



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA ORAL MUKOZİT'İN KLİNİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rahime TÜTEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA ORAL MUKOZİT'İN KLİNİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rahime TÜTEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	33
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	48
Kaynaklar.....	54
Ekler.....	61
Kısaltmalar.....	63
Teşekkür.....	65
Özgeçmiş.....	66

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı solid organ tümörü ve lenfoma nedeniyle kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alan, oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik özelliklerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Değerlendirmeler 1 Mayıs 2012- 31 Mayıs 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniklerinde ve Çocuk Onkolojisi Polikliniğinde gerçekleştirildi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, histopatolojik tanısı ve evresi, KT planı, RT alıp almadığı, KT aralıkları kayıt edildi. Çalışma başlangıcında hastaların günlük ağız bakımı alışkanlıklarına ilişkin, anket formunda yer alan sorular yöneltildi. Oral mukozit gelişen hastaların günlük ağız bakımı ve oral mukozite eşlik eden oral alım güçlüğü, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, konuşma güçlüğü, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve ateş semptomları değerlendirildi ve kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan hastaların 42'si (%48,3) kız ve 45'i (%51,7) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $78,8 \pm 59,7$ ay olarak bulundu. Yaş sınırları 1 ay ile 209 ay arasında değişmekteydi. Hastaların 24'ünde (%27,4) lenfoma mevcuttu. Lenfomalı olguların 12'sinde (%13,7) non-Hodgkin lenfoma (NHL), 12'sinde (%13,7) HL tanımlandı. Hastaların 18'i (%20,7) santral sinir sistemi tümörü (SSS) tanısı aldı. Olguların 11'i (%12,7) kemik sarkomu, 11'i (%12,7) nöroblastom (NBL), 8'i (%9,2) Wilms tümörü, 5'i (%5,8) rabdomiyosarkom (RMS) tanısı aldı. Malign germ hücreli tümör, retinoblastom (RBL), hepatoblastom (HBL), malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) tanımlanan ikişer hasta (%2,3) çalışma grubunun toplam %9,2'sini oluşturdu. Birer olguda adrenokortikal karsinom ve kolon karsinomu gözlemlendi (%2,3). Araştırma grubundaki hastaların 38'i (%43,7) RT aldı. Çalışma süresince hastaların 46'sında (%52,8) oral mukozit gelişirken 41'inde (%47,2) gelişmedi RT sürecindeki hastaların %47,3'ünde oral mukozit gözlemlendi. İlk değerlendirmede verilen günlük ağız bakımı anket verilerine göre 87 hastanın

61'inin (%70,1) hergün diş fırçaladığı, 3'ünün (%3,4) sodyum klorür veya sodyum bikarbonat ile gargara ve ağız çalkalama uyguladığı, 5'inin (%5,7) diş fırçalama ve gargarayı birlikte sürdürdüğü belirlendi. Toplam olarak 69'unun (%79,2) günlük ağız bakımı yaptığı saptandı. Oral mukozit gelişen hastaların 31'i (%67,3) günlük ağız bakımı yaparken, oral mukozit gelişmeyen hastaların 38'i (%92,7) günlük ağız bakımı yapıyordu, oral mukozit gelişmeyen grupta ağız bakımı alışkanlığı anlamlı olarak yüksekti (p:0,004). Tüm tanı grupları birlikte alındığında ilk KT dozu ile mukozit gelişimi arasındaki süre ortalama $11,3 \pm 8,1$ gün bulunmuştur. Bu süre 1-33 gün arasında değişmiş olup ortanca değer 10 gündür. B hücreli NHL'li hastalarda ortanca 3 gün (1-10 gün), T-Hücreli NHL'li hastalarda ortanca 19. gün (13-21 gün), SSS tümörlerinde ortanca 9,5 gün (4-24 gün), kemik sarkomlarında ortanca 13 gün (2-27 gün), diğer solid tümörlerde 10. günde (2-33 gün) mukozit bulguları gözlenmiştir. Günlük izlemde mukozitin düzelleme süresi ortalama $14,1 \pm 13,8$ gün (sınırlar 2-25 gün) ortanca 11 gün bulunmuştur.

Yorum: Solid organ tümörü ve lenfoma nedeniyle kemoterapi alan çocuk hastalarda da oral mukozite sık (%52,8) rastlanmaktadır. Oral mukozitlerin çoğu (%80,4) ağır seyretmekte ve nüks (%56,5) izlenmektedir. NHL ve kemik sarkomlu hastalarda daha yüksek oranda mukozit gözlenmiştir. Daha geniş hasta gruplarında, daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Düzenli ağız bakımı oral mukozit gelişimini azaltmakta yararlı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Solid organ tümörü, lenfoma, kemoterapi, oral mukozit

SUMMARY

CLINICAL EVALUATION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN WITH ONCOLOGIC ILLNESS

Objective: The aim of this study is to compare the demographic and clinical characteristics of children with and without oral mucositis receiving chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) for solid organ tumors and lymphoma.

Methods: Evaluations were conducted between May 1st, 2012 - May 31st 2013, at Uludağ University Pediatrics Department and Outpatient Clinic of Pediatric Oncology Division. All patients' age, gender, histological diagnosis and stage, CT plan, whether they received RT and CT intervals were recorded. At the beginning of the study questions from the questionnaire were asked to the patients about their daily oral care habits. Patients who develop oral mucositis associated with daily oral care and oral ingestion mucosity with difficulty in swallowing, hoarseness, difficulty in speaking, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and fever symptoms were evaluated and recorded.

Results: Of the patients, 42 (48.3%) were female and 45 (51.7%) were male. The average age of the patients was 78.8 ± 59.7 months . Age limits ranged from 1 month to 209 months .In 24 patients (27.4%) there was lymphoma . Lymphoma in 12 patients (13.7%), non-Hodgkin's lymphoma (NHL) , 12 (13.7%) were identified HL . 18 patients (20.7%), central nervous system tumors (CNS) was diagnosed . 11 cases (12.7%) of bone sarcoma, 11 (12.7%) neuroblastoma (NBL) , 8 (9.2%), Wilms' tumor , 5 (5.8%) rhabdomyosarcoma (RMS) was diagnosed . Malignant germ cell tumors, retinoblastoma (RBL) , hepatoblastoma (HBL) and malignant peripheral nerves sheath tumor (MPST) were described at two patients in each of them (2.3%) and they were 9.2 % of the total study group .Adrenocortical

carcinoma and colon carcinoma was observed in one patient (2.3%) . 38 patients (43.7 %) of study group received RT .During the study, in 46 patients (52.8%), oral mucositis developed and in 41 (47.2%) not developed . Oral mucositis was observed in 50% of patients in the process of RT . According to the daily oral care survey data that learned 61 of 87 patients (70.1%) were brushing tooth everyday, 3 of the patients (3.4%) applied gargle or mouthwash with table salt (sodiumchloride) or dining carbonate (sodiumbicarbonate) , 5 patients (5.7%) were maintained brushing teeth and gargle together. A total of 69 patients (79.2%) were made daily oral care . 31 of the patients with oral mucositis (67.3%) were having daily oral care, while 38 (92.7%) patients who did not developed oral mucositis were having daily oral care . For patients that did not developed oral mucositis, oral care habits were significantly higher (p: 0,004). All diagnostic groups taken together, the average time between the development of mucositis and the first dose of chemotherapy was 11.3 ± 8.1 days .This time varied between 1-33 days and the median value was 10 days . B-cell NHL patients' median was 3 days (1-10 days), T-cell NHL patients' median was 19 (13-21 days) , CNS tumors' median was 9.5 days (4-24 days), bone sarcomas median was 13 days (2-27 days) and in other solid tumors' median was 10 days (2-33 days) when show evidence of mucositis. The mean duration of mucositis was 14,1 (-+) 13,7 days in all of groups .

Conclusion: Oral mucositis is frequently (52.8%) developing in children receiving chemotherapy for solid organ tumors and lymphoma. In most of these patients (80.4%) oral mucositis is frequently severe and recurrent (56.5%). More comprehensive prospective studies in larger number of patients are needed. A higher rate of oral mucositis have been observed in patients with NHL and bone sarcoma . Regular oral care has been helpful in reducing the development of oral mucositis .

Key words: Solid organ tumors, lymphoma, chemotherapy, oral mucositis.

GİRİŞ

Tanım

Ağız boşluğu, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi olan mukozaya zarar verici etkinin ana hedeflerindedir. Ağız boşluğunda gözlenen lezyonlar için mukozit ve stomatit sözcükleri birbiri yerine kullanılmıştır. Günümüzde mukozit ağız boşluğu ve gastrointestinal kanalın mukozasındaki zedelenmeyi ve inflamatuvar reaksiyonu ifade eder. Oral mukozitten (OM) farklı olarak stomatit ise yalnızca mukozada değil, dişler, diş kökleri ve periodontiyum dahil tüm ağızda gözlenen inflamasyonu kapsamaktadır. Oral bölgeden itibaren bütün gastrointestinal kanal, beslenme kanalı olarak tanımlanmakta ve bu mukozitin tüm kanalı etkilediği artık bilinmektedir (1,2).

Mukozit, sitotoksik kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulanan hastalarda majör komplikasyonlardan biridir. Onkolojinin akut toksik etkileri arasında önemli yer tutar. Genellikle ağrı, kanama, ülserasyon, ağız kuruluğu, tat değişikliği ve beslenme bozukluğu birbirini izler. Bu oral problemler hastanın sağlığını bütünüyle ilgilendirir. İmmün sistem baskılandığında ağız boşluğu sistemik enfeksiyonların ana kaynağıdır. Konuşmada güçlük, yutma güçlüğü olur. Sıvı ve besin alımının ağırlı ve yetersiz olması sonucunda dehidratasyon ve malnutrisyon gözlenir. Ağız kokusu da sıklıkla rastlanır. Mukozitli hastalarda şiddetli ağrıdan başka, psikososyal sonuçlar da önemlidir. Konuşma ve iletişim zorlaşmıştır. Hasta depresyona eğilimlidir. Mukozit hastanın rahatını, beslenmesini, konuşmasını, gülümsemesini, iletişimini ve kendini iyi hissetmesini engeller (Şekil-1).



Şekil-1: Kanser kemoterapisine bağlı mukozit.

