

Derya GERESİNLİ¹

Orcid: 0000-0003-0254-8152

Asiye AKYOL²

Orcid: 0000-0003-1018-4715

Oral Mukoziti Önlemede Aloe Vera Kullanımı: Sistemik Derleme

Use of Aloe Vera to Prevent Oral Mucositis: A Systematic Review

Gönderilme Tarihi: 10 Ağustos 2022

Kabul Tarihi: 01 Eylül 2023

Not: 2. Uluslararası İç Hastalıkları Hemşireliği Kongresi 2020 sözel bildiri olarak sunulmuştur.

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sorumlu Yazar (Corresponding Author):
Derya GERESİNLİ

doktoraderya@gmail.com

Anahtar Sözcükler:

Aloe vera; mukozit; hemşirelik bakımı; kanser; sistemik derleme.

Keywords:

Aloe vera; mucositis; nursing care; cancer; systematic review.

ÖZ

Giriş: Aloe veranın kemoterapi ve/veya radyoterapi alan bireylerde oral mukozitler üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar alındığı ve yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Amaç: Kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte aloe vera kullanımının etkinliğine yönelik çalışmaların incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmanın evrenini Şubat-Nisan 2020 tarihlerinde "kanser hastaları-cancer patients", "oral mukozit-oral mucositis", "ağız bakımı-oral care" ve "aloe vera" anahtar kelimeleriyle "Medline", "Ebscohost", "Pubmed", "Science Direct" ve "Google Scholar" veri tabanları taranarak toplam 38 çalışmaya ulaşılmıştır. Belirlenen kriterlere uygun (18 yaş üzeri olunması, Aloe vera jel&solüsyon kullanılarak yapılan deneysel çalışmalar, oral mukozit tanısı olması, kemoterapi yada radyoterapi tedavisi alması, çalışmaların İngilizce-Türkçe dilinde tam metin olarak yayınlanan) olan 6 çalışma araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırma PRISMA kontrol listesi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İncelemeye alınan çalışmaların tümü randomize kontrollü çalışmadır. Araştırmalarda örneklem sayısı en az 26, en fazla 64 kanser hastası olmuştur. Araştırmalarda veri toplamada geçerli ve güvenilir ölçüm araçlarının yanı sıra ulusal veri tabanı bilgileri ve araştırmacılar tarafından oluşturulan soru formları kullanılmıştır. Değerlendirilmeye alınan çalışmaların bulgularına göre; Aloe veranın daha çok baş boyun kanserlerinde radyoterapi sonrası ve akut lösemide kemoterapi sonrası gelişen oral mukozitlerde etkisi değerlendirilmiştir. Aloe veranın mukozitin iyileşme süresi, ağrı skoru, mukozit görülme sıklığı, mukozit şiddetini önleme ya da azaltma konusunda yararları olduğu, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve yan etkileri olmaması nedeniyle mukozit tedavisinde kullanımı önerilmektedir.

Sonuç: Konu ile ilgili güçlü kanıtlar elde etmek için longitudinal ve deneysel çalışmaların yürütülmesi ve seçim yanlılığının önlenmesi için randomizasyon yapılması önerilmektedir.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to examine the studies on the effectiveness of the use of aloe vera in oral mucositis that develops due to chemotherapy and radiotherapy in cancer patients.

Methods: The population of the research was defined as "Medline", "Ebscohost", "Pubmed" with the keywords "cancer patients-cancer patients", "oral mucositis-oral mucositis", "oral care-oral care" and "aloe vera" between February and April 2020. A total of 38 studies were found by searching the "Science Direct" and "Google Scholar" databases. Six studies (over 18 years of age, experimental studies using Aloe vera gel & solution, oral mucositis diagnosis, chemotherapy or radiotherapy treatment, published in full text in English-Turkish) were included in the study. The research was evaluated using the Prisma checklist.

Results: All of the studies included in the review are randomized controlled trials. The sample size in the studies consisted of at least 26 and at most 64 cancer patients. In addition to valid and reliable measurement tools, national database information and questionnaires created by the researchers were used in data collection in the studies. According to the findings of the studies included in the evaluation; The effect of aloe vera on oral mucositis after radiotherapy in head and neck cancers and after chemotherapy in acute leukemia has been evaluated. Aloe vera is recommended to be used in the treatment of mucositis because it has benefits in terms of healing time of mucositis, pain score, incidence of mucositis, preventing or reducing the severity of mucositis, improving quality of life and not having side effects.

Conclusion: It is recommended to conduct longitudinal and experimental studies to obtain strong evidence on the subject and to perform randomization to prevent selection bias.

Kaynak Gösterimi: Geresinli, D, Akyol, A. (2024). Oral mukoziti önlemede aloe vera kullanımı: sistemik derleme. *EGEHFD*, 40(2), 251-260. Doi: 10.53490/egehemsire.1285033
How to cite: Geresinli, D, Akyol, A. (2024). Use of aloe vera to prevent oral mucositis: a systematic review. *EGEHFD*, 40(2), 251-260. Doi: 10.53490/egehemsire.1285033

