



## KARADUT (MORUS NİGRA) İÇERİĞİ VE ORAL MUKOZİT BAKIMI

### BLACK MULBERRY (MORUS NIGRA) CONTENT AND ORAL MUCOSITIS CARE

Yasemin ÇELİK<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Karadut (morus nigra)' tan elde edilen çeşitli ürünlerin (şurup, pekmez, ekstrakt vs.) oral mukozit tedavisinde etkinliği ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar olmasına rağmen sonuçlar bir standart oluşturmak için henüz yeterli değildir. Henüz karadut meta analizlerde de yer almamaktadır. Etkisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ve kanıt düzeyi yüksek sonuçlara ihtiyaç vardır. Dolayısıyla çalışmalardan elde edilen sonuçlar literatür ve OM ile ilgili konsensüs çalışmaları için önemli bir veri kaynağı oluşturabilecektir. Yapılacak çalışma ile Karadut Meyvesinden elde edilen şurup türleri ve daha önce içerik tayini yapılmamış ve ilk defa değerlendirilmiş olan Liyofilize Karadut (morus nigra)'un Toplam Fenolik Bileşik, Toplam Flavanoid ve Toplam Antioksidan Aktivite Değerleri'nin belirlenerek oral mukozit bakımında öneminin anlatılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamızda kullanacağımız Liyofilize Karadut (morus nigra) ve Karadut Şuruplarının toplam fenolik, toplam flavanoid ve toplam antioksidan aktiviteleri Spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Liyofilize Karadut (morus nigra) 1; toplam fenolik bileşik değeri %3,23 mg/GAE, toplam flavanoid miktarı %0,58 mg/KE, toplam antioksidan aktivite değeri %2.88 mg/ TEAC bulunmuştur. Ticari firmadan alınan Liyofilize Karadut (morus nigra) 1, laboratuvarında hazırlanan Liyofilize Karadut (morus nigra) 2, eczanelerde en fazla piyasa değeri olan Karadut şurubu 1, Karadut şurubu 2 ve Karadut şurubu 3'e göre taze Karadut (morus nigra)'a en yakın içeriğe sahip ürün olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Liyofilize Karadut (morus nigra) 1 ve Liyofilize Karadut (morus nigra) 2'nin toplam fenolik, toplam flavanoid ve toplam antioksidan aktiviteleri bakımından oldukça iyi düzeyde değerlere sahip oldukları belirlenmiştir. Bu bakımdan Liyofilize Karadut (morus nigra)'nın zengin içeriği ile şurup, ekstrakt,

#### ABSTRACT

**Objective:** Although there are scientific studies on the effectiveness of various products (syrup, molasses, extract, etc.) obtained from black mulberry (morus nigra) in the treatment of oral mucositis, the results are not yet sufficient to establish a standard. Black mulberry is not included in the metaanalysis yet. There is a need for randomized controlled studies and high-proof results regarding its effect. Therefore, the results obtained from the studies will be an important data source for the literature and consensus studies on OM. The aim of this study is to determine the syrup types obtained from Black Mulberry and the Total Phenolic Compound, Total Flavonoid and Total Antioxidant Activity Values of Lyophilized Black Mulberry (morus nigra), whose content has not been determined before and evaluated for the first time, and to explain their importance in oral mucositis care.

**Method:** The total phenolic, total flavonoid and total antioxidant activities of Lyophilized Black Mulberry (morus nigra) and Black Mulberry Syrups that we will use in our study were evaluated spectrophotometrically.

**Results:** Lyophilized Black Mulberry (morus nigra) 1; The total phenolic compound value was 3.23% mg/GAE, the total flavonoid amount was 0.58 mg/KE, and the total antioxidant activity value was 2.88% mg/TEAC. According to Lyophilized Black Mulberry (morus nigra) 1 purchased from a commercial company, Lyophilized Black Mulberry (morus nigra) 2 prepared in the laboratory, Black Mulberry Syrup 1, Black Mulberry Syrup 2 and Black Mulberry Syrup 3 with the highest market value in pharmacies, fresh Black Mulberry (morus nigra) is the most determined as a product with close content.

**Conclusion:** It was determined that Lyophilized Black Mulberry (morus nigra) 1 and Lyophilized Black Mulberry (morus nigra) 2

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar-Türkiye.