Çocuklarda onkolojik tedavinin istenmeyen etkileri ve girişimler birincil hastalığın kendisinden daha fazla ağrıya neden olabilir. OM çocuk hastalarda da çok ızdıraplı ve genel durumu bozan bir problemdir. Hastanede yatışı ve enfeksiyonları artırmaktadır. OM bu özellikleri ile sağlık hizmetinin ekonomik maliyetini artıran boyuttur. Tedavisi devam eden bir çocukta OM sonraki KT zamanının gecikmesine ya da doz azaltımına neden olur. Doz yoğunluğunun düşmesi onkolojik tedavide istenmeyen bir durumdur. Değerlendirme kolaylığı nedeniyle daha çok OM dikkati çekse de, mukozit OM'den ibaret değildir. Kısacası mukozit hem yaşam kalitesini bozan hem de onkolojik tedaviyi ve sağkalımı etkileyen çok önemli bir klinik sorundur. Kanser tedavisindeki hematolojik toksik etkiler büyüme faktörlerinin kullanımı ile kontrol edilebilmektedir. Böylece mukozitin kontrolü daha da önemli hale gelmektedir.

Sıklığı

Oral ve gastrointestinal mukozitin sıklığı bilinmemektedir. Yayınlarda genellikle aynı protokolü almış hasta grupları için mukozit oranları verilmiştir. İdame tedavilerinde %10'dan az, primer tedavilerin ağırlığına göre %40-80, kök hücre transplantasyonunda en az %80 oranında mukozit görüldüğü tanımlanmaktadır (3). Erişkinlerde baş boyun kanserlerinde RT verilen olgularda, hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılanlarda ve

melfalan alan gruplarda mukozit sıklığı %75 olarak verilmektedir. Veriler solid tümörler için KT alan hastalarda mukozit sıklığının gözden kaçırıldığını düşündürmektedir. Erişkin kanserlerinde standart protokoller için mukozit sıklığı %40-70 olarak verilmektedir. Çocukluk çağı için rakamlar belirsizdir. Çocukluk çağı kanserlerinde erişkine göre üç kat fazla OM gözleendiği bildirilmiştir (4). Daha yakın verilere göre OM kanserli çocukların %52-80'inde görülür (5). Hastanın semptomları ve fizik bulgular nedeniyle OM kolayca saptandığı halde, intestinal mukozitin tanımlanması zordur. Bu nedenle intestinal mukozitin insidansına ait güvenilir veri yoktur. Bu durum sorunun gerçek klinik boyutunu gizlemektedir. Orointestinal mukozitin gerçek sıklığının iyi bilinmemesi günlük uygulamalarda mukozit sorununun gerekenden az dikkate alınmasına neden olmaktadır.

Fizyopatolojisi

Kanser tedavisine bağılı ortaya çıkan mukozitin temel fizyopatolojik mekanizmaları üzerinde 1990'lı yılların sonlarından beri durulmaktadır.

Oral mukoza lamina propriayı örten çok katlı yassı epitelden oluşur. Lamina propriya bağı dokusu fibroblastlar, kılcal damarlar, makrofajlar ve ekstraselüler matriksten oluşur. Ağız yüzeyi çiğneme ve tat almaya farklılaşmış alanlara sahiptir. Yanaklar, dudakların iç yüzeyi, dilin ventral yüzeyi, ağız tabanı ve yumuşak damaktaki epitel keratinize değildir. Tersine gingiva, dil kökü ve sert damakta keratinize epitel yer alır. Epitele ait kök hücreler ince bir lamina propriya üzerinde bulunur. Ağız mukozası da tıpkı cilt gibi yenilenme özelliğindedir (6,7). Bazal tabakadaki çoğalan hücreler kardeş hücreleri oluşturur ve bunlar yüzeye doğru göç ederler. Özefagus mukozası çok katlı yassı epitelle kaplıdır. Midede ise tek katlı silindirik epitel vardır. Barsak epiteli tek tabakalıdır. İnce barsaklardaki enterositler silindirik epitel hücreleridir. Mukus üreten hücreler villus yapısında organize olmuştur. Her villusun dibinde glandüler kriptalar yerleşmiştir. Kolon ve rektum aynı tip epitele sahiptir, anüste çok katlı epitel yer alır. Tükrük bezleri submukozada yerleşir (6). Normal koşullarda ağız mukozası 5-14 günde, barsak mukozası 4 günde bir yenilenir. Birçok sitokinler, kalsiyum iyonları, retinoik asit ve vitamin D3 önemli uyarıcı faktörlerdir. Ayrıca peptidler (Tümör büyüme

faktörü-alfa (TGF- α), Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trefoil peptid) büyüme faktörü ve koruyucu faktör olarak etki eder. Bu hücre döngüsünün farkı, onkolojik tedaviden sonra neden önce intestinal mukozit geliştiğini açıklar. Ağızda non-spesifik ağrıyı ileten C-tipi miyelinsiz lifler vardır. Ayrıca A-sigma fibrilleri ile bağlantılı olarak uyarıları hızlı ileten, ayrıntılı olarak algılanmasına neden yüksek eşik değerli nosiseptörler bulunur. Mukozanın dengesi üst tabakasındaki hücrelerin farklılaşması ve apoptozisi ile alt tabakadaki hücrelerin integrin ekspresyonu, adherensin düzenlenmesi ve mitotik aktivite arasındadır. OM geliştiğinde açığa çıkan sinir lifleri şiddetli ağrıya neden olur (6,8).

Mukozit patogenezinde rol oynadığı düşünülen faktörler Tablo-1’de sıralanmıştır (8).

Tablo-1: Mukozit patogenezinde rol oynayan faktörler.

Serbest radikaller
Serbest oksijen radikalleri (SOR)
Aktive olup apoptoza yol açanlar etkenler
NF- $\kappa\beta$ AP1 ailesi (c-fos, c-jun) ve kaspaz 3 P53 tümör baskılayıcı genler Pro-apoptotik protein (BAX) MAPK Seramid üretimi (Sfingomiyelinaz, seramid sentetaz) Nitrik oksit Sitokinler: IL-1 β , IL-6, TNF- α (Ayrıca NF- $\kappa\beta$, MAPK, AP1 ailesini ve MMP’yi aktive eder) Siklooksijenazlar MMP

NF- $\kappa\beta$: Nükleer faktör kappa beta, MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz, IL-1 β : İnterlökin 1 beta, TNF- α alfa: Tümör Nekroz Faktörü alfa, MMP: matriks metalloproteazları

Mukozit gelişiminin mekanizması uzun süre klonal hücre ölümü ile açıklanmıştır. KT ve/veya RT’nin bazal epitelin hızlı çoğalan hücrelerini doğrudan hedeflediği düşünülmüştür. Tükrüğün koruyucu özelliğinin kaybedilmesi ve sitokin salınmasının mukozitlere dolaylı katkısı öne

sürülmüştür. Bu açıklamalar mukozitin yalnızca epitel zedelenmesinin sonucunda olduğu görüşüne dayanmaktadır (2). Son yıllarda artan biyolojik araştırmalar ve gözlemler mukozit fizyopatolojisinin sanılandan çok daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Epitel ile mukozayı oluşturan bütün diğer hücreler arasındaki dinamik etkileşim anlaşılmaya başlanmıştır.

Onkolojik tedavi alan bir hastada, önce KT veya RT'nin doğrudan etkisi ile bazal epitel hücrelerinde DNA sarmalı kırılır. Böylece doku hasarı ve hücre ölümü olur. DNA zedelenmesinden başka dolaylı mekanizmalar da vardır. Bunların en önemlisi SOR ve aracı moleküllerin oluşumudur (6,8,9). SOR endotelde, fibroblastlarda, makrofajlarda ve epitel hücrelerinde NF- κ B gibi transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna yol açar. NF- κ B birçok biyolojik yanıtı geniş sınırlarda kontrol eden, beş üyesi olan bir transkripsiyon faktörü ailesidir. Sitokinler, radyasyon, anti-neoplastik ilaçlar gibi hücre dışı uyarılara maruz kalan hasarlı hücrelerin yok edilmesini belirleyen genlerin aktivasyonunda etkilidir. NF- κ B aktivasyonu pro-apoptotik veya anti-apoptotik etkide olabilir. NF- κ B uyarımı yapabilen fizyolojik veya iyatrojenik faktörler 200 civarındadır. Bakteri ve bakteri duvarı ürünleri, viruslar, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin 1 (IL-1), İnterlökin 2 (IL-2), İnterlökin 12 (IL-12), İnterlökin 15 (IL-15), İnterlökin 17 (IL-17), TNF- α), hemoraji, şok, hiperglisemi, mitojenler, büyüme faktörleri, sitotoksik ilaçlar ve iyonizan radyasyon NF- κ B aktivitesini artırır. NF- κ B aktivasyonu proapoptotik mekanizmaları tetiklediğinde hem tümör ölümü hem de mukozaya zarar verici yan etkiler artmaktadır. Anti-apoptotik yolak tetiklenirse kanser hücrelerinin onkolojik tedaviden korunması, direnç göstermesi mümkün olmaktadır. Her iki durumu destekleyen kanıtlar vardır. NF- κ B çoklu ilaç direncini etkileyebilir (4,6,7,9).

Makrofajlar TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler yaparak doku hasarını ilerletirler. Bu sinyal molekülleri pozitif geri bildirim yaparlar. Örneğin TNF- α , NF- κ B ve sfingomiyelinazı aktive ederek mukozada daha fazla hücre ölümüne neden olur. İlâveten, doğrudan veya dolaylı epitel kök hücre harabiyeti oluştukça yenilenme kapasitesi kaybedilir. Sonuçta epitel incelmeye başlar. Atrofi, mukozal incelme ve ülserasyon birbirini izler. Kırık dişler, çocuklarda ortodontik tedavi apareyleri ve erişkinlerde protezlere bağlı

travmalar ve ağızdaki mikroorganizmalar süreci hızlandırır. KT mukozitlerinde ilaçların submukozal kan damarlarıyla bazal hücrelere geçebildiği ve hasara yol açtığı öne sürülmektedir. Tükürkle mukozaya ulaşan kemoterapötiklerin de mukozitte rolü olduğu düşünülmüştür. Kemik iliğinin baskılanması KT mukozitini şiddetlendirir (6,10). Mukozitin klinik semptomları başlıca epitel hasarına bağlı olmakla beraber, mukozit farklı hücre grupları arasındaki biyolojik olaylar dizisi sonucunda ortaya çıkar. Morfolojik gözlemler epitel hasarından önce bağ dokusu ve submukozadaki endotelde değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca seçilen rejime göre mukozit şekli ve iyileşmesi değişmektedir. Endotel hasarından başka mukozit sırasında submukozadaki fibroblastlarda akut apoptozis görülür. Hem RT hem de etoposid (VP-16), sitozin arabinozid (ARA-C), melfalan gibi antineoplastik ilaçlar fibroblastlarda apoptozise yol açar. ARA-C'ye ikincil fibroblast apoptozisinde p53 ve kaspaz 3 aktivasyonu gözlenmiştir. Lökosit infiltrasyonu geç dönemde yani ülseratif fazda görülür. Makrofajlar baş boyun RT'si alan hastalarda submukozada birikmektedir. Mukozitin erken evrelerinde iltihabi hücre infiltrasyonu yoktur. Ancak pro-inflamatuar sitokin (TNF- α ,IL-6) düzeyleri mukoziti olan insan ve hayvanlarda hem periferik kanda hem mukozada yüksektir. Mukozit gelişen lösemili hastalarda ve kemik iliği transplant alıcılarında daha yüksek TNF- α ve IL-6 seviyeleri rapor edilmiştir. Sitokin yapımı doku hasarı ile korelasyon göstermektedir (4,6,10,11).