GİRİŞ

Kanser, yaşamı tehdit eden, cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum ayrımı gözetmeksizin her bireyde görülebilen ve özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. sırada yer alması nedeniyle önemli küresel sağlık problemidir (Berk, 2018; <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>). Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi günümüzde hala en etkili yöntemler arasında sayılmaktadır (Yayla, 2016). Hastalar hastalık ve tedavi sürecinden kaynaklanan ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen birçok semptomla karşılaşmaktadır (Baysal ve Sarı, 2017; Ovayolu ve Ovayolu, 2013). Bu semptomlardan en önemli ve en zor olanı ise oral mukozittir (Baysal ve Sarı, 2017; Epstein ve Schubert, 2003; Kong, 2018; Madhuri, 2004; Zhang, Wang, Jia ve Kong, 2018). Mukozit kemoterapi, ve radyoterapinin sitotoksik etkilerine, mukozalepitel hücrelerin verdiği inflamatuvar yanıtı tanımlayan genel bir terimdir. Ağızdan rektuma kadar olan tüm mukozal doku bundan etkilenmektedir. Oral mukoza epitel hücreleri üzerinde radyasyon ve kemoterapinin sitotoksik yan etkisi nedeniyle oluşmaktadır (Chiappelli, 2005; Saadeh, 2005; Yayla, 2016). Oral mukozit görülme sıklığı alınan tedavinin özelliklerine ve hastayla ilişkili risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, standart doz kemoterapi alan hastaların %5-15'inin, hematopoetik kök hücre nakli olan hastaların %75-100'ünün, baş boyun radyoterapi alan hastaların %100'ünün oral mukozit deneyimlediği bilinmektedir (İzgu, 2017; Sadasivan, 2010). Mukozitle birlikte gelişen bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar hastalarda morbidite ve mortalite riskinde artışa (Saadeh, 2005; Worthington, Clarkson, Bryan, Furness ve Glenny, 2010), tedavi dozunun azaltılmasına veya atlanmasına (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Martinez, Pereira Chacim, Mesquita, Sousa, 2014), total parenteral beslenmeye geçişe (Carulli, Rocco, Panichi, 2013; Worthington ve diğerleri, 2010), opioid analjezik kullanım gereksiniminde artışa neden olup hastanın psikolojik, sosyal ve ekonomik olarak pek çok soruna yol açması nedeniyle yaşam kalitesini son derece olumsuz yönde etkilemektedir (Çıtlak ve Kapucu, 2015; Güngörmüş ve Erdem, 2014; Martinez ve diğerleri, 2014; Sonis, 2009; Yayla, 2016). Bu durum palyatif tedavi maliyetlerinde artışa ve gelişen hem oral hem de ciddi sistemik enfeksiyonlar nedeniyle hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır (Carulli ve diğerleri, 2013; Güngörmüş ve Erdem, 2014; Owlia ve diğerleri, 2012; Worthington, ve diğerleri, 2010; Zhang ve diğerleri, 2018). Bu nedenle kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu mukozitle mücadelede etkin yönetim stratejileri geliştirmek çok önemlidir. Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili en etkili yöntemin ne olduğu hakkında ortak fikir birliği olmaması nedeniyle sorun güncelliğini korumakta ve yeni yöntemler araştırılmaktadır. Araştırılan yeni yöntemlerin başında tamamlayıcı ve alternatif yöntemler gelmekte olup bunlardan birisi de Aloe vera kullanımıdır (Baysal, ve Sarı, 2017; Puataweepong ve diğerleri, 2009; Yayla, 2016).



Şekil 1. Aloe Barbadensis Miller

Aloevera (aloe barbadensis miller) mucizevi bir bitki (Şekil-1), ölümsüzlüğün simgesi, gençlik iksiri, doğanın insanlığa bir armağanı olarak tanımlanmaktadır. İçerisinde 75 besleyici bileşen, 20 mineral, 18 aminoasit ve 12 vitamin içeren 200 bileşiğe sahiptir (Madhuri, 2004; Yıllar, 2017).

Bitkinin tıbbi kullanım alanlarında; antibakteriyel, anti-viral, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan, antitümör, anti-ulcer, antiseptik ve anti-diabetic özelliklerinden faydalanılmaktadır (Pandey ve Shweta, 2016; Pathak ve Sharma, 2017). Aloe jelleri ilk kez 1930'larda radyasyon tedavisi için klinik olarak kullanılmıştır. Daha sonra oral liken planus ve tekrarlayan aftöz stomatitlerde kullanılmıştır (Nair, Naidu, Jain, Nagi, Makkad, 2016). Aloe veranın antibakteriyel, anti-viral, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan özelliklerinin olmasının oral mukozitler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Pathak ve Sharma, 2017). Aloe veranın iyileşmeyi kolaylaştırabileceği etki mekanizması açıkça belirtilmemiş olsa da, bir hipoteze göre antioksidan ve immünomodülatör özelliklerinin siklooksijenaz-2 baskılanmasına neden olduğunu belirtilmektedir. Çalışmalar, antiinflamatuvar, antifungal, serbest radikalleri temizleyen, kolajen oluşumunu artıran ve kollajenazı inhibe etmenin yanı sıra yara iyileşmesi, mukoza zarının korunması ve oral ülserlerin tedavisi için Aloe jelinin yararlı etkilerini bildirmiştir (Ahmadi, 2012; Karbasizade, Ghorbani, Ghasomi, Mansouri, Kazemi, 2021; Lima, Major, Gueiros, 2021; Pathak ve Sharma, 2017). Araştırma sonuçlarında aloe veranın yaşam kalitesini iyileştirdiği, ağrıyı ve mukozit şiddetini önleme ya da azaltmada yararlı olduğu ve yan etkilerinin çok az olduğu, bu nedenle de çeşitli oral mukozal hastalıkların tedavisinde kesinlikle