ORCID No: 0000-0002-8134-3026, e-mail: [celikyasemin@hotmail.com](mailto:celikyasemin@hotmail.com)

Geliş Tarihi/Received:31/07/2023

DOI No:10.5505/anadolud.2023.47955

Kabul Tarihi/Accepted: 30/09/2023

pekmez gibi formlarına ek olarak etkin oral mukozit tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karadut (*morus nigra*), Fenolik Bileşik, Flavanoid, Antioksidan

had very good values in terms of total phenolic, total flavonoid and total antioxidant activities. In this respect, it is thought that lyophilized black mulberry (*morus nigra*) can be used in the treatment of effective oral mucositis in addition to its forms such as syrup, extract and molasses.

**Keywords:** Black Mulberry (*morus nigra*), Phenolic Compound, Flavanoid, Antioxidant

## 1. GİRİŞ

Karadut (*morus nigra*), halk arasında ağız yaralarının iyileştirilmesinde sıklıkla kullanılan bir besindir. Karadut (*morus nigra*) içerik olarak, antioksidan, antimitojenik, antikarsinojenik gibi çeşitli biyokimyasal aktiviteleri içeren fenolik bileşik miktarı bakımından oldukça zengin bir meyvedir (1). Meyve yapısında bulunan antosiyaninler, rutin, klorojenik asit, papyriflavonol A, kuraridin, saphoraflavanone D ve saphoraiso flavanone A güçlü antimikrobiyal, antioksidan ve antifungal özelliğe sahiptir (2,3). Karadut (*morus nigra*)'un antimikrobiyal, antikanser, antienflamatuar ve antioksidan etkisinden dolayı Karadut şurubu, pekmezi formlarının, oral mukozit (OM) önlenmesine yönelik olarak (4-10) çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen Liyofilize Karadut (*morus nigra*)'nın OM'nin oluşumunu önleme ve şiddetini azaltma üzerine etkinliği ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Oral mukozit; kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin eş zamanlı uygulanmasının, çeşitli sistemik hastalıklar ve tedavileri sonucu ortaya çıkan önemli bir komplikasyondur. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında, yüksek dozda kemoterapi uygulanan hastaların %80'inde ve baş-boyun kanseri tanısı alan radyoterapi tedavisi uygulanan hastaların %100'ünde görülmektedir (11). OM geliştiğinde radyoterapi seanslarında gecikmeye hatta kesilmelere sebep olabileceği için prognozu yakından etkilemektedir (12,13). Semptomlar genellikle tedavinin başlamasından yaklaşık 5 ila 6 hafta sonra pik yapmakta ve tipik olarak 8 ile 12 haftalar arasında düzelmektedir. Özellikle radyoterapi ile birlikte kemoterapi alan hastalarda daha erken süreçte mukozit gelişmekle beraber semptomların süresi ve yoğunluğu artmaktadır. Hastada ağrı, yemek yiyememe, kilo kaybı ve lokal enfeksiyon görülmesine neden olmaktadır (14). Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisiyle ilgili çok sayıda çalışma olmasına (4, 5, 8, 9, 15) rağmen, ağız bakımında kullanılan non farmakolojik ajanların kanıt düzeyleri henüz istenen seviyede değildir (16). Bunun nedenin, yapılan araştırmalarda farklı çalışma protokollerinin uygulanması, ilaç dışı yaklaşımlara gerektiği kadar yer verilmemesi, uygulanan girişimlerin etkinliğinin farklılık göstermesinden ve kullanılan ürünün içerik yapılarının değişkenliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Henüz karadut meta analizlerde yer almamaktadır. Etkisi ile ilgili randomize kontrollü

çalışmalara ve kanıt düzeyi yüksek sonuçlara ihtiyaç vardır (17). Dolayısıyla çalışmalardan elde edilen sonuçlar literatür ve OM ile ilgili konsensüs çalışmaları için önemli bir veri kaynağı oluşturabilecektir. Bu verilerden yola çıkarak çalışma, karadut meyvesinden elde edilen şurup türleri ve daha önce içerik tayini yapılmamış ve ilk defa değerlendirilen Liyofilize Karadut (*morus nigra*)'un Toplam Fenolik Bileşik, Toplam Flavanoid ve Toplam Antioksidan Aktivite değerlerinin ve oral mukozitte kullanımının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## 2. YÖNTEM

Liyofilizasyon işlemi, besinlerin değerini kaybetmeden muhafaza edilmesini sağlayan bir gıda koruma yöntemidir. Bu yöntemle besin değeri ürünün taze formuna çok yakın düzeyde korunabilmektedir. Dondurulmuş ürünlerle kıyaslandığında da daha yüksek koruma oranına sahiptir. Liyofilizasyon işleminde uygulanan dondurma işlemi, mikroorganizmaların faaliyetlerini durdurması bakımından gıdanın aseptik bir ortamda kurutulmasını sağlar. Maddelerin yapısını bozmadan kurutulmasından dolayı en etkin yöntem olarak bilinmektedir. Bu yöntem ile karadut içindeki etken maddelerin korunabileceği öngörülmektedir.