RT'ye bağlı mukozitlerde sfingomyelin yolağında ortaya çıkan seramid mukoziti tetikleyen faktör olarak öne sürülmüştür. AP1 transkripsiyon ailesi üyeleri olan c-FOS ve c-JUN KT ve RT'ye bağlı doku zedelenmesi ile bağlantılıdır. Bu transkripsiyon faktörleri epitelyum hücre çekirdeklerinde, fibroblast, endotel hücresi ve makrofaj gibi diğer mukoza hücrelerinde vardır (6,11). Onkolojik tedaviye ikincil moleküler olayların anlaşılması önlem ve tedavi için yeni hedeflerin belirlenmesini sağlamaktadır.

Mukozitin evreleri

Mukozit dinamik ve devamlı bir süreçtir. OM'nin fizyopatolojisi 1998 yılında Sonis tarafından 4 fazda tanımlanmıştır; i. Başlangıç, ii. Sinyal iletimi

ve amplifikasyonu, iii. Ülserasyon ve inflamasyon fazı ve iv. İyileşme fazı (12).

i. Başlangıç fazı

KT ve RT'nin uygulanmasını takiben hızla doku zedelenmesi olur. Bazal epitel ve submukozada doğrudan DNA yıkımı ve DNA dışı hasarlar sonucunda SOR oluşur. OM, oksidatif stres ve SOR gelişmesi ile başlar. SOR direkt olarak hücre, doku ve damar hasarına yol açar. Buna bağlı olarak IL-1 ve TNF- α aktive olur. Bu mediatörler vasküler dilatasyon ve diğer inflamatuvar süreçlerin gelişmesini sağlar ve direkt olarak doku hasarından sorumludurlar. İnsanlarda aynı enerji ile uygulanan aynı doz radyasyona bağlı gelişen OM'nin bireyler arasında farklı olmasının altta yatan genetik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu aşamada mukoza tamamen normal görünümündedir.

ii. Sinyal iletimi ve amplifikasyonu fazı

Bu fazda SOR DNA hasarına yol açar ve buna bağlı olarak bazal epitel hücreler de hücre ölümü gerçekleşir. Ancak bazal epitel hücrelerinin direkt hücre ölümü oral mukozitin ikinci evresinin açıklanabilmesi için yeterli değildir. Bu fazda NF- κ B önemli rol oynar. NF- κ B aktive olduktan sonra, pek çok genin "upregülasyonunu" sağlar ve sonuçta TNF- α , interlökin 1 beta (IL-1 β) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilir. Ayrıca hücre adhezyon molekülleri ve siklooksijenaz-2 yolağının da aktivasyonuna bağlı olarak anjiogenez artar. TNF- α aracılığı ile aktive olan seramid yolağı doku hasarını arttırır. Bu fazın sonucunda doku biyolojik olarak değişime uğrar ve hatta normal görünümünü kaybedebilir.

iii. Ülserasyon fazı

Mukoza bütünlüğünün kırılması, yerel bakterilerin kolonizasyonu ve bakteri hücre duvarı ürünlerinin submukozaya penetrasyonu sonucunda mukoza lezyonları gelişir. Mononükleer hücre infiltrasyonu olur. Proinflamatuvar sitokin salınımı devam eder. Ağızdaki ülserlerde fibrinöz eksuda (yalancı membran) görülebilir. Mukozitin ülserleşme aşaması hem hasta hem de bakım verenler için çok önemlidir. Mukoza bütünlüğünün bozulmasıyla beraber ağızda son derece ağrılı lezyonlar gelişir. Nötropenik hastalarda,

mukoza engeli kaybolduğundan mikroflora elemanları için giriş kapısı oluşur. Bu durumu sıklıkla bakteriyemi ve sepsis izler.

Doku hasarı tamamlandığında ince barsaktaki en önemli mukozit bulgusu epitel yüzeyin kaybı ve emilim bozukluğudur. Kripta ve villus atrofişi olur, goblet hücreler azalır. Barsağı koruyan "yonca" proteinler baskılanır. Bu olaylar barsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların açılmasına, mukoza bütünlüğünün bozulmasına, sıvı ve solitlerin hücre dışı aralığa kaçmasına neden olur. Bu aşama hastada komplikasyon görülme zamanıdır. Barsak lümeninden mezenter lenf düğümlerine, dalağa ve karaciğere translokasyon gerçekleşir. Bakterilere ait oligopeptidler ve lipopolisakkarit yapıda endotoksinler doğrudan sistemik dolaşıma geçerek, veya dolaylı olarak TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler yoluyla nedeni bilinmeyen ateş yükselmesine yol açar.

iv. İyileşme fazı

Çoğu hastada mukozit, kanser tedavisi kesilince kendiliğinden sınırlanan bir akut fenomendir. İyileşme fazı ekstrasellüler matriksten gelen uyarı ile başlar. Bu sinyal neticesinde epitelyal proliferasyon ve diferansiyasyon olur ve lokal mikrobiyal flora yeniden düzenlenir (13). İyileşme fazında oral mukoza normal görünümüne kavuşsa da mukozal dokuda bazı değişiklikler gerçekleşmiştir. Bu fazda anjiyogenez devam eder. Bir kez OM geliştiren hasta eğer başka bir anti-kanser tedaviye maruz kalır ise daha şiddetli komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. OM çoğunlukla 2-3 haftada gerilerken, gastrointestinal mukoza bütünlüğü bir kaç hafta daha sağlanamamış olur. Yapısal onarım gerçekleştikten sonra, malabsorbsiyon ve azalmış enzim aktivitesi devam etmektedir. Mukoza zedelenmeden önceki durumuna tamamen dönmez. Yeni bir hasara çok daha duyarlı haldedir (6,7,9).

Günümüzde OM'in fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte sadece epitel hücrelerde gelişen basit bir mekanizması olmadığı düşünülmektedir. Bu dört faz OM'in kompleks biyolojisini anlamamıza yardımcı olsa da henüz tam olarak açıklayamadığımız birtakım basamakları bulunmaktadır.

Mukozitin klinik özellikleri

Mukoza vücudun farklı bölgelerinde bulunur. Alkileyici ajanlar mesane mukozasını, yüksek doz ARA-C konjktivayı, KT ve RT ağız mukozasını ve gastrointestinal mukozayı zedeler. Dolayısıyla mukozal bariyerlerin yıkılması ile oluşan mukozit başlıca ağızda ve gastrointestinal kanalda görülür (7,8). Mukoza alanlarındaki zedelenme ortak mekanizma ile olmakla birlikte sindirim kanalının farklı bölgeleri toksik etkiye farklı yanıtlar verebilir. Gastrointestinal kanalın mukozal kompartmanları aynı embriyolojik kökenden gelir. Ancak anatomik ve fonksiyonel olarak farklılıklar söz konusudur. Böylece oral mukozitler ve gastrointestinal mukozitler olarak iki ayrı tablo tanımlanabilir. Mukoza hasarının derecesine ve yerleşimine göre klinik bulgular değişir (14).

Tipik olarak OM'de erken klinik belirtiler KT uygulanmasını izleyen 4-8. günlerde eritemle başlar, 7-14. günde biter. KT'ye bağlı OM yanaklar, dudakların iç yüzeyi, dilin ventral ve lateral yüzeyi, ağız tabanı ve yumuşak damaktaki keratinize olmamış, hareketli mukozada yerleşir. Sert damak ve gingiva KT mukozitlerine dirençlidir. RT mukozitleri ise gingiva, dil kökü ve sert damaktaki keratinize epitel alanları dahil bütün oral mukozada belirti verebilir. Baş boyun RT'si alan hastalarda 10 Gy dozunda ilk bulgular oluşur. Bu aşamada hasta yanma tanımlar. OM'in ana bulgusu ağrı ve orta veya ağır şiddette yutma güçlüğüdür. En hafif şeklinde (eritematöz mukozit) mukoza eritemli ve atrofik görünümlüdür. Ancak mukoza bütünlüğü korunmaktadır. Hastada besin alımına bağlı yanma hissi dışında problem yoktur (7,8,11). Ağrı giderek şiddetlenir. OM'li hastalar başlangıçta sulu ve çok yumuşak besinleri alabilir. Sert ya da baharatlı yiyecekleri tolere edemezler. Bulantı, kusma, tükürük salgısında artış olur. Ağız içinde fibrinöz yalancı membranlar oluşurken enfeksiyon tabloya eklenir. Daha ağır mukozitte submukozaya inen ülserasyon vardır ve narkotik analjezik gerektirecek kadar şiddetli ağrı olur. Ağrı duyusunda başlıca C lifleri etkilidir. Mukoza yüzeyine dokunmakla, hareketle oluşan uyarılar A-sigma lifleri ile taşınır. A-sigma lifleri ağrı kesicilere duyarlı değildir. Tek etkin yöntem ağız mukozasının fonksiyonel ve anatomik bütünlüğünü korumaktır. Ülserler KT'nin 7-10. günlerinde RT'nin 30

Gy dozunda başlar. Kanama, tükrüğün azalması, oral beslenememe, ve konuşamama şiddetli OM bulgularıdır. Sepsis riski ağır mukozitlerdeki önemli sorundur. Endojen pirojenlere veya sistemik enfeksiyonlara bağlı ateş görülebilir. Mukozit enfeksiyon riskini artıran klinik faktördür. Nötropenik sepsis için önlem alınmalıdır.

Klinik ve semptomatik düzelme KT mukozitlerinde infüzyon bitiminden 3 hafta sonra, RT mukozitlerinde tedaviden iki hafta sonra başlar. Ağız ve yemek borusundaki çok katlı skuamoz epitel ile barsaktaki tek katlı epitelin anatomik, fonksiyonel, immunolojik ve mikrobiyolojik açıdan farklı oldukları hatırlanmalıdır. Seçilen rejime göre mukozit şekli ve iyileşmesi değişmektedir. Ağız, yemek borusu ve rektum mukozası onkolojik tedaviden sonra bir hafta kadar bütünlüğünü sürdürebilir. Toraks, baş-boyun ve mediasten bölgesine RT alan çocuklarda akut radyasyon özefajiti görülebilir. Bu hastalarda ağrılı yutma ve retrosternal ağrı başlıca bulgudur. Belirtiler çoğunlukla RT'nin ikinci haftasında gelişir. Hastaya çok yumuşak, mukozayı tahriş etmeyen diyet önerilir. Analjezik, lokal anestezi tedavisi gerektirir (15).