kullanılması gerektiği belirtilmektedir (Agaçdiken ve Kara, 2014; Nair ve diğerleri, 2016; Su, Mehta, Ravikumar, Shah, Pinto, 2004). Kemoterapinin neden olduğu stomatitlerde aloevera'nın lezyonların yoğunluğunu, ağrıların şiddetini azalttığı (Mansouri, Haghinghi, Beheshtipour, 2016; Zagorska, Furman, Dudra, Zygo, Stanis, 2017) ve yan etki görülmesini önlediği (Zagorska ve diğerleri, 2017), tekrarlayan aftöz stomatitlerde ağrı ve lezyon görülmesini (Babae, Zabihi, Mohseni, Moghadamnia, 2012; Mansour, Ouda, Shaker, Abdallah, 2014; Mansourian, Heravi, Jamee, Esfehani, Khalilzadeh, 2011), ağız kuruluğunu (Morales ve diğerleri, 2012) ve radyoterapinin-kemoterapinin neden olduğu stomatitlerde lezyonların ciddiyetini ve ağrıyı azalttığı (Puatawepong ve diğerleri, 2009) saptamıştır. Sahebnaasagh, Rojas, Ortega, Espinoza ve Sato (2017) tarafından yapılan çalışmada aloe vera kullanımının ishal ve acil dışkılama hissini azaltmada etkili olduğu, aynı zamanda hastaların klinik belirti indeksinde ve yaşam tarzında aloe vera ile tedaviden sonra anlamlı bir iyileşme olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda mukozit konusunda olumlu sonuçlar alındığı fakat daha fazla kanıt düzeyine gereksinim olduğu belirtilmiştir (Elting, Cooksley, Chambers, Garden, 2007; Epstein, Thariat, Bensadoun, Barasch, Murpy, 2012; Worthington ve diğerleri, 2010).

YÖNTEM

Bu çalışma PRISMA yönergelerine uygun olarak planlanmıştır (Moher ve diğerleri, 2009).

Araştırmanın Tipi

Bu sistemik derlemede, kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte aloe vera kullanımının etkinliğine yönelik çalışmaların incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırma soruları: Araştırma sorusu PRISMA kontrol listesi madde 6'daki PICO(S) modeline göre belirlenmiştir. Araştırmada aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır.

Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan kanser hastalarında (P:population-katılımcılar) aloe vera (I:inventions-müdahaleler) kontrollere (C:comparators- karşılaştırma) kıyasla oral mukozit (O:outcomes-sonuçlar) görülme sıklığında etkili midir?

Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan kanser hastalarında (P:population-katılımcılar) aloe vera (I:inventions-müdahaleler) kontrollere (C:comparators- karşılaştırma) kıyasla gelişen oral mukozitin (O:outcomes-sonuçlar) şiddetini azaltır mı?

Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan kanser hastalarında (P:population-katılımcılar) oral mukoziti önlemede aloe vera (I:inventions-müdahaleler) kullanımının yan etkisi (O:outcomes-sonuçlar) var mıdır?

Evren ve Örneklem

Çalışma için "Medline", "Ebscohost", "Pubmed", "Science Direct" ve "Google Scholar veri tabanları" taranmıştır. Şubat-Nisan 2020 tarihleri arasında aloe vera, mukozit, hemşirelik bakımı, kanser, sistemik derleme anahtar kelimelerinin İngilizce karşılıkları olan "Aloe vera"; "mucositis"; "nursing care"; "cancer"; "systematic review" anahtar sözcükler ile farklı biçimlerde tarama yapılmıştır.

Tarama sonucunda uluslararası dergilerde yayınlanmış 38 makaleye ulaşılmıştır. Bu makalelerden çalışmaya kabul edilme ölçütlerine uyan altısı çalışmaya alınmıştır. Çalışmada değerlendirmeye alınan makalelerin kabul edilme ölçütleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

Uygunluk kriterleri: Bu derlemede aloe vera ile ilgili randomize kontrollü-çift kör çalışmalar incelemeye alınmıştır. Hayvan çalışmaları hariç tutulmuştur. Araştırmaya alınma kriterleri; 18 yaş üzeri olması, oral mukozit tanısı olması, Aloe vera jel ve solüsyon kullanılarak yapılan randomize kontrollü deneysel klinik araştırmalar olması, yayın dilinin Türkçe ve İngilizce olması, son yirmi yılda yayınlanmış olması (2000-2020) ve tam metine ulaşılabiliyor olmasıdır (Tablo.1).

Çalışmaların dahil edilme kriterleri: Yazarlar tarafından daha önce belirtilen uygunluk kriterlerini karşılayan makaleler taranmıştır. Daha sonra, ilk literatür araştırmasında elde edilen makalelerin tam başlığı ve özeti gözden geçirilmiştir. Uygun görülen çalışmalar farklılıklar açısından tekrar değerlendirilmiştir. Uygunluk kriterlerini karşılamayan makaleler çalışmadan çıkarılmıştır. Kalan makalelerin özetleri tek tek taranarak tam metinlerine ulaşılmaya çalışılmıştır.

İncelenen araştırmaların çıkarılma nedenleri; deneysel araştırma olmaması, tam metnine ulaşılamaması, yayının son 20 yıl içerisinde yapılmış olmaması, kanser tanısı dışında tanı olması ve yayın dilinin İngilizce olmaması olarak belirlenmiştir. Değerlendirmeye alınmayan toplam araştırma sayısı 32 olup bu araştırmalar; oral mukozitin önlenmesine yönelik aloe vera kullanmayan (n:10), tam metine ulaşılamayan (n:3), 20 yıl önce yapılan çalışmalar (n:3), kanser dışı tanı durumu (n:9), mukozit ile ilgili olmayan çalışmalar (n:2), aloe vera sakız kullanımı (n:2), hayvan deneyi (n:1) ve 18 yaş altı örneklem gurubuyla (n:2) olduğu için çıkarılıp toplam 6 çalışma sonuçları incelenmiştir.

