708081)

2. PROJELER

Aferez Donörlerinin Afereze Yönelik Bilgi ve Tutumlarının İncelenmesi, Bilimsel Araştırma Projesi (Yükseklisans Tez Projesi, Proje No: HF-17008) (Yardımcı Araştırmacı)

Ratlarda Siklofosfamid İle Oluşturulan Oral Mukozit Modelinde Lokal Olarak Uygulanan Karanfil ve Yeşil Çay Hidrosolünün Etkisinin Araştırılması, Bilimsel Araştırma Projesi (Doktora Tez Projesi, Proje No: HF-22002) (Yardımcı Araştırmacı)

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

Boyraz, S., Bulut, E., **Tarlabelen Karaytuğ, E.** (2017). Akut İskemik İnmenin Acil Serviste Yönetimi: Hemşirelik Bakımında Kanıta Dayalı Uygulamalar. *1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi*, (Özet Bildiri/Sözlü Sunum), (Yayın No:3571907).

Tarlabelen Karaytuğ, E., Bulut, E., Boyraz, S., Altınöz, G., Çalıskan, A., Ceylan, E. (2017). Nebülizatör ile ilaç uygulanan yetiskin hastalarda nebülizer kullanımının değerlendirilmesi. *1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi*, (Özet Bildiri/Sözlü Sunum), (Yayın No:3999375).

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

Boyraz, S., **Tarlabelen Karaytuğ, E.,** Bulut, E., Ceylan, E. (2017). Hekim ve Hemşirelerin Hastaların Sigara Bırakma Girişimine Yönelik Görüş ve Davranışları. *TÜSAD 39. Ulusal Kongresi* (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4056964)

4. KİTAP BÖLÜMLERİ

Boyraz, S., Erdogan, Z., Albayrak Cosar, A., Koyuncu, A., Pehlivan, K., Eroglu, N., Ören, B., Kır Bıçer, E., Sezgin, H., **Tarlabelen Karaytuğ, E.** (2021). Acil ve Yogun Bakım Hemsireliğinde Genel Konular. In: *Hemsirelikte Lisansüstü Temel Yeterlilik Soru Bankası*, Ayla Yava, Aynur Koyuncu (eds), Cilt 2, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.

Boyraz Özkavak, S., **Tarlabelen Karaytuğ, E.** (2021). Lösemiler, Etiyoloji, Risk Faktörleri,

Tanı ve Sınıflandırma. In: *Lösemiler ve Kanıta Dayalı Bakım Uygulamaları, Türkiye Klinikleri*, Sakine Boyraz (editör). Basım sayısı:1, ss: 66.

Tarlabeleden Karaytuğ, E., Boyraz Özkavak, S. (2021). Testis ve Hormonları-Hipogonadizm. *Endokrin Hemşireliği*. Elif Ünsal Avdal (editör). Hipokrat Yayıncılık, Basım sayısı:1, ss: 666.

Boyraz, S.,**Tarlabeleden Karaytuğ, E.** (2020). Spinal Kord Basısı. *Hemşirelik Öğrencilerine Yönelik Onkoloji Hemşireliği*. Sevgisun Kapucu (editör). Hipokrat Yayıncılık, Basım sayısı:1, ss: 552.

Boyraz, S.,**Tarlabeleden Karaytuğ, E.** (2019). Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom. In: *Onkoloji Hemşireliği*. Gülbeyaz CAN (editör). Nobel Tıp Kitapevleri, Basım sayısı:2, ss: 1366.