İntestinal epitelde hasar daha hızlı oluşur. Gastrointestinal mukozit semptomları bulantı, kusma, ishal ve ağrı şeklindedir. Yüksek dozda KT alan hemen her hastada bulantı, kusma görülür. Bu yüzden intestinal mukozitin ilk belirtilerini ayırt etmek güçtür. Ağrı hafif visseral ağrıdan karın duvarına yayılan ağrıya kadar değişebilir. Antiproliferatif ilaçların verilmesinden itibaren 24. saatte apoptoziste artma görülür. Bunu 3. gün civarında mukozada intestinal villusların yükseklik kaybına bağlı gelişen mukoza yassılaşması izler. Hipermotilite ve diyare KT verilmesinden itibaren 3. günde başlar. KT'ye ikincil intestinal mukozitlerde geri emilim yüzeyi hasarlandığından aşırı sıvı ve elektrolit kaybı olabilir (15,16). Diyaresi olan çocuklarda ne sıklıkta ve ne miktarda kaybı olduğu sorgulanmalıdır. Hastada tedavi öncesine göre günde dörtten daha az ek dışkılama olması hafif toksik etki sayılır. Diyare sayısı arttıkça dehidratasyon ağırlaşır. Hemodinamik kollaps gelişebilir. Beşinci günden sonra intestinal mukozada bütünlük sağlanana kadar devam eden hiperplazi görülür. Yedinci günde semptomlar kaybolur. Bu durum OM'in tam alevlenmesi ile eş zamanlıdır. Başka bir ifade ile intestinal mukozit OM'den

daha önce başlar ve daha erken geriler. Klinik iyileşme kanser tedavisinin tipi, seçilen ilaçlar, doz ve zamanlama ile ilişkilidir (8,14,16). Hasta tekrarlayan mukozit atakları geçirdiğinde sonraki tedavi kürlerinde mukozit semptomlarıyla daha erken karşılaşmaya başlar. Çocuklarda tekrarlanan yüksek doz metotreksat kürlerinde OM bulgularının infüzyondan itibaren üçüncü günde çıktığı bildirilmiştir (7,17).

Mukozit gelişmesini etkileyen risk faktörleri

Mukozit onkoloji pratiğinde sık gözlenen bir sorundur. Her hastada mukozit riski aynı değildir. Tedavinin başlangıcında mukozit riskini öngören kesin bir model yoktur. Daha yüksek riskli hastaları önceden belirlemek izlemde uygun önlemlerin alınmasına yardımcı olacaktır.

Kanser hastaları mukozit gelişim riski açısından 3 gruba ayrılabilir;

1- En düşük riskli veya risksiz hasta grubu

Küratif cerrahi uygulanıp KT ve/veya RT'ye gerek kalmayan hastalar, mukoza alanı dışına RT uygulanan veya düşük doz KT alan hastalar, mukozit için en düşük riskli veya risksiz kanser hastaları grubunu oluşturmaktadır (18).

2- Orta riskli grup

Solid organ kanserleri nedeni ile KT gören hastalar bu gruba girer. Bu hasta grubunda bir tedavi küründe mukozit gelişmesi sonraki döngülerde mukozit gelişme riskini artırır.

3- Yüksek risk grubu

Bu grubu oluşturan hastalar, baş-boyun kanseri nedeniyle RT alan veya yüksek doz miyeloablatif KT alan hastalardır.

Oral ve intestinal mukozit gelişimine etkili faktörler hastaya ait özelliklerden ve tedaviye ait risk faktörlerinden oluşur (2,11,19).

1. Tedaviyle ilişkili faktörler

a- KT ve mukozit

KT protokolündeki ilaçlar ve dozları çocukluk çağı kanserlerinde tedaviye bağlı mukozit riskini belirleyen en önemli faktörlerdir. Standart KT'lerde mukozit oranı daha düşüktür. Örneğin Hodgkin lenfomada (HL) "ABVD" (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) KT protokolü ile

mukozit riski %3, hibrid protokollerde %8'dir. Akut nonlenfoblastik lösemide "FLAG" (Fludarabin, ARA-C, Granülosit Stimülan Faktör) protokolünde mukozit sıklığı % 50 iken idarubisinli "FLAG" protokolünde %70 civarındadır. Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda mukozit fazladır. "BEAM" (Melfalan, ARA-C, VP-6, Karmustin) şemasında %75 mukozit bildirilmektedir. Bu yüksek mukozit oranlarına karşılık, pediatri de giderek daha çok kullanılan rituksimab gibi monoklonal antikörlerde mukozaya toksik etki yoktur (8,9,20). Hastaya uygulanacak KT protokolü düşük ya da yüksek mukozit riskinin göstergesidir. Herbir ilacın toksik etkisi dozajına, ne zaman uygulandığına ve intrensek faktörlere bağlıdır. Sitotoksik toksik ilaçlardan DNA sentezini etkileyenler özellikle mukozaya toksik etki gösterir. Metotreksat, primidin analoglarından ARA-C, pürin analogları (6 merkaptopürin, 6-tiyoguanin), yüksek dozdaki alkilleyici ajanlar (busulfan, siklofosfamid), antrasiklinler ve antitümöral etkili antibiyotikler mukozit riski yüksek ilaçlar arasındadır (Tablo-2) (7,20-22). Aynı etki mekanizmasına sahip ilaçlar farklı derecede mukozite yol açabilir. Tümü yüksek doz KT ve otolog kemik iliği transplantasyonu protokolüne alınmış, 15 yaşından küçük 453 pediatrik kanser hastasında melfalan, busulfan ve diğer alkilleyici ajanlar karşılaştırılmıştır. Bu seride en yüksek mukozit busulfan (%63) alanlarda görülmüştür. OM melfalan grubunda %10, diğer alkilleyicilerde %26 bulunmuştur (23).

Tablo-2'de yer alan ARA-C, sisplatin, daunomisin, doksorubisin, etoposid, vincristin, vinblastin, bleomisin ve melfalan NF- κ B uyarımı yaparlar (4). Hem RT hem de VP-16, ARA-C, melfalan gibi antineoplastik ilaçlar fibroblastlarda apoptozise yol açar. Bu veriler OM riski yüksek KT ajanlarının doğrudan hücre zedelenmesine ek olarak, mukozit patogenezinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörlerini tetiklediğini göstermektedir.

Tablo-2: Sitotoksik ilaçlar ve mukoza toksitesi

Ağır mukozite neden olan ilaçlar	Hafif-orta mukozite yol açan ilaçlar
Aktinomisin-D	Dakarbazin
Bleomisin	Epirubisin
Busulfan	İfosfamid
Sisplatin	İnterferonlar
Doksorubisin	İrinotekan
Daunorubisin	Karboplatin
Dosataksel	Karmustin
Etoposid	Mekloreタミン
5-Florourasil	Paklitaksel
İdarubisin	Prokarbazin
Klorambusil	Siklofosfamid
Metotreksat	Topotekan
Mitoksantron	Vinkristin
Sitozin arabinozid	Vinorelbin
Tioguanin	
Vinblastin	
Vinkristin	

Metotreksat NF- κ B baskılanmasına yol açarak antiinflamatuvar etkinlik gösterir. Metotreksat aynı zamanda hem OM, hem de ince barsak mukozasında hasar yapmaktadır. İntestinal hücrelerde apoptozise, goblet hücrelerinde hasara neden olur. TNF yapımını, T lenfositlerinin ve makrofajlarının sayısını artırdığı gösterilmiştir.

Birçok kanser ilacı mukozaya kan yoluyla ulaşır. Oysa metotreksat ve etoposid gibi ilaçlar tükrük sıvısında bulunabilir ve epitele doğrudan etki söz konusudur. Sitotoksik ilaçların mukozaya olan olumsuz etkileri kadar, kemik iliğini baskılama özellikleri de mukozit riskini belirlemektedir. KT'ye ikincil mukozitlerde kür sayısı arttıkça mukozit olasılığı da artar.

b- RT ve mukozit

RT alan hastalarda mukozit riski artar. Bu risk RT'nin uygulandığı alana, toplam doza ve günlük fraksiyona göre değişmektedir (4,9). Baş-boyun bölgesine uygulanan RT'de ağız mukozası, tükrük bezleri ve damarları etkiler. Damarlardaki zedelenme 20-30 Gy dozunda oluşurken, OM bulguları

40 Gy civarında belirginleşir. Tükrük bezleri başlangıçtan itibaren etkilenir, 50 Gy dozunu aşan dozlarda hasar kalıcıdır. Günlük RT dozları ya da fraksiyon sayısı artarsa mukozitin şiddeti paralel olarak ağırlaşır. RT mukoziti tedavinin kesilmesi ile dağılmaya başlar.

c- Kök hücre nakli ve mukozit

Mukoza komplikasyonlarının en ağır olduğu grupta HKHT yapılan hemotolojik onkolojik vakalar yer almaktadır. Allojenik kemik iliği transplantasyonunda otolog nakillere oranla daha yüksek mukozit tanımlanmıştır. OM HKHT hastalarında sağ kalımı kısaltan bir faktör olarak bildirilmiştir.

2- Hastayla ilişkili faktörler

Hastaya ait faktörlerden biri yaştır. Çocuklarda muhtemelen yüksek hücre döngüsü nedeniyle daha ağır ve sık mukozit deneyimi olduğu gözlenmiştir. Yirmi yaştan önce ve 50 yaşın üstünde mukozit riski artar. Erişkinlerde kadınlarda mukozit sıklığı daha yüksek bulunmakla beraber çocuklarda cinsiyete ait fark gözlenmemektedir (11,20,24). Kanserin tipi ve tümörün yerleşimi mukozit riskini etkiler. Baş-boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomları, nazofarenks karsinomları, Hodgkin dışı lenfoma hastaları (NHL) mukozit riskinin daha yüksek olduğu gruplardır. Hastanın bağışıklık sisteminin baskılanmış olması mukozit riskini artırır (7,10,19,25). Malnutrisyon, periodontolojik sorunlar, kötü ağız bakımı ve yetersiz tükrük fonksiyonu OM sıklığını etkiler. Tükrük yapımı az olan hastalar mukozit gelişimine daha duyarlıdır (26,27). Eşlik eden sağlık sorunları mukozit riskini artırabilir. Burundan değil ağızdan soluk alan çocuklarda ve maske ile oksijen alan hastalarda ağız kuruluğu kolaylaşır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma olması hastada ilaç atılımını engelleyerek bu ilaçların mukozaya olan zararlı etkilerini artırır. Bunlardan başka, ilaç metabolizmasındaki emilim, dağılım, salgılanma farkları, çeşitli enzim ailelerinin genetik varyasyonları mevcuttur. Hastaların ilaçlara farmakodinamik yanıtlarında genetik değişkenlik sitokrom p450 sistemi ile ilişkilidir. Genetik predispozisyonun en çok araştırılan örneklerinden biri yüksek doz metotreksat alan hastalarda metilen tetrahidrofolat reduktaz

(MTHFR) genindeki (C677T) polimorfizmidir (28). NHL'de farklı mukozit sıklığı gözlenir. MTHFR TT genotipinde MTHFR mutasyonu ile daha düşük aktivite vardır ve mukozit doğal genotipe göre daha ağır seyreder. Benzer şekilde tiopurin S- metil transfera enzim polimorfizmi olan kişilerde hem toksik etki hem de terapötik etki geniş sınırlarda değişir (25,28,29). Bu nedenle aynı protokolle tedavi edilen hastalar arasında oral mukozit şiddeti bakımından farklılık vardır. Son olarak önceki KT kürlerinde mukozit gelişmiş olması, OM için önemli bir risk faktörüdür. Kanser hastalarında mukozitin ciddi komplikasyonları Tablo-3'de özetlenmiştir (30).