Tablo 1. Verilerin Tarama ve Çalışmaya Alınma Aşamaları

Tanımlama	Anahtar kelimeler		
	'kanser hastaları-cancer patients' 'oral mukozit-oral mucositis', 'aloe vera' 'hemşirelik bakımı-nursing care', 'sistemik derleme-systematic review'	Toplam ulaşılan araştırma sayısı n=88	
Ayırma	Dahil edilme kriterleri	Çıkarılma kriterleri	
	18 yaş üzeri olması, Aloe vera jel & solüsyon kullanılarak yapılan deneysel çalışmalar, oral mukozit tanısı olması, çalışmaların yalnızca İngilizce-Türkçe dilinde tam metin olarak yayınlanması durumunda olanlar dahil edildi	Hayvan incelemeleri, randomize kontrollü deneysel araştırma olmaması, tam metnine ulaşılamaması, yayının son 20 yıl içerisinde yapılmış olmaması, kanser tanısı dışında tanı olması, kemoterapi-radyoterapi almama durumu	Toplam araştırma sayısı n= 38
Seçme	Değerlendirmeye alınmayan toplam araştırma sayısı		
	Oral mukozitin önlenmesine yönelik aloe vera kullanmayan 10 çalışma, tam metnine ulaşılamayan 3 çalışma, 3 çalışmanın 20 yıl önce olması, 9 çalışmanın kanser dışı olması, 2 çalışmanın mukozit ile ilgili olmaması, 2 çalışmada aloe vera sakız kullanımı, 1 çalışma hayvan deneyi olduğu için 2 çalışmanın 18 yaş altı örneklem gurubu olması	Değerlendirmeye alınmayan toplam araştırma sayısı n=32	
Kabul edilme	Değerlendirmeye alınan toplam çalışma sayısı n=6		

Veri Toplama

Makalelerin tarama ve araştırmaya alınma aşamaları Tablo1.'de gösterilmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi:

Araştırmaya kabul edilme ölçütleri PICO'ya (Population, Intervention, Comparison, Outcome) uygun olarak belirlenmiş ve araştırmacılar tarafından bu kapsamda değerlendirilmiştir.

Metodolojik kalite değerlendirmesi

Araştırma, alınma ölçütlerini karşılayan altı çalışma, Joanna Briggs Enstitüsü MASTARI (JBI-MAStARI) "Kritik Değerlendirme Aracı" ile metodolojik kalite açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme aracına göre çalışmalar "seçim yanlılığı, performans yanlılığı, belirleme yanlılığı ve eksilme yanlılığı" alt boyutlarında incelenmektedir. Değerlendirme aracı 9 maddeden oluşmaktadır. JBI-MAStARI değerlendirme araçlarındaki her madde için "Evet" yanıtı 1 puan; "Hayır", "Belirtilmemiş" ve "Uygun değil" yanıtı 0 puan ile değerlendirilmektedir. JBI-MAStARI kritik değerlendirme aracı puanı, 0-9 puan arasında değişmektedir. Toplam puanın yüksekliği araştırmanın metodolojik kalitesinin yüksekliğine işaret etmektedir. Aracın Türkçe uyarlaması 2015 yılında Nahcıvan ve Seçginli tarafından yapılmıştır. Kapsam geçerlik indeksi 0,90, Cronbach alfa katsayısı 0,68 olarak bulunmuştur (Nahcıvan ve Seçginli, 2017). JBI-MAStARI "Kritik Değerlendirme Aracı Tanımlayıcı, Kesitsel, İlişki Arayıcı Araştırmalar İçin Kontrol Listesi" aşağıdaki gibidir (Tablo 2).

Tablo 2. Tanımlayıcı, Kesitsel, İlişki Arayıcı Araştırmalar İçin Kontrol Listesi Maddeleri

Tanımlayıcı, Kesitsel, İlişki Arayıcı Araştırmalar için Kontrol Listesi
1. Çalışma rastgele bir örneklem ile mi yoksa psödo/sözde-rastgele bir örneklem ile mi yapılmıştır?
2. Örnekleme alınma kriterleri açıkça tanımlanmış mıdır?
3. Karıştırıcı değişkenler tanımlanmış ve karıştırıcı değişkenlerin nasıl kontrol altına alınacağı belirtilmiş midir?
4. Sonuç değişkenleri objektif kriterler (tanı kriterleri, standardize/ geçerli/güvenilir araçlar vb.) kullanılarak ölçülmüş müdür?
5. Gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldıysa, gruplar yeterli şekilde tanımlanmış mıdır?
6. İzlem süresi yeterince uzun mudur?
7. Çalışmadan ayrılan katılımcıların sonuçları verilmiş ve analize dahil edilmiş midir?
8. Sonuç değişkenleri güvenilir bir şekilde ölçülmüş müdür?
9. Uygun istatistiksel analizler kullanılmış mıdır?

Çalışmaya kabul edilen araştırmalar, bu kontrol listesi ile iki araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya Kabul Edilen Araştırmaların Metodolojik Kalite Değerlendirmesi

Araştırmaya dahil edilen çalışmalar	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	MKTP
Acharya,Beniwal,Jakhar,Mohta, 2018	E	E	B	E	E	E	B	E	E	7
Lakhani, Mahadalkar, 2017	E	E	B	E	H	H	B	E	E	5
Mansouri ve diğerleri, 2016	E	E	B	E	E	E	B	E	E	7
Sahebamee ve diğerleri, 2015	E	E	B	H	E	E	B	E	E	6
Puataweepongve diğerleri, 2009	E	E	B	E	H	E	B	E	E	6
Su ve diğerleri, 2004	E	E	B	U	H	H	B	E	E	4

*K: Kalite, MKT: Metodolojik Kalite Toplam Puanı, E: Evet, H: Hayır, B: Belirtilmemiş, U: Uygun değil

Metodolojik kalite değerlendirme sonucunda araştırmaların en düşük 4 en yüksek 7 puan aldığı görülmüştür. JBI-MASARI kritik değerlendirme aracı toplam puanının kesme değeri bulunmadığından araştırma ölçütlerini karşılayan altı çalışma metodolojik kalite değerlendirme puanlarına bakılmaksızın çalışmaya kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırma kapsamına, 2004-2018 yılları arasında yapılan çalışmalardan kabul ölçütlerine uyan altı çalışma alınmıştır (Tablo 3). Yapılan çalışmaların (n=6) tümü randomize kontrollü çalışmadır. Örneklem sayısı 26-64 arası değişmektedir. Aloe veranın daha çok baş boyun kanserlerinde radyoterapi sonrası gelişen oral mukozitler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bir çalışmada ise akut lösemide kemoterapi sonrası gelişen oral mukozitlerde etkisi değerlendirilmiştir. Ağız bakım gargarası olarak aloe vera jel-solüsyon formu kullanılmış olup kullanım süresinin 2 hafta ile 8 hafta arasında değiştiği, kullanım sıklığının ise günde 3-4 kez olduğu ifade edilmiştir. Aloe veranın iyileşme süresi, ağrı skoru, mukozit görülme sıklığı, mukozit şiddetini önleme ya da azaltma konusunda yararları olduğu, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve yan etkileri olmaması nedeniyle çeşitli oral mukozal hastalıkların tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Ulaşılan bir çalışmada baş boyun kanserine bağlı radyoterapi alan hastalarda kontrol gurubu ile girişim gurubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Tablo 4. Araştırma Kapsamına Alınan Araştırmaların Özeti