### Örneklem Yöntemi

Çalışmada kullanılacak Karadut (*morus nigra*) Şurup 1, Şurup 2 ve Şurup 3 eczanelerde en fazla piyasa değeri olan, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından onaylı olarak satılan Karadut Şuruplarından dokuz tanesi listelenerek basit randomizasyon yöntemi ile seçilmiştir. Liyofilize Karadut (*morus nigra*) 1 Türkiye'de Liyofilize karadut üretimi yapan bir firmadan elde edilmiştir. Liyofilize Karadut (*morus nigra*) 2 Afyonkarahisar yöresinde yetiştirilen Karadut ağaçlarından meyve zamanı olan 15 Haziran 2022 tarihinde toplatılmış ve çalışılincaya kadar -900C 'de saklanmıştır. Liyofilize Karadut (*morus nigra*) 2 numunesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Gıda Kontrol Uygulama ve Araştırma Merkezinde, Liyofilizatör (Freeze Dryer) cihazında kurutulmuştur. Liyofilize Karadut (*morus nigra*) hava almayacak ve güneş ışığı görmeyecek şekilde 20 gr. lık tek kullanımlık paketler halinde hazırlanmıştır.

**Liyofilizasyon (Dondurarak kurutma)**

Liyofilizasyonda yüksek ısı kullanımı olmadığı için genellikle biyolojik kökenli sıvı veya sıvı oranı yüksek olan katı maddelerin uzun süre iç ve dış etkenlerden korunarak kurutulmaları sağlanır ve geleneksel kurutma yöntemlerine göre enzimatik olmayan esmerleşme, protein yapısında bozulma ve bazı enzimatik reaksiyonlar azaltılır (18,19).

**Liyofilizasyon işlem basamakları;**

**Ürünün Dondurulması:** Ürünün ön hazırlık işlemleri sonrası  $-90^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak kristal form oluşturulmasıdır.

**Süblimasyon (Birincil Kurutma):** Donmuş üründe bulunan yaklaşık %90-95 su içeriğinin uzaklaştırılması işlemidir.

**Desorpsiyon (İkincil Kurutma):** Birincil kurutma işleminden geriye kalan (yaklaşık %5-10) suyun uzaklaştırılması işlemidir (18).

**Total fenolik bileşik miktarı tayini**

Karadut şurupları ve Karadutların liyofilize edilmiş su ekstralarında bulunan fenolik bileşik miktarı Folin-Ciocalteu reaktifi ile total olarak belirlenmiştir (20). Fenolik bileşik standardı olarak gallik asit kullanıldı. Bunun için öncelikle gallik asitten bir standart grafik hazırlandı. Şuruplar ve Karadutların liyofilize edilmiş su ekstraları'nın mevcut fenolik bileşik miktarını belirlemek için hazırlanmış olan stok çözelti kullanıldı. Stok çözeltilerden 1000  $\mu\text{g}$  ekstre alınarak bir vezin kabına konulmuş ve hacim 23 ml'ye saf suyla tamamlanmıştır. Karışıma 0,5 ml FolinCiocalteu reaktifi ve 3 dakika sonra da 1.5 ml %2'lik  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ilave edilmiş. Numuneler 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Bu süre sonunda numunelerin 760 nm'deki absorbansı, saf sudan oluşan köre karşı okundu. Numunelerin absorbans değerlerine karşılık gelen gallik asit ekivalen (GAE) miktarı standart grafikten elde edilen denklem yardımıyla tespit edildi. Sonuçlar gallik asit ekivalen olarak verildi (21).