Tablo-3: Mukozit Komplikasyonları.

-Etkilenen mukozada fonksiyon bozukluğu sonucu çiğneme, yutma, tat alma ve konuşmada güçlük ve ishal
-Şiddetli ağrı nedeniyle narkotik analjezik gereksinimi
-Malnütrisyon, dehidratasyon ve total parenteral beslenme gereksinimi
-Tekrarlanan tedavilerde tedavinin ertelenmesi, doz veya rejim değişikliğine gidilmesi
-Hayatı tehdit eden infeksiyonlar
-Hastanedeki yatışta uzama, bakım maliyetinde artış
-Mortalite

OM'nin değerlendirilmesi

OM değerlendirilirken verilen tedavinin toksisitesi, lezyonun görünüşü, yerleşimi ve tedavinin kaçınıcı gününde geliştiği dikkate alınarak ayırıcı tanı yapılır. OM'de, alınan tedavinin yaklaşık 4–5. günlerinde yanma hissi oluşturan eritemli lezyonlar belirir. Daha sonra 7–10. günlerde kanama ve belirgin ağrıya yol açabilen, narkotik analjezik ve diyet değişikliği ihtiyacı duyulabilen, lokal veya sistemik infeksiyon riskini artıran ve hastanede yatış süresini uzatabilen ülserler ortaya çıkar (32,33). Ülserler sarımsı bir psödomembran ile örtülü olabilir ve genellikle eritem ile çevrilidir. Çapı 0,5–4 cm (15) arasında olabilir. KT'ye bağlı OM'de lezyonlar yanak mukozasında, dilin yan ve alt yüzünde, nadiren de dilin üst kısmı ile sert damak veya diş etlerinde ortaya çıkar; iki hafta içinde düzelmesi beklenir. RT'ye bağlı OM'de ise, lezyonlar yumuşak damak dahil olmak üzere radyasyona maruz kalan

her yerde görülebilir, RT'nin ikinci haftasının sonunda ortaya çıkıp 6–8 hafta devam edebilir (32). Ayırıcı tanıda; aftöz stomatit, herpetik mukozit, oral moniliyazis, travma, gangrenöz stomatit ve akut nekrotizan stomatit yer alır (34). Ancak kanser tedavisi alan hastalarda saptanan mukozal değişikliklere temel prensip olarak, tedaviye bağlı mukozit gibi yaklaşılır. Herhangi bir evredeki mukozit; baş-boyun bölgesine RT alan, yüksek doz KT verilen veya HKHN yapılan "yüksek riskli" hastalarda %80–100 oranında görülmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli olan hasta grubunda ciddi mukozit sadece; yüksek doz KT uygulananlarda %30–50; beraberinde tüm beden ışınlanması (TBI) yapılanlarda %60'ın üzerinde olarak bildirilmiştir (35). Toksikiteyi tarif eden ve en sık kullanılan iki ayrı terminoloji kriteri Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "ağız toksisite skalası" (Tablo-4) ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün "genel toksisite kriterleri" olarak bilinmektedir.

Tablo-4: Dünya Sağlık Örgütü mukozit skalası.

Evre	Klinik Özellikler
0	Yakınma veya bulgu yok
1	Ağrı ve/veya eritem mevcut
2	Eritemle birlikte katı gıdaların tolere edilebildiği ülser mevcut
3	Ancak sıvı gıdaların alınabildiği ülser mevcut
4	Oral alım mümkün değil. Enteral veya parenteral destek gerekir.

OM gelişen hastalar da tedavi ve korunma

Günümüzde, OM'in korunma ve tedavisinde, hiçbir ajanın tam olarak etkin olduğu gösterilememiştir ve bu yüzden standart bir tedavi oluşturulamamıştır (36). Mukozit tedavisinde amaç; mukozaların bakımı (temiz, ıslak, yumuşak ve sağlam), enfeksiyonun tedavisi, ağız kokusunun giderilmesi ve ağzın ferahlatılması, yeterli beslenme ve hidrasyonun sağlanması ile ağrının kontrolüdür (37). OM'in yönetiminde temel ağız bakımı, önemli bir yer tutmaktadır. Temel ağız bakımında amaç; oral mikrobiyal floranın etkisini azaltmak ve kanser tedavisine bağlı enfeksiyon, ağrı ve kanamayı önlemektir.

Kanser tedavisi sırasında mukozayı irrite eden sıcak yiyecek ve içecekler, acılı ve baharatlı besinler, alkol ve sigaradan uzak durulması önerilmektedir. Ayrıca ağızda ve dudaklarda herhangi bir kızarıklık, hassasiyet ya da yaranın bildirilmesi de oldukça önemlidir. Şiddetli mukozitte yeterli kalori alımını sağlamak güç olabilir. Bu nedenle daha çok sıvı ya da yumuşak besinler tercih edilmelidir (38). Temel ağız bakımına ilişkin kısıtlı verilere dayanarak Multinational Association of Supportive Care (MASCC) ve International Society for Oral Oncology (ISOO) bu konuda oluşturdukları kılavuzda mukozitlerin önlenmesinde koruyucu olarak önerilen ağız bakım protokolü Tablo-5'de gösterilmiştir (39).

Temel ağız bakımı, antineoplastik tedavi alan kanser hastalarına klinisyenler tarafından sık önerilen bir girişimdir. Ancak OM'leri önleme tedavisinde etkinliğine ilişkin bulgular yetersizdir (39). Temel ağız bakımı yanında OM tedavisinde ve korunmasında tercih edilebilen uygulamalar şöyle sıralanabilir.

Hafif gargaralar

Ağız gargaraları, dişler üzerindeki kalıntıları uzaklaştırmak ve ağız boşluğunu nemli tutmak için kullanılır (40). Gargaranın iritan ve dehidrate edici olmaması gerekir. %0.9'luk salin solüsyonu, sodyum bikarbonat veya salin ve sodyum bikarbonat karışımı bu grupta yer alır. Sodyum bikarbonatın içine salin ilavesi, gargaranın tadını kabul edilebilir hale getirmekte ve aynı zamanda tükürük pH'nın yükselmesini sağlamaktadır. Mevcut verilere göre, hafif gargaralar, oral mukozitin her fazında kullanılabilecek en iyi seçeneklerdir (41). Alkol içeren ticari ağız gargaraları, irritasyon ve hipersensitiviteye yol açmaları nedeniyle bu sınıfta yer almazlar ve önerilmezler (36).

Klorheksidin

Klorheksidin geniş spektrumlu, antimikrobiyal ve antiseptik bir ajandır ve gram pozitif ve gram-negatif bakteriler ve mantarlar üzerinde etkilidir (38). Klorheksidin yeterli etki göstermemesi ve ağız mukozasında rahatsızlık hissi oluşturması nedeniyle önerilmemektedir (42).

Mukoza örtüleyicileri

Mukoza iyileşmesini ve hücre yenilenmesini artırmak için kullanılırlar (36). Sükralfat süspansiyonu, prostoglandin E2, hidroksipropil selüloz film, polivinilpirolidon/sodyum hiyalüronat ve amifostin bu sınıftadır. Kullanımlarını kısıtlayan en önemli engel, geniş çaplı mukoza yüzeyini koruma etkinliklerinin olmayışıdır (41).

Topikal analjezikler

Topikal analjezikler de mukoza örtüleyicilerine benzer şekilde, geniş mukoza yüzeylerinde yetersiz koruma sağlarlar. Bununla birlikte, küçük mukoza lezyonlarından kaynaklanan ağrının hafifletilmesinde yararlıdırlar (36)

Destek maddeler

A ve E vitaminlerinin topikal yoldan uygulanır ve β -karotenin parenteral uygulanmasının, mukosit tedavisinde yararlı etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Glutamin, allopürinol, uridin ve immünoglobülinlerin sistemik uygulamaları yararlı bulunmuştur. Bununla birlikte tüm bu tedavilerin etkinliği önceden tahmin edilememektedir (41).

Karadut grubu; ağız yaraları ve oral moniliazise karşı halk arasında karadut kullanılmaktadır. Son yıllarda modern tıptaki gelişmeler kırmızı renkli meyvelerin yüksek antioksidan etkiye sahip olduklarını göstermektedir. Karaduta kırmızı rengini veren antosiyaninlerle yapılan çalışmalar da; ağız, gırtlak, yemek borusu, mide ve kolon gibi sindirim sistemi kanser tiplerinde koruyucu ve tedavi edici özellikler göstermiştir. Karadut en fazla siyanidin 3-glukozid antosiyanini içerir (35). Siyanidin 3-glukozid küçük sitotoksiste potansiyeli olan bir antikanser ajan olarak işlev görebilir.

Tükrük üretimi

Radyoterapiden önce amifostine uygulanması ile tükrük bezinin korunması ve tükrük akışının devamlılığının sağlandığı gösterilmiştir. Pilocarpin tükrük üretimini uyarmak için, tükrük yerine kullanılabilen preparatlar ise ağız fonksiyonlarını kolaylaştırmak ve kayganlığı sağlamak için kullanılabilirler (36).

Hematolojik büyüme faktörleri

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GM-CSF) mukozitin iyileşmesinde yararlı olduğuna ilişkin çeşitli gözlemler vardır (44). Günümüzde G-CSF ve GM-CSF'nin mukozitin önlenmesi ve tedavisine ilişkin etkileri inceleme aşamasındadır. Yakın zamanda mukozit yönetimine ilişkin geliştirilen klinik uygulama rehberinde hematopoitik büyüme faktörlerinin OM'nin yönetiminde rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (38,43).