Yazar-Yıl	Amaç	Uygulama	Ölçüm Araçları	Araştırma Tasarımı	Orneklem Büyüklüğü	Sonuç-Oneriler
Acharya, Benival, Lakhtar, Mohita, 2018	Baş-boyun kanserli hastalarda tedaviye bağlı gelişen oral rahatsızlık durumunu değerlendirmek	Günde üç kez jel şeklinde 5 mg'lık bir dozda aloe vera jel (40hasta) kullanılmıştır. Hastalar 4. ve 8. hafta sonra tekrar değerlendirilmiştir.	Oral rahatsızlığı derecelendirmek için görsel bir Analog Skala ve subjektif semptomlar kullanılmıştır. Hastalar 4 ve 8 hafta sonra tekrar değerlendirilmiştir.	Çift kör randomize kontrollü çalışma.	Radyoterapi ve kemoterapi gören baş boyun kanserli 40 hasta	Çalışma gurubunda ağrı, yeme yeteneği ve oral rahatsızlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p < 0.05$) saptanmıştır. Baş ve boyun kanseri tedavisi gören hastalar için aloe vera jel oral komplikasyonları önlemektedir. Aloe vera, oral mukozanın korunmasında doğal bir şifa ve antioksidan ajan olarak etkili olduğu ve oral komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir.
Lakhani, Mahadalkar, 2017	Radyoterapi alan baş boyun kanserli hastalarda mukozit yoğunluğunu değerlendirmek	%10 aloe vera jel ince bir tabaka halinde sürülerek 15 dakika bekletilmiştir.	Mukozit şiddeti, DSÖ derecelendirme sistemi kullanılarak, ağrı ise vizüel analog skala ile değerlendirilmiştir.	Çift kör randomize kontrollü çalışma	Radyoterapi alan baş boyun kanserli 100 hasta	Aloe vera jelin radyoterapiye bağlı mukozit yoğunluğunu azaltmada etkili olduğu saptanmıştır.
Mansouri ve diğerleri, 2016	Akut lösemide kemoterapiye bağlı gelişen mukozitleri önlemek için aloe vera solüsyonunun etkisini değerlendirmek	Hastalara 14 gün boyunca günde 3 defa 2 dakika 5 ml aloe vera solüsyonu ile gargara yaptırılmıştır. 1, 3, 5, 7 ve 14. günlerde hastalar muayene edilmiştir.	Mukozit şiddeti, DSÖ derecelendirme sistemi kullanılarak, ağrı ise vizüel analog skala ile değerlendirilmiştir.	Randomize kontrollü çalışma	Kemoterapi alan 64 akut lösemi hastası	Aloe vera kullanan grupta mukozit ve ağrı yoğunluğu daha az görülmüş olup, her hangi bir yan etki bildirilmemiştir.
Sahebjaamee ve diğerleri, 2015	Baş ve boyun kanseri hastalarında radyasyona bağlı mukozitin hafifletilmesinde Aloe veranın benzydamin gargara ile etkinliğini karşılaştırmak	4 hafta boyunca günde iki kez 1 g Aloe vera %3 jel kullanılmıştır.	Mukozit şiddeti, DSÖ derecelendirme sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir.	Üçlü kör randomize kontrollü çalışma.	Radyoterapi alan 26 baş ve boyun kanserli hastası	Radyasyon tedavisi ile mukozit başlangıcı arasındaki ortalama süre her iki grupta benzerdi (Aloe vera $15,69 \pm 7,77$ gün, benzydamin $15,85 \pm 12,96$ gün). Radyasyon tedavisi başlangıcı ile mukozitin maksimum şiddeti arasındaki ortalama süre de Aloe vera ve benzydamin gruplarında benzerdi (Aloe vera $23,38 \pm 10,75$ gün, benzydamin $23,54 \pm 15,45$ gün). Aloe vera gargara, radyasyona bağlı mukozitin ciddiyetini hafifletmede benzydamin gargara kadar faydalı olduğu ve hiçbir yan etki göstermediği belirlenmiştir.
Puatawepongve diğerleri, 2009	Radyoterapiye bağlı gelişen mukozitlerde aloe veranın etkinliğini değerlendirmek	15 ml Aloe vera su ile günde 3 kez 8 hafta boyunca gargara yaptırılmış.	Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) akut mukozit skorlaması Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) akut mukozit skorlaması ve yaşam kalitesi anketi	Randomize kontrollü çalışma	Radyoterapi gören baş ve boyun kanserli 61 hasta	Aloe vera grubunda ciddi mukozit insidansı anlamlı ölçüde daha düşük (%53'e karşı %87, $p = 0.004$) bulunmuştur. Buna karşın şiddetli mukozit gelişimine kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. İlaça bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.
Su ve diğerleri, 2004	Radyoterapiye bağlı gelişen mukozitlerde aloe vera jelin Mukozit insidansı ve süresi ile yaşam kalitesini değerlendirmek	Hastalara radyasyon tedavisinin (RT) ilk gününden başlayarak ve tedavi süreci boyunca günde 4 kez aloe vera ile gargara yapmaları ve yutmaları için 20 ml aloe vera solüsyon verilmiştir.	Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) akut mukozit skorlaması ve yaşam kalitesi anketi	Randomize kontrollü çalışma	Radyoterapi gören baş boyun kanserli 58 hasta	Aloe vera jel kullanan grupta mukozit şiddet derecesi ve mukozit insidansı daha düşük, yaşam kalitesi puanları daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Ayurveda'da, Aloe vera Kumari veya "Genç Kız" olarak bilinir, çünkü aloe'nin genç enerjiyi geri getirdiğine inanılmaktadır (Pandey, Shweta, 2016; Yıllar, 2017). Aloe vera yüzyıllar boyunca dermatoloji, gastrointestinal ve genitouriner sistem, romotoloji, endokrin ve kanser hastalarının rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır (Park ve diğerleri, 2006; Pathak, Sharma, 2017). Ayrıca aloe vera jel mukoza zarının iyileşmesi ve korunmasında etkili olduğu için oral mukoziti tedavide de kullanılmaktadır (Ahmadi, 2012; Karbasizade ve diğerleri 2021; Nair ve diğerleri, 2016). Konu ile ilgili literatür incelendiğinde ulusal düzeyde çalışmaya ulaşılamamış olup, uluslararası çalışmalarında yetersiz olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda ağrıyı ve mukozit şiddetini önleme ya da azaltma konusunda yararları olduğu ve çok az yan etkileri olması nedeniyle çeşitli oral mukozal hastalıkların tedavisinde kesinlikle önerilmektedir (Babae ve diğerleri, 2012; Mansour ve diğerleri, 2014; Nair ve diğerleri, 2016; Sahebamee ve diğerleri, 2015). Aloe vera hakkında çok az sistemik inceleme yapılmış, yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kanser hastalarında kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde çalışma sayısının oldukça yetersiz olduğu görülmektedir. Aloe vera'nın klinik etkinliğine yönelik yapılan bir sistemik derlemede ağız hastalıklarının tedavisinde aloe vera kullanımının istatistiksel olarak etkili olduğu sonucunu göstermiştir (Nair ve diğerleri 2016). İncelenen araştırmaların tamamına yakınında kullanılan aloe vera jelin oral mukozitin önlenmesinde olumlu sonuçlar verdiği saptanmıştır (Babae ve diğerleri; 2012; Mansour ve diğerleri, 2014; Mansouri ve diğerleri, 2016; Puataweepong ve diğerleri, 2009; Sahebamee ve diğerleri, 2015). Araştırmalarda baş boyun kanserleri ve radyoterapiye yönelik çalışmaların sayısının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ulaşılan araştırmaların tamamı randomize kontrollü klinik ve deneysel araştırmalar olup, hastalarda orta-ciddi yan etki görülmediği ve iyi tolere edildiği saptanmıştır. Bu doğrultuda araştırmaların kanıt düzeyinin yüksek ve sonuçların güvenilir olduğu söylenebilir.