**Total flavonoit miktarı tayini**

Şuruplar (3 çeşit) ve liyofilize karadutların (2 çeşit) su ekstralarından total flavonoit miktarı Park ve ark. (1997) 'nın metoduna göre yapılmıştır. Tayin için bir vezin kabına 1000  $\mu\text{g}$  ekstre alındı. Daha sonra deney tüpüne aktarılan ekstre 0.1 ml (1 M) suda hazırlanmış  $\text{CH}_3\text{COOK}$  ve 0.1 ml (%10)  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$  içerikli çözeltiler 4.3 ml etanol çözeltisi ile seyreltildi ve vorteksde karıştırıldı. Numuneler oda ısısında 40 dak. inkübe edildikten sonra 415 nm'de absorbansları okundu. Total flavonoit miktarı tayininde standart olarak kuersetin kullanıldı ve standart kuersetin grafiğinden elde edilen denkleme göre total flavonoit miktarı mikrogram kuersetin ekivalen (KE) olarak kaydedildi (22).

**Total Antioksidan Aktivite Tayini**

ABTS (2,2'-azinobis(3-ethylbenzthiazolinesulfonate) (7 mmol/L) ve potasyum persülfat (4.95 mmol/L) eşit oranda karıştırıldıktan sonra 12 saat oda ısısında bekletildi. Çalışma reaktifi çalışılacağı gün fosfat tampon ile absorbansı 734 nm dalga boyunda 1.0-1.5 arası bir değerde dilüe edildi. 5  $\mu\text{l}$  örnek numune, 995  $\mu\text{l}$  çalışma reaktifi ile karıştırılarak 15 dak. bekletildi ve 734 nm dalga boyunda okundu. Standart için Trolox, kontrol için fosfat tampon kullanıldı. Sonuçlar milimol/L olarak verildi (18).

**Etik**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (03.09.2021 tarihli, 2021/10 numaralı etik kurul kararı).

**Aydınlatılmış Onam:** Vaka çalışması olmadığı için aydınlatılmış onam bulunmamaktadır.

**3. BULGULAR**

Karadut (*morus nigra*)'nın şurup, pekmez gibi kullanım ürünlerinin oral mukozit tedavisinde oldukça sık kullanıldığı ve farklı sonuçlar ortaya çıkardığı görülmektedir. Bu durumun muhtemel sebepleri; şurup, pekmez vs. elde edilmesinde meyvenin ısı, ışık, kimyasallar gibi ajanlara maruz kalması sonucu içeriğinde bulunan fenolik bileşikler, flavanoidler ve antioksidanların miktarında oluşan kayıplardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Karadut (*morus nigra*) numunelerine ait analiz sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre, sırasıyla Toplam fenolik, Toplam Flavanoid ve Toplam antioksidan aktivite değerleri;

Şurup 1; toplam fenolik bileşik değeri %0.31 mg/GAE (Gallik asit'e eşdeğer), toplam flavonoid miktarı %0.05 mg/KE (Kerasetin'e eşdeğer) ve toplam antioksidan aktivite değeri %0.71 mg/ TEAC (Troloks'a eşdeğer antioksidan kapasite),

Şurup 2; toplam fenolik bileşik değeri %0.07 mg/GAE, toplam flavonoid miktarı %0.03 mg/KE, toplam antioksidan aktivite değeri %0.14 mg/ TEAC

Şurup 3; toplam fenolik bileşik değeri %0.47 mg/GAE, toplam flavonoid miktarı %0.08 mg/KE, toplam antioksidan aktivite değeri %0.77 mg/ TEAC

Liyofilize Karadut (*morus nigra*) 1; toplam fenolik bileşik değeri %3,23 mg/GAE, toplam flavonoid miktarı %0,58 mg/KE, toplam antioksidan aktivite değeri %2.88 mg/ TEAC ve Liyofilize Karadut (*morus nigra*) 2; toplam fenolik bileşik değeri %1.49 mg/GAE, toplam flavonoid miktarı %0.25 mg/KE, toplam antioksidan aktivite değeri %2,03 mg/ TEAC olarak belirlenmiştir.