Lazer tedavisi

Düşük enerjili lazer tedavisinin, epitel iyileşmesini ve tamirini hızlandırarak, oral mukozitin şiddetini ve süresini ve buna bağlı ağrı ve ağız kuruluşunu azalttığı saptanmıştır. Düşük enerjili lazer uygulamasının, mukozit üzerindeki olumlu etkilerini doğrulayan çalışmalar mevcuttur. Helyum-Neon lazer, en sıklıkla kullanılan düşük doz lazer geclidir. Lazer uygulamasının travmatik olmayışı uygulanmasını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte, özel ve pahalı donanım gerektirir ve zaman alıcıdır (36). Düşük enerjili lazer hem korunma hem de tedavi aşamasında OM'li hastalarda yararlıdır. Yöntem çocuklarda da kullanılmıştır. 3-18 yaş arasındaki lösemi, lenfoma, ve solid tümörlü hastalarda tedavinin ilk 5 gününde profilaktik lazer uygulanması ağız bakımı protokolüne göre üstünlük sağlamamıştır (45,46).

Kriyoterapi

Kriyoterapi, terimi mukozitin önlenmesi için buz parçacıkları veya buzlu soğuk su kullanımını ifade eder. Hastalar mukozaya toksik ilaç başlamadan önce, infüzyon sırasında ve sonrasında ağızlarında buz parçacıklarını emmekte veya buzlu su tutmaktadır. Kriyoterapi yaklaşımı, kurumsal olarak vazokonstriksiyonun ağız mukozasında toksik ilaç geçişini azaltacağı varsayımına dayanmaktadır. Kısa yarı ömürlü ilaçlar için uygulanan bir yöntemdir. Pratikte çocukluk çağında uygulaması yoktur.

Palifermin

Mukozit fizyopatolojisi anlaşıldıkça yeni seçenekler oluşmaktadır. Klinik çalışma raporları, palifermin üzerinde yoğunlaşmıştır. Palifermin,

rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü-1 (KGF-1) yapısındadır. KGF-1 mezenkimal hücrelerde, özellikle de fibroblastlarda sentezlenen 28 Kda ağırlığında bir üründür. KGF parakrin yolla mezenkimal ve epitelyal dokuları etkiler. Mukoza bütünlüğünün sağlanmasında ve zedelenmelerden sonraki iyileşme sürecinde kilit rol aynar. Paliferminin etkisi endojen KGF'ye benzer. Özgül bir fibroblast büyüme faktörü reseptör tirozin kinazına (FGFR2b) bağlanır. Hayvanlarda epitel dokunun rejenerasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Palifermin sitokin profilini değiştirir. Anti-inflamatuvar sitokinler (IL-4,IL13) aktif hale geçer. TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinleri baskılar. Rejeneratif etki ile oral ve intestinal mukoza hücrelerini kalınlaştırır, atrofik değişiklikleri önler. Oral ve intestinal mukoza bariyerini, RT ve KT'den korur. Palifermin lenfoma, lösemi ve solid tümörlerde klinik olarak kullanılmıştır. Paliferminin uygulanma zamanı önemlidir. KT ve RT'den önce verilirse epitelin güçlendirir ve tedaviye dayanıklı kılar. Palifermin, HKHT yapan hastaların hazırlama rejimi sırasında mukozit sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (47,48). Ancak palifermin kerotositleri uyardığı için epitelin kaynaklı tümörlerde kullanılmamalıdır.

Diğer yöntemler

Prospektif randomize bir çalışmada 145 çocuk hastada tükürük salgısı artırılarak OM sıklığının azaltılması araştırılmıştır. Bir grup hastaya 5-6 parça çiklet verilerek her birini 20 dakika çiğnemeleri istenmiştir. Çiklet çiğnenmesi ile mukozit sıklığında fark görülmemiştir (27).

OM'de koruyucu tedavi önemlidir. Pediatrik kanser hastasının bakımından sorumlu klinik kullanımına yönelik "Koruyucu Ağız Bakım Protokolü" Tablo-5'de verilmiştir (49,50).

Tablo-5: Pediatrik kanser hastasının bakımından sorumlu klinik kullanımına yönelik Koruyucu Ağız Bakım Protokolü (49,50)

KT başladıktan sonraki ilk üç hafta uygulanmak üzere (1-21 gün):
Uyandıktan sonra: 1.Dişleri yumuşak bir diş fırçası ve florlu diş macunu ile bass sulkular(*) teknik kullanarak fırçalayın. 2.Hastaya 60 ml sodyum klorür ile 30 saniye gargara yaptırın. 3.Diş fırçasını, sodyum klorür solüsyonu ile yumuşatın. Dişetlerine, dile ve yumuşak dokulara diş fırçası ile masaj yapın. 4.Hastaya %0.2'lik saf klorheksidin ile 30 saniye gargara yaptırın ve tükürtün. Yutmasına izin vermeyin. Gargarayı kullandıktan sonra 15 dakika hiçbir şey yedirmeyin ve su dahil hiçbir şey içirmeyin.
Öğünlerden 30 dakika sonra: Hastaya 30 saniye süre ile 60 ml sodyum klorür ile gargara yaptırın.
Yatmadan önce: 1.Dişleri yumuşak bir diş fırçası ve florlu diş macunu ile bass sulkular teknik kullanarak fırçalayın. 2.Hastaya 60 ml sodyum klorür ile 30 saniye gargara yaptırın. 3.Diş fırçasını, sodyum klorür solüsyonu ile yumuşatın. Dişetlerine, dile ve yumuşak dokulara diş fırçası ile masaj yapın. 4.Hastaya %0.2'lik saf klorheksidin ile 30 saniye gargara yaptırın ve tükürtün. Yutmasına izin vermeyin. Gargarayı kullandıktan sonra 15 dakika hiçbir şey yedirmeyin ve su dahil hiçbir şey içirmeyin.
KT'nin sadece 2. haftası (7-14. gün) için geçerli olmak üzere hastaya, gece hariç her iki saatte bir 30 saniye süreyle 60 mL sodyum klorür ile gargara yaptırın.

(*) Bass Sulkular Teknik: Diş fırçasını çocuğunuzun diş-dişeti birleşimine 45°'lik bir açı ile yerleştirin. Diş fırçasını, dişler üzerinde küçük daireler çizecek şekilde hareket ettirin. Aynı hareketi her dişin üzerinde 10'ar saniyelik sürelerle tekrarlayın. Dişlerin her yüzeyini aynı yöntemle temizleyin.

Kanıt dayalı mukozit yönetimi

Mukozit yönetiminin yer aldığı tıp, diş hekimliği ve hemşirelik literatüründe, mukoziti önlemeye yönelik standart tedavi ve bakım uygulamaları yoktur. Bununla birlikte bazı kanıt dayalı uygulamalar dışında spesifik bir ajan veya eğitimsel bir teknik birbirinden daha iyi gösterilememiştir (51). Çok Uluslu Kanserde Destek Bakım Birliği'nin (Multinational Association of Supportive Cancer Care in Cancer -MASCC) alt

çalışma grubu olarak Mukozit Çalışma Grubu (The Mucositis Study Group), kanserli hastalarda mukozitin önlenmesi ve yönetimi, klinik bakımı, araştırma ve eğitim amacıyla 1998'de kurulmuştur. Çalışma grubu mukozit alanında tüm dünyada konusunda uzman olan interdisipliner kişilerden oluşmaktadır. Mukozit Çalışma Grubu ve Uluslararası Oral Onkoloji Birliği (International Society of Oral Oncology- ISOO) tarafından ilk klinik uygulama rehberi 2004 yılında Kanıta Dayalı Uygulama Rehberi olarak geliştirilmiş (52), Haziran 2005 yılında güncellenmiştir (53). Bu rehberler kanıta dayalı olup, herhangi bir uzmanın kişisel görüşünü içermemektedir. Kanıta dayalı bu rehberlerde mukozitin önlenmesi ve tedavisine ilişkin tavsiye ve öneriler yer almaktadır (Tablo-6,7). Bu rehberler 1996-2002 yılları arasında yayınlanan literatür incelemeleri sonucunda geliştirilmiş, çok etkin birkaç stratejiyi içermekte olup klinik alanda çalışanlara mukozit yönetimine nasıl yaklaşacakları konusunda katkı sağlamaktadır. MASCC/ISOO kanıta dayalı uygulama rehberine (2004) göre kanser tedavisi gören hastalarda mukozite yönelik destek bakımının üç temel bileşeni vardır (53). Bunlar;

1. Temel ağız bakımı
2. Ağız bakım protokolleri ve hasta eğitimi
3. Ağrı yönetiminde palyatif bakımdır.

Temel ağız bakımı

Mukozit için destek bakımının ilk bileşeni olan temel ağız bakımının amacı oral mikrobiyal florayı korumak, yumuşak dokuda infeksiyon gelişimini önlemek ve oral ağrı veya kanama gibi tedaviyle ilişkili semptomları hafifletmek/azaltmaktır. Temel ağız bakımının bileşenleri diş fırçalama, diş ipiyle diş aralarını temizlemek, steril su, serum fizyolojik veya sodyum bikarbonat kullanarak ağız çalkalamaktır. Kanıta dayalı uygulama rehberlerinde, bu bileşenlerden herhangi birisinin direk olarak mukoziti önlediği veya tedavi ettiğine ilişkin yeterli kanıt olmamasına rağmen bakımın temel bir bileşeni olduğu vurgulanmaktadır. 2004 yılındaki panel sonucunda mukozit gelişme riski olan tüm hastaların, tedavileri devam ettiği sürece temel ağız bakımı yapmaları gerektiği bildirilmiştir (Kanıt IV düzeyinde- uzman görüşü) (52). Bununla birlikte 2005 yılında yeniden gözden geçirilen

rehberde, temel ağız bakımında düzenli olarak değiştirilen yumuşak bir diş fırçasıyla temel ağız bakımının sağlanması önerilmektedir (Kanıt düzeyi IV-tavsiye derecesi D). Yeterli kanıt olmasa da, temel ağız bakımı mukoza bütünlüğünü ve fonksiyonunu sürdürmek, diş komplikasyonları (gingivit gibi) riskini azaltmak için klinisyenler tarafından son derece önemli olarak kabul edilmektedir (54).

Tablo-6: MASCC /ISOO tarafından oral mukozitli hastaların bakımı için geliştirilen klinik uygulama rehberleri – 2004 yılı (39).