Kemoterapi alan lenfoma ve lösemili hastalarla yapılan çalışmada aloe veranın gargara formunun kullanımının mukozit yoğunluğunu azalttığı tespit edilmiş, kullanımı sonucunda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (Mansouri ve diğerleri, 2016). Kemoterapinin neden olduğu stomatitlerde lezyonların yoğunluğunu ve ağrıları azalttığı (Mansouri ve diğerleri, 2016; Zagorska ve diğerleri, 2017), ve yan etkiye rastlanmadığı (Zagorska, ve diğerleri, 2017), radyoterapi ve kemoterapinin neden olduğu stomatitlerde lezyonların ciddiyetini ve ağrıyı azalttığı (Puataweepong ve diğerleri, 2009) tespit edilmiştir. Sindirim sistemi kanseri tanısı alan hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitlerde aloe vera gargara kullanımının mukozit sıklığını ve ciddiyetini azalttığı tespit edilmiştir (Karbasizade ve diğerleri 2021). Literatür incelendiğinde kemoterapi alan hastalarda yapılmış başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Nail ve diğerleri 2016 tarafından yapılan sistemik incelemede klinik çalışmaların hiçbirinde aloe veranın olumsuz etkisi belirtilmemiş, genellikle tüm hastalar tarafından iyi tolere edildiği ifade edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise mukozitin şiddetini önlemek veya azaltmak için aloe vera'nın etkili olduğu önerilmektedir (Worthington ve diğerleri, 2010). Aloe vera ile yapılan çalışmaların daha çok baş boyun kanserlerinde radyoterapiye bağlı gelişen mukozitler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Gargara ya da jel formu kullanımına bağlı yan etkisinin olmaması sevindirici olmakla birlikte aloe vera'nın yutulmasının bazen ishal ve elektrolit dengesizliğine (müshil etkisi bazen düşük potasyum seviyelerine yol açabilir) neden olabileceği bildirilmiştir (Yıllar, 2017). Ancak bu yan etkiler tüm hastalarda görülmediği gibi, etkinliğini sağlama anlamında saf, stabilize, konsantre ve organik olarak geliştirilmiş bir aloe vera ürününün seçilmesi tavsiye edilmektedir.

Su ve diğerleri (2004) tarafından yapılan bir çalışmada ise aloe veranın radyasyona bağlı mukozitler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı ancak, aloe vera kullanan grupta ortalama yaşam kalitesi puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Su ve diğerleri, 2004). Benzer şekilde Lakhani and Mahadalkar (2017) tarafından yapılan çalışmada baş boyun kanserli hastalarda radyoterapinin neden olduğu mukozitte aloe vera jelin mukozit gelişimi üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (Lakhani ve Mahadalkar 2017). Ancak mukozit açısından 2 çalışmada fark saptanamaması kullanılan aloe veranın elde edilme şekli, yoğunluğu, kullanım kolaylığı nedeniyle içerisine tatlandırıcı eklenmesi, gargara ya da jel formu kullanımı, günde kaç kez ve ne miktarda kullanılacağı, topikal kullanımı, yutturulması ya da gargara olarak kullanımına dair net bir görüş birliğinin olmaması ile açıklanabilir.