**Tablo.1:** Karadut (Morus Nigra) Numuneleri Analiz Sonuçları

KARADUT (MORUS NİGRA)	TOPLAM FENOLİK BİLEŞİK (%)	TOPLAM FLAVONOİD MİKTARI (%)	TOPLAM ANTIOKSİDAN AKTİVİTE DEĞERİ (%)
Karadut (Morus Nigra) Şurubu 1	0.31	0.05	0.71
Karadut (Morus Nigra) Şurubu 2	0.07	0.03	0.14
Karadut (Morus Nigra) Şurubu 3	0.47	0.08	0.77
Liyofilize Karadut (Morus Nigra) 1	3.23	0.58	2.88
Liyofilize Karadut (Morus Nigra) 2	1.49	0.25	2.03

#### 4. TARTIŞMA

Karadut (morus nigra)'nın antioksidan ve antimikrobiyal etkilerinin yanında, bir çok önemli biyolojik aktiviteye de sahip olduğu belirtilmektedir (23). Karadut ve ürünleri (şurup, pekmez vs)'nin OM tedavisini içeriğinde bulunan fenolik bileşikler ve antioksidan aktivite ile sağladığı bildirilmektedir (3, 4, 10). Literatür taramalarında Liyofilize Karadut (morus nigra)'nın fenolik bileşikler ve antioksidan aktivite tayini hakkında bir çalışmaya rastlanmamıştır. Liyofilize Karadut (morus nigra) 1'in ilk defa tespit edilen toplam fenolik içerik değeri %3.23 mg/GAE, toplam flavanoid değeri %0.58 mg/KE ve toplam antioksidan aktivite değeri %2.88 mg/ TEAC düzeyinde bulunmuştur. Liyofilize Karadut (morus nigra) 2'nin toplam fenolik bileşik değeri %1.49 mg/GAE, toplam flavanoid miktarı %0.25 mg/KE, toplam antioksidan aktivite değeri %2.03 mg/ TEAC olarak belirlenmiştir. Karadut (Morus Nigra)'nın çeşitli ekstraktlar (metanol, etanol) ile yapılan çalışmalarında, toplam antioksidan aktivitesi 15-21 mg/g taze meyve düzeyinde olmakla birlikte, toplam fenolik içerik 1.83- 2.49 mg/g taze meyve aralığında bulunmuştur (3).

Karadut (morus nigra) taze meyve örneklerinde nem içeriği yapılan denemelerde ortalama %80-83 olarak belirtilmekte olup liyofilizasyon sonrası Karadut (morus nigra)'tan %17-20 oranında kuru madde elde edilmektedir. Dolayısıyla elde edilen kuru maddeye yaklaşık %80 su ilavesi kurutma öncesi yapısına yeniden kavuşmasını sağlamaktadır (18).

Karadut (morus nigra)'nın çeşitli içerikleri OM tedavisinde kullanılırken hangisinin tercih edileceği konusunda fikir ayrılıkları ve farklılıklar görülmektedir. Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre, Liyofilize Karadut (morus nigra) içerik olarak oldukça zengindir ve OM tedavisinde bu açıdan kısa sürede daha etkin sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında Liyofilize Karadut (morus nigra) doğrudan kuru formda kullanılabileceği gibi OM hastalarında ağız içi ağrı ve ülserasyon varlığında sulandırılarak tüketilebilmesi kullanım kolaylığı açısından önemli bir faktördür. Bu durum OM önleme ve tedavisi bakımından değerli olabilir. Karadut (morus nigra)'nın şurup, ekstrakt, pekmez gibi

formlarına ek olarak OM önleme ve bakım-tedavisinde kullanılabileceğinin literatüre önemli bir katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Güncel literatürde, OM önleme ve tedavisine yönelik pek çok çalışma olmasına rağmen kullanılan ajanların etkinliği istenen düzeyde gösterilmemiştir. Bunun sebebi semptomların giderilmesi için farklı ağız bakım materyallerinin farklı doz ve şekillerde, farklı hastalık türlerinde uygulanmasına bağlı olarak, etkilerinin değişkenlik göstermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Oral mukoziti önleme ve tedavisi için iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmaların yeterli olmaması ve sonuçların tartışmalı olması nedeniyle OM bakımında kullanılabilecek etkin girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılacak olan uygulamaların OM önleme ve tedavi etkinliği ile hasta güvenliği ve konforunu en üst düzeye çıkaracağı, OM'ye bağlı ortaya çıkan inatçı ağrı, beslenme problemleri gibi sorunların kısa sürede en aza indirilebileceği öngörülmektedir, Elde edilen verilerin literatüre önemli bir katkı sağlayacağı,

Hemşirelik bakımı açısından oldukça önemli ve elzem olan OM bakımı konusunda güncel bilgilere zenginlik katacağını düşündüğümüz bu sonuçların hemşirelik çalışmalarında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