Bakımın Temelleri	–KT veya RT nedeniyle oluşabilecek ciddi OM'i azaltmak için hasta eğitimini içeren ağız bakım protokollerinin kullanımı tavsiye edilir –KHN yapılan hastalarda OM'den kaynaklanabilecek ağrılar için bir tedavi seçeneği olarak hasta kontrollü analjezikler önerilir
RT'de koruma	–Mukozal yaralanmayı azaltma, radyasyon blokları ve üç boyutlu radyasyon tedavisinin kullanımı önerilir –Radyasyon ilişkili mukoziti önleme için benzidamine kullanımı önerilir –RT alan baş-boyun kanserli ve solid tümörlü hastalarda radyasyonla ilişkili OM'i önlemede klorheksidin kullanımı önerilmez
Standart doz KT'de koruma	–Bulus şeklinde 5-FU alan hastalarda OM'i önlemek için 30 dakika oral soğutma önerilir –OM'i rutin olarak önlemede asiklovir vb. kullanılması önerilmez
Standart doz KT'de tedavi	–OM'i tedavi etmede klorheksidin kullanımı önerilmez
Yüksek doz KT'li KHN'nde koruma	–KHN yapılan hastalarda OM'i önlemek için pentoksifilin kullanımı önerilmez

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer, ISOO: International Society for Oral Oncology, OM: Oral mukozit, 5- FU: 5-Florourasil, KHN: Kök Hücre Nakli

2005 yılında güncellenen rehberde, klorheksidin, sodyum bikarbonat ve benzidamin ile yapılan ağız gargaralarına ilişkin yeterli kanıt olmadığı için olası bir rehber bulunmadığı da bildirilmektedir (kanıt düzeyi III, tavsiye derecesi D) (53).

Ağız bakım protokolleri

MASCC/ISOO kanıta dayalı rehberler içinde bakımın ikinci bileşeni olarak ağız bakım protokolleri yer almaktadır. Mukoziti önleme ve yönetmede yardımcı olan bu protokoller, klinik çalışanlarınca mukozit yönetiminde kullanılacak sistematik yaklaşımlar olarak tanımlanmaktadır. Rehberde, ağız bakım protokolleri sistematik olarak fizibilite, uyum, protokol işlemlerinin performansı ve sonuçlar yönünden değerlendirilmektedir. 2004 yılı MASCC/ISOO paneli, hastanın bakıma uyumunu sağlamanın ve hastayı eğitmenin önemi üzerinde durmakta, KT-RT'de mukozitin şiddetini ve ciddiyetini azaltmaya yönelik hasta eğitimini içeren ağız bakım protokollerinin kullanımını önermektedirler (kanıt düzeyi III, tavsiye derecesi B). Ayrıca rehberde mukozitli hastaların ağız bakımını sağlayanların sağlık çalışanları olduğu, ağız bakımının hemşirelik uygulamalarının önemli bir parçası olduğu da belirtilmektedir. 2005 yılında güncellenen rehberde interdisipliner, eğitilmiş çalışanlar tarafından geliştirilen bakım protokollerinin kullanımı önerilmekte ve hem protokollerde hem de hasta eğitimini değerlendirmede kalite geliştirme süreci kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (54). Mukozit için 2004 MASCC/ISOO rehberleri sınırlı bir alanda tek farmakolojik girişim önermektedir. Bu öneri orta derecede RT alan baş-boyun kanserli hastalarda antimikrobiyal benzidamine kullanımınıdır. Benzidamin hidroklorür baş-boyun kanserli hastaların RT'ye bağlı mukozitini önlemede etkili bulunmuştur (Kanıt düzeyi I, öneri düzeyi A). Bu ajan antiinflamatuvar etkili tek ajan olup, çok merkezli, randomize kontrollü klinik çalışmalar topikal benzidaminin RT ile ilişkili OM'de lezyonların sıklığı ve şiddetinin azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir (52). Aynı zamanda bu rehberlerde ağız hijyenini sağlamak gibi belirli alanlarda nonfarmakolojik girişimlerde önerilmektedir. Bununla birlikte amifostin, azelastin, klorheksidin ve klaritromisin gibi birçok ürünün kullanımının etkinliğine ilişkin yeterli bulgu olmadığı da bildirilmektedir (Tablo-

8 ve 9) (55). Mukozal koruyucu olarak amifostinin etkinliği belirlenmiş değildir ve bulantı-kusma, hipotansiyon ve alerjik reaksiyonlar en sık görülen yan etkilerdir (56). Bazı antimikrobiyal, mukozal katman oluşturan, anti-inflamatuar ajanlar ve sitokinler klinik uygulamada sık olarak kullanılmaktadır ancak kullanımlarına ilişkin geçerli kanıt yoktur. MASCC/ISOO rehberlerinde yeterli kanıt olmadığı için kullanımı tavsiye edilmeyen/önerilmeyen bu ajanlar Tablo-6'da görölmektedir (54). 1292 hastayı iğereren 25 ęalıřmanın incelemeleri sonucunda üç ajanın mukozit yönetiminde geçerli olmadığına ilişkin sonuç bulunmuştur. Bu ajanlar; allopurinollü ağız gargarası, vitamin E ve immunglobulindir (56). Bunlarla birlikte benzdamin HCl, sukralfat, klorheksidin ve diğer ajanların da (alüminyum hidroksit süspansiyonu, lidokain solüsyonu) etkin olmadığı bulunmuştur (57). Clarkson ve arkadaşları'nın 52 randomize klinik ęalıřmayı inceledikleri araştırmada, mukoziti önleme ve ciddiyetini azaltmada kullanılan ajanların, kullanımını destekleyen kanıtlı ęalıřma sayısının az olduğu belirlenmiştir (Tablo-9) (58).

Ağrı yönetiminde palyatif bakım

MASCC /ISOO Kanıta Dayalı Uygulama Rehberlerinde, analjezik, topikal preparatlar ve diğer yaklaşımlar da incelenmiştir. Var olan kanıta dayalı olarak sadece bir rehber geliştirilmiştir. 2004 yılı MASCC/ISOO Paneli, KHN yapılan hastalarda OM'in tedavisinde morfinli hasta kontrollü analjezik kullanımını tavsiye ederler (Kanıt düzeyi I, tavsiye derecesi: A) (52). KT-RT gören hastalara Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği ağrı yönetim rehberlerinin kullanımı önerilmektedir. ęünkü DSÖ'nün önerdiği ağrıyı rahatlatmada kullanılan topikal preparatların (viskos lidokain, benzokain vb.) kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur (54). 2004 rehberinde hasta kontrollü analjezik kullanımı rehberine ek olarak iyi klinik uygulama olarak ağrıyönetiminde "kendi kendine değerlendirme sağlayan, geçerli bir arağ kullanarak düzenli oral ağrı tanılması" tavsiye edilmektedir (52).

Tablo-7: Oral mukozitte MASCC/ISOO kanıt dayalı mukozit çalışma biriminin kanıt destekli rehberlerden seçilmiş uygulama alanları (55).

Seçilen alan	Kanıt ifadesi	Zamanlama	Hasta popülasyonu
Temel ağız bakımı	Öneri	Tedaviyle birlikte	Tüm hastalar
Ağızbakım protokolleri ve hasta eğitimi	Öneri	Tedaviyle birlikte	KT-RT
Hasta kontrollü anestezi	Öneri	Tedavi sırasında	KHN
Tek tip topikal anestetik	Öneri	Tedavi sırasında	Tüm hastalar
Kriyoterapi	Öneri	İlaç uygulama öncesi	5-FU bolus ve sırasında

Tablo-8: Yetersiz kanıt nedeniyle MASSC/ISO tarafından OM'in önlenmesi ve tedavisi için kullanımı tavsiye edilmeyen ajanlar (55).

AJAN	Koruma için tavsiye	Tedavi için tavsiye
Amifostin	Hayır	-
Papatya	Hayır	Hayır
Klorheksidin	Hayır	-
Klaritromisin	Hayır	-
G-CSF	Hayır	Hayır
GM-CSF	Hayır	Hayır
İmmunglobulin	Hayır	-
PTA Pastiller *	-	Hayır
Povidon-iyodin	Hayır	-
Prostoglandin E2	Hayır	Hayır
Steroidler	-	Hayır
Gümüş nitrat	-	Hayır
Sodyum alginate	-	Hayır

* PTA pastiller: polimiksin E, tobramisin, amfoterisin B

Tablo-9: KT alan kanserli hastalarda oral mukozitin önlenmesi ve derecesinin azaltılmasında Cochran incelemelerinden kanıta dayalı uygulamalar (58).

Ajan	Mukozite etkisi	Çalışma/hasta sayısı
Allopurinol	Ciddi mukoziti azaltabilir	2/34
Amifostin	Önleme/azaltmada çok küçük yarar	5 /446
GM-CSF	Mukoziti önleyebilir	3 /249
Hidrolitik enzimler	Ciddiyetini orta derecede azaltabilir	2 /149
Buz kalıpları	Önleme için orta derecede kanıt	2 /166
Povidon-iyodin	Önleme için yetersiz kanıt	1 /40
Oral bakım	Önleme için yetersiz kanıt	1 /30

Hasta eğitimi

Bir hastanın ağız bakımını sağlamak en temel destek bakım aktivitelerinden biridir. Ağız bakımının ilk aşaması tedavi başlamadan önce ve KT'nin ilk günü oral tanılama yapmaktır. Böylece herhangi bir oral lezyon olup olmadığı erken dönemde belirlenebilir. İkinci aşama oral bakım planı geliştirmeyi içerir. Dişlerin temizlenmesi, her hastaya özgü tolere edebileceği ağız bakım solüsyonunun kullanılması gibi uygulamalar başlatılmalıdır. Yapılan bu girişimlerin oral bakımın enfeksiyon riskini azaltacağı, hastanın konforunu artıracığı kesindir. Son olarak mukozit gelişirse uygun tedavi başlatılmalıdır (59). Hastanın yeterli beslenme kadar tedavi sırasında optimal oral hijyenin tam olmasının gerekliliğini anlaması çok önemlidir. MASCC/ISOO rehberleri OM'in derecesini azaltmada kullanılan stratejilerin anahtar bileşeninin oral bakım protokolleri ve hasta eğitimi olduğunu bildirmektedir (Tablo 6).

Oral ve intestinal mukozitin onaylanmış tedavisi yoktur. Mukozitte standart seçenekler sadece palyatif yaklaşımlardır. Mukozitli bir hastada ağrının kontrolü ve enfeksiyonun kontrolü ve beslenmenin sağlanması gerekir.

Mukozitli hastaların birçoğunda eş zamanlı nötropenik ateş atakları geliştiğinden sistemik antibiyotikler sık kullanılmaktadır. Ancak sistemik antibiyotik tedavisi mukozitlerde primer iyileşme üzerine etkili değildir.

Mukozitlerde tıbbi tedavinin etkinliği hala sınırlıdır. Mukozit süresini kısaltacak yaklaşımlara gerek vardır. Prospektif, kontrollü bir çalışmada çoğunluğu Hodgkin dışı lenfoma tanısı ile tedavi olan ağır mukozitli 40 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Diş fırçalama ve standart ağız bakımı her iki gruba verilirken, hastaların yarısında ülser bölgesindeki doku artıkları kaldırılırken debridman yapılmıştır. Oluşan granülasyon dokusunu bozmamak için işlem bir kez tekrarlanmıştır. Debridman uygulanan hastalarda mukozanın tam iyileşmesi kontrol grubundan 3 gün önce gerçekleşmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (60).

OM'lerde hastanın ızdırabını azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek gerekir. Analjezik tedavisi ağrıyı hafifletmek ve oral beslenmeyi sağlamak amacıyla verilir. Pratik uygulamada topical anestezipler ve

analjezikler kullanılır. En sık kullanılan ilaçlar lidokain, benzokain gibi anesteziik amidler ve esterlerdir. Ağızda kötü tat oluşması, uyuşma nedeniyle çocuğun besin aspire etmesi, ısırma sırasında eklenen mukoza hasarı ve yutma güçlüğünün iyi izlenememesi olumsuz yanlarıdır (61-63). Ağır mukoziti olan bir hastanın her zaman sistemik analjeziklere ihtiyacı vardır. En hafif ağrılarda asetaminofen, ibuprofen kullanılabilir. Hafif ve orta şiddetteki ağrıda tramadol önerilmiştir. Şiddetli ağrılarda ilk seçenek intravenöz morfin olmaktadır.

Mukozitli hastalarda mümkün olan her durumda oral beslenme desteklenmelidir. Çocuklarda mukozit geliştiğinde ne zaman total parenteral nutrisyon (TPN) gerektiğine ait kesin kural yoktur. Hastanın durumuna ve ne kadar daha oral beslenemeyeceğine göre karar verilir. Bazı merkezlerde hastanın katabolik faza girmesini önlemek için OM geliştiğinde hemen TPN başlanmaktadır. Yakın dönemde çocuklarda 10 günden kısa sürecek OM'de TPN gereksinimi tartışılmıştır. DSÖ ölçeğine göre grade 4 mukoziti olan 30 çocukta prospektif ve randomize değerlendirme ile TPN veya intravenöz (IV) idame sıvısı uygulanmıştır. Hastaların nötropeniden çıkış süresi, enfeksiyon insidansı, hastanede kalış süresi, IV antibiyotik aldıkları gün sayısı, opioid gereksinimleri ve sonraki KT kürüne geçiş zamanı açısından iki randomize kol arasında fark bulunulamamıştır (64). On günden kısa sürmesi beklenen mukozitlerde TPN, IV sıvı uygulanmasına üstün değildir.

Halen mukozit tedavisinde yapılabilenler sınırlıdır. Kanıtlanmış en iyi yöntem temel ağız bakımının etkin uygulanmasıdır. Mukozit fizyopatolojisi anlaşıldıkça yeni tedavi seçenekleri oluşacaktır.

Çocuklarda ağız bakım önerileri

İlk tanıda her hastaya ve hasta ailesine ağız bakımı hakkında bilgi verilmelidir. Eğitimi diş hekimi, hekim veya hemşire yapabilir fakat bu ekibin önceden standart bir eğitim almış olması lazım. Çocuğa ve ailesine yönelik yazılı pratik bilgiler veya resimli broşürler önerilerin hatırlanmasını kolaylaştırır. Çocuklar ağız bakımı konusunda özendirilmelidir.

Ağız bakımında temel öneri günde en az iki kere florlu diş macunu ile diş fırçalanmasıdır. Bu işlem için fırça diş ve dişeti sınırında 45 derecelik açı

ile tutularak dairesel hareketlerle diş yüzeyi 10 saniye süre ile fırçalanmalıdır (bass sulkular teknik). Her diş yüzeyi için işlem tekrarlanmalıdır. Böylece diş fırçalama süresi en az 90 saniye kadar olmalıdır. İşlemden sonra diş fırçası havada kurayacak şekilde bırakılmalıdır. Büyük çocuklara ve altı yaşından küçük çocukların anne-babasına diş fırçalama tekniği öğretilmelidir. Yumuşak bir diş fırçası seçilmelidir. Kullanılan diş fırçası ortalama 3 ayda bir değiştirilmeli, çocuk ağır bir enfeksiyon geçirdiğinde tekrar yenilenmelidir (65,66).

Henüz diş çıkarmamış bebeklerde su ile ıslatılmış pamuklu çubuk, gazlı bez veya tek kullanımlık süngerle ağız temizliği yapılmalıdır. Diş fırçalamayacak hastalarda geçici süreyle su veya sulandırılmış klorheksidinle ıslatılmış benzer malzeme ile ağız silinmelidir. Trombosit sayısı yeterli sayıda ise, dişetinde enfeksiyon veya kanama yoksa diş ipi uygulanabilir. Şekerli besinlerden ve içeceklerden sonra ağız çalkalanmalı, şekerli besinler mümkün olduğu kadar yemek saati ile sınırlanmalıdır. Şekersiz ve mentolsüz sakız çiğnenmesine yoğun KT dönemleri dışında izin verilebilir.

Yumuşak gargalar veya ağız çalkalamaları ağız hijyeni için çok önemlidir. Günlük bakımda serum fizyolojik veya serum fizyolojik ile sodyum bikarbonat karışımı kullanılır. Karışım yarım litre suya bir çay kaşığı tuz ve bir çay kaşığı sodyum bikarbonat eklenerek hazırlanır. Çocuğun bir yemek kaşığı kadar karışımı ağızına alıp en az 30 saniye ağızda çalkaması ve tükürmesi söylenir. Büyük çocuklarda 60 cc karışım ile gargara önerilir. Gevşek debrisin uzaklaştırılmasını ve ağız nemlenmesini sağlar. Sodyum bikarbonat ağızdaki sıvının asiditesini düşürür, biriken mukusu sulandırır ve fungus kolonizasyonunu azaltır. OM aşamasında uygulanmalıdır. Gargara ve ağız çalkalamalarının sıklığı tedavinin aşamasına göre belirlenir (Tablo-10). Klorheksidin rutin olarak kullanılabilir. Otuz saniye kadar gargara yapılmalı ve yutulmamalıdır. İşlemden sonra 15 dakika süreyle bir şey yiyip içilmemesi önerilir. Alkolde hazırlanmış klorheksidin formülleri mukoza hasarını artırır. Ağır lezyonlarda klorheksidin önerilmez.

Tablo-10: Ağız bakımının sıklığı ve kontrol edilecek özellikler.

Temel bakım	KT/RT başlangıcı	Tedavi sırasında	Oral mukozit (+)	İyileşme
Diş fırçalama	Diş fırçalama	Diş fırçalama	Diş fırçalama	Diş fırçalama
Yemeklerden sonra ve yatmadan önce ağız çalkalama (SF, KL)	Her 4 saatte bir ağız çalkalama (SF, KL)	Her 4 saatte bir ağız çalkalama (SF, KL)	Her 1-4 saatte ağız çalkalama (SF)	Ağız bakım sıklığı azaltılır (SF, KL)
Hastaya özel risk var mı ?	Tedaviye ait risk var mı ?	Hastaya uyumu nasıl?	Bakım etkili mi ?	İzlem

SF: Serum fizyolojik, KL: Klorheksidin

Aktif mukozit gelişebilecek dönemlerde asitli, çok sıcak, katı ve baharatlı besinler tüketilmemelidir (Tablo-11). Dudaklar nemli tutulmalı ve yeterli sıvı alımına devam edilmelidir.

Tablo-11: Oral mukozitte beslenmeyi kolaylaştıran öneriler.

- Besinler yumuşak, iyi pişmiş ve ince kıyılmış olmalı
- Sert, tahriş edici olmamalı
- Küçük parçalar halinde hazırlanmalıdır
- Ilık ya da oda sıcaklığında sunulmalı
- Sıcak, tuzlu, baharatlı olmamalı
- Asitli içecekler verilmemeli
- Domates suyu, limon, ekşi meyveler önerilmez
- Pipetle içme, etkilenen bölgelere teması önler
- Bebek mamaları, özel destek formülleri, püreler ve sütlü karışımlar alabilir
- Az miktarda ve sık yenilmeli
- Dik oturur pozisyonda beslenmeli

OM, KT'nin doza bağlı ve sık görülen toksik etkilerindedir (49). Pediatrik kanser hastalarında, OM'nin görülme sıklığı, yaklaşık %65'tir (69-71). Çocukluk çağı kanserlerinin baskın tipinin lösemi ve lenfomalar oluşu (72,73), çocuklarda yetişkinlere göre mukoza hücre döngüsünün yüksekliği

ve immünolojik yanıtın ve direncin değişkenlik göstermesi (74,75), oral mukozit görülme sıklığını artırmaktadır. Diş ve diş eti hastalıklarının ve OM'nin varlığı, iletişim, beslenme, sosyal etkileşim, tad alma ve nefes alma gibi en temel yaşam aktivitelerini etkilemektedir (76). Gelişen yan etkilerin şiddeti, KT'nin kesilmesine veya ertelenmesine ve hastanede kalma süresinin uzamasına neden olmaktadır (77,78). Bu komplikasyonun tedavisinden çok gelişimini önlemeye çalışmak daha önemli görünmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24/04/2012 tarih ve 2012-9/17 sayılı izni alındıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tanısı almış hastalarda anket verilerek yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi ve klinik gözlem yoluyla prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya KT alacak 1 ay-18 yaş arasındaki yeni tanı almış lenfoma ve solid tümör tanılı hastalar davet edildi. Hasta ailelerinden çalışmaya katılmayı kabul edenler yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Anne-babalardan alınan onama ek olarak kooperasyon kurulan bütün çocuklara yapılacak değerlendirmeler hakkında bilgi verildi ve 9 yaşından büyüklerde onay alındı.

Değerlendirmeler 1 Mayıs 2012 - 31 Mayıs 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniklerinde ve Çocuk Onkolojisi Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, histopatolojik tanısı ve evresi, KT planı, RT alıp almadığı, KT aralıkları kayıt edildi. Çalışma başlangıcında hastaların günlük ağız bakımı alışkanlıklarına ilişkin, anket formunda yer alan sorular yöneltildi. Kullanılan anket formu ek-1'de verilmiştir. Hastaların her KT küründen önce ağız muayenesi yapıldı ve araştırmacı tarafından OM'e eşlik edebilen oral alım güçlüğü, yutma güçlüğü, konuşma güçlüğü, ses kısıklığı, kusma, bulantı, karın ağrısı, ishal, ateş semptomlarının varlığı sorgulandı ve kaydedildi. Kullanılan sorgulama formu ek-2'de verilmiştir. Hastalarda oral mukozit tanısı DSÖ