SONUÇ

Sistemik derlemeden elde edilen bulgular çerçevesinde aloe vera jel kullanılarak yapılan araştırmalarda daha çok kanser hastalarında radyoterapiye bağlı mukozitler üzerinde çalışma yapıldığı ve hastalar da herhangi bir yan etki görülmediği saptanmıştır. Müdahalelerin birçoğunun, kanser tedavisi ile ilişkili mukozitin şiddetini önlemede veya azaltmada fayda sağladığı bulunmuştur. Değerlendirmeye alınan tüm çalışmaların kanıt değeri yüksek araştırmalar olduğu görülmüştür. Ancak konu ile ilgili çalışmaların henüz yeterli olmadığı ve daha fazla randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir. Hastalık türüne ve kullanılan kemoterapötik ajana göre yeterli sayıda katılımcı ile iyi tasarlanmış ve yürütülmüş randomize kontrollü çalışmaların yapılması önerilebilir. Çalışmaların yöntem kısmında kullanılan aloe vera jelin / gargaranın hazırlanma oranları (% kaçlık hazırlandığı) ve ne kadar süre ile hangi miktarda ve ne sıklıkla kullanıldığına açıkça belirtilmesi gerekmektedir. Özellikle kemoterapiye bağlı gelişen mukozit yönetiminde aloe veranın etkinliğine yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve kullanılan kemoterapik ajanlarla ilaç etkileşimi açısından uygunluğuna yönelik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Topikal

olarak jel formu veya gargara yaptırılmasının mı daha etkili olduğu, aynı zamanda kullanılan gargaranın yutturulmasının kontrendike olup olmadığı konusunda deneysel çalışmaların yapılmasına gereksinim bulunmaktadır.

Günümüzde, kanser hastalarında kemoterapi, radyoterapi yada kök hücre naklinde tedaviye bağlı gelişen oral mukozit gelişiminin önlenmesi ve tedavisi için etkinliği kabul edilmiş standart oral mukozit protokolleri bulunmamaktadır. Farmakolojik tedavinin yanı sıra, kanıt temelli çalışma sonuçları doğrultusunda tamamlayıcı alternatif tedavilerin kanser hastaları için geliştirilen oral bakım rehberlerinde yer alması ve klinik uygulamaya aktarılması önerilmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları

Literatür taramasında sadece Türkçe ve İngilizce dili dışında yayımlanan, tam metnine ulaşılamayan makaleler, mukozit yönetiminde kanser hastaları dışında yapılan çalışmalar ile kanser hastalarında aloeveranın mukozitler üzerindeki etkisinin değerlendirilmediği ve örneklem grubunun 18 yaş altında olduğu çalışmaların dahil edilmemesi çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.

Yazar Katkıları: Fikir ve tasarım: D.G., A.A. Veri toplama: D.G. Veri analizi ve yorumlama: D.G.,A.A. Makale yazımı: D.G. Eleştirel inceleme: D.G., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansman: Yazarlar çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKÇA

- Acharya, JK., Beniwal, S., Jakhar, S., Mohta, N.(2018). Aloe vera: a multifaceted ayurvedic herb used in palliative care of oral cancer patients. *Annals of Oncology*, 29(9) doi.org/10.1093/annonc/mdy440.003.
- Aghamohammadi, A., Hosseinimehr, SJ.(2016). Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies*, 15(1), 60-68. doi: 10.1177/1534735415596570.
- Agaçdiken, S., Kara M.(2014). The effect of mouth care with aloe vera solution on mucositis: treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Oral Hyg Health*, 2, 168. doi:10.4172/2332-0702.1000168.
- Ahmadi, A.(2012). Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chin J Integr Med*, 18, 635-680. doi.org/10.1007/s11655-012-1183-y.
- Babae, N., Zabihi, E., Mohseni, S., Moghadamnia, A.A.(2012). Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J*, 9:381-985. doi: 23162576
- Baysal, E., Sarı, D.(2017). Evidence based complementary and alternative methods used in the prevention and treatment of oral mucositis in cancer: Literature review. *Spatula*, 7(1), 1-13. doi: 10.5455/spatula.20170813094518
- Berk, D. (2018). Kemoterapi alan kanser hastalarında mukozit yönetimi. *Mucositis Management in Cancer Patients With Chemotherapy*, 28(3), 10–15.
- Cancer incidence rates (ET:30.07.2022). Erişim adresi: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>
- Carulli, G., Rocco, M., Panichi, A.(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. *Hematol Rep*, 5(1), 21-25. doi:10.4081/hr.2013.e6.
- Chiappelli, F.(2005). The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *CAM*, 2(4), 489–494 doi:10.1093/ecam/neh129.
- Çıtlak, K., Kapucu, S.(2015). Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2(1), 70–77.
- Eltling, LS., Cooksley, CD., Chambers, MS., Garden, AS.(2007). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68, 1110–1120. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.
- Epstein, JB., Thariat, J., Bensadoun, RJ., Barasch, A., Murphy, BA.(2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *Cancer J Clin*, 62, 400–422. doi: 10.3322/caac.21157.
- Epstein, JB., Schubert, MM.(2003). Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Oncology*, 17(12), 1767-1777. doi: 14723014.
- Güngörmüş, Z., Erdem, ÖB.(2014). Kanser hastalarında yaşam kalitesi ve oral mukozit. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 24-30.
- İzgu, N.(2017). Kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde kanıt temelli uygulamalar. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 14(4), 304–310.

- Karbasizade, S., Ghorbani, F., Ghasemi, Darestani, N., Mansouri, MM., Kazemi, A.(2021) Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 13(4), 110-116.
- Lakhani, R., Mahadalkar, P.(2017). Effectiveness of topical application of aloe vera gel on radiation-induced mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck malignancies. *IJNR*, 3, 92-98. doi:10.4172/1948-5956-C1-105.
- Lima, ICG., Maior, SM., Gueiros, L.(2021). Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*, 1-10. doi.org/10.1007/s00784-020-03743-1.
- Madhuri, A.S.(2004). Aloe Vera – A Miracle Herb. *International Journal of Research In Dentistry*, 4(2), 22-31.
- Mansour, G., Ouda, S., Shaker, A., Abdallah, HM.(2014). Clinical efficacy of new aloe vera-and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Oral Pathol Med*, 43, 405-409. doi: 10.1111/jop.12130.
- Mansouri, P., Haghighi, M., Beheshtipour, N., Ramzi, M.(2016).The effect of aloe vera solution on chemotherapy-induced stomatitis in clients with lymphoma and leukemia: a randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*,4(2), 119-126.doi: 27218109.
- Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Saheb-Jamee, M., Esfehiani, M., Khalilzadeh, O., Momen-Beitollahi, J.(2011). Comparison of aloe vera mouthwash with triamcinolone acetonide 0.1% on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical. *J Med Sci*, 342, 447–451. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182171164.
- Martinez, J.M., Pereira, P., Chacim, S., Mesquita, E., Sousa, I., Martins, A., Azevedo, T., Mariz J.(2014). Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*, 22, 2563–2569. doi:10.1007/s00520-014-2199-y.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, DG.(2009). The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, 6(7), e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
- Morales, BI., Rojas, G., Ortega, PA., Espinoza, I., Soto, L., Plaza, A.(2012). Evaluation of the efficacy of two mouthrinses formulated for the relief of xerostomia of diverse origin in adult subjects. *Gerodontology*, 29(2), 1103-1112.
- Nahcivan, N., Seçginli, S. (2017). Sistematik derlemeye dahil edilen nicel araştırmaların metodolojik kalitesi nasıl değerlendirilir?. *Türkiye Klinikleri Public Health Nursing-Special Topics*, 3(1), 10-19.
- Nair, GR., Naidu, GS., Jain, S., Nagi, R., Makkad, RS., Jha, A. (2016). Clinical effectiveness of aloe vera in the management of oral mucosal diseases- a systematic review. *J Clin Diagn Res.*, 10(8), 1-7. doi: 10.7860/JCDR/2016/18142.8222.
- Ovayolu, Ö., Ovayolu, N.(2013). Onkolojide semptom yönetiminde kullanılan kanıt temelli tamamlayıcı yöntemler ve etkileri. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(1), 83-98.
- Owlia, F., Kazemeini, SK., Gholami, N.(2012). Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a review article. *Iran J Cancer Prev*, 5(4), 216-220. doi:25352973.
- Pandey, A., Shweta, S.(2016). Aloe vera: A systematic review of its industrial and ethno-medicinal efficacy. *Int. J. Pharm. Res. Allied Sci.*,5(1), 21-33.
- Pathak, D., Sharma, R.(2017). Review on aloe vera- medicinal plant. *IJARIE*, 3(1), 2395-4396. http://ijarie.com/adminuploadpdf/review_on_%e2%80%9caloe_vera__medicinal_plant%e2%80%9d_ijarie3726.pdf.
- Puataweepong, P., Dhanachai, M.(2009) The efficacy of oral aloe-vera juice for RIM in HNM-patients: a double-blind-study. *Asian.Biomed* , 3, 375- 382. doi:10.5372/abm.v3i4.233.
- Park, Y., Seung, KL.(2006). *New perspectives on aloe*. USA:Springer Science Business Media.
- Sahebnasagh, A., Akbari, J., Alipour, A., Lashkardoost, H., Shahram, A., Salehifar, S.(2017). Successful treatment of acute radiation proctitis with aloe vera: a preliminary randomized controlled clinical trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*,23(11), 858-865. doi.org/10.1089/acm.2017.0047.
- Saadeh,C.E.(2005). Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*, 25(4), 540–554. doi: 10.1592/phco.25.4.540.61035.
- Sadasivan, R.(2010).Chemotherapy-induced oral mucositis. *Oncological Review*, 6, 13–16 doi: 10.17925/OHR.2010.06.0.13.
- Sahebamee, M., Mansourian, A., Mohammad, MH., Zadeh, MT., Bekhradi, R., Kazemian, A., Manifar, S., Ashnagar, S., Doroudgar, K.(2015). Comparative efficacy of aloe vera and benzydamine mouthwashes on radiation-induced oral mucositis: a triple-blind, randomised, controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent*, 13(4), 309-315. doi: 10.3290/j.ohpd.a33091.
- Su, CK., Mehta, V., Ravikumar, L., Shah, R., Pinto, H., Halpern, J.(2004). Phase II double- blind randomized study comparing oral Aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60, 171-177. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.012
- Sonis, T.(2009). Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*,45(12), 1015-1020.

- Yıllar O. (2017). *Aloe vera jel ve aloe*. 5. Baskı. İstanbul:Ofset Matbaacılık.
- Yayla, EM. (2016). Mukozite yönelik kanıta dayalı uygulamalar. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 14(3), 223-227.
- Zhang, Q.Y., Wang, F.X., Jia, K. K., Kong, L. D.(2018). Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy - induced side effects. *Frontiers in Pharmacology*, 9(1253), 1-25. doi.org/10.3389/fphar.2018.01253.
- Zagórska, DM., Furman, TD., Dudra, JM., Zygo, K., Stanisławek, A., Kapka-S L.(2017). Evaluation of clinical effectiveness of Aloe vera – a review. *J Pre-Clin Clin Res*, 11(1), 86–93. doi: 10.26444/jpccr/74577.
- Worthington, H.V., Clarkson, J.E., Bryan, G., Furness, S., Glenny, A.M., Littlewood, A., McCabe, MG., Meyer, S., Khalid, T.(2010). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(12), CD000978. doi: 10.1002/14651858.CD000978.pub3.