#### Teşekkür

21.GENEL.022 numaralı proje ile projemi maddi olarak destekleyen Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne

Çalışmada kullanılan Liyofilize Karadut (Morus Nigra)'u bize temin eden Freshbak Organik Doğal Gıda San. Tic. A.Ş.'ye ve

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Gıda Kontrol Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne

Karadut (Morus Nigra) içerik analizlerini yapan Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (AÜBİBAM)

Teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

- 1- Rodrigues Elisana L, Marcelino G, Silva Gabriela T, Figueiredo Priscila S, Garcez Waldir S, Corsino J, et.al. Nutraceutical and medicinal potential of the morus species in metabolic dysfunctions. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(2): 301.
- 2- Yalçı Uygur E. Karadut (morus nigra) meyvesinin bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2015.
- 3- Akmeşe O, Acet T, Özcan K. Morus nigra l. karadut meyve ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesinin ve antibiyotiklerle sinerjistik etkisinin belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020;10 (4): 983-95.
- 4- Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled study in head and neck cancer patients. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2017; 23(17): 971-79.
- 5- Alışarlı E. Kanser tanısı ile izlenen çocuklarda ağız bakımında kullanılan sodium bikarbonat ve karadut lolipopunun oral mukoziti önleme üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.
- 6- Ergani Anna C. Ratlarda, karadut meyve (morus nigra) ekstresinin, metotreksat ilişkili intestinal hasar üzerine koruyucu etkisi. Uzmanlık Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
- 7- Korkut Bayındır S. KOAH'lı bireylere karadut şurubu ile yapılan ağız bakımının oral mukozit iyileşmesi üzerine etkisi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
- 8- Albayrak A. Kemoterapi alan çocuklarda karadut şurubu ile sakız çiğneme uygulamasının oral mukozitleri önleme üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
- 9- Çullu M. Ameliyat sonrası kemoterapi alan hastalarda karadut şurubu ve hyalüronik asitin oral mukoziti önlemedeki etkileri. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
- 10- Harman M, Ovayolu N, Ovayolu Ö. The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: a nonrandomized controlled trial: A Turkish study. *J Pak Med Assoc*, 2019; 69: 811.
- 11- Huang BS, Wu SC, Lin CY, Fan KH, Chang JTC, Chen SC. The effectiveness of a saline mouth rinse regimen and education programme on radiation- induced oral mucositis and quality of life in oral cavity cancer patients: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care*, 2018; 27: e12819l.
- 12- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer medicine*, 2017; 6(12): 2918-31.
- 13- Lalla RV, Brennan MT, Gordon SM, Sonis ST, Rosenthal DI, Keefe DM. Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy. *JNCI Monographs*, 2019, 2019; (53): 17-24.
- 14- Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, Strano S. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020; 39(1): 1-15.
- 15- Harman M. Hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan farklı solüsyonların oral mukoziti önlemede etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
- 16- Can G. (Ed.). (2008). Onkoloji hemşireliğinde semptom yönetimi konsensus 2007. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 2008.
- 17- Can, G. (Ed.). Onkoloji hemşireliğinde kanıttan uygulamaya konsensus 2014. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 2015.
- 18- Doboğlu H. Liyofilizasyonun karadut (morus nigra) kurutmadaki potansiyelinin konveksiyonel ve vakumlu kurutma teknikleriyle kıyaslanarak belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012.
- 19- Bhatta S, Stevanovic Janezic T, Ratti C. Freeze-drying of plant-based foods. *Foods*, 2020; 9 (87): 2-22.
- 20- Singleton VL, Orthofer R, LamuelaRaventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, 1999; 299: 152- 78.
- 21- Bursal E. Kivi meyvesinin (actinidia deliciosa) antioksidan ve antiradikal aktivitelerinin belirlenmesi, karbonik anhidraz enziminin saflaştırılması ve karakterizasyonu. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2009.
- 22- Park YK, Koo MH, Ikegaki M, Contado JL. Comparison of the flavonoid aglycone contents of Apis mellifera propolis from various regions of Brazil. *Arquivos de Biologiae Technologia*, 1997; 40: 97-106.
- 23- Budiman A, Aulifa DL, Kusuma ASW, Sulastri A. Antibacterial and antioxidant activity of blackmulberry (morusnigra l.) extract for acne treatment. *Pharmacogn J*, 2017; 9(5): 611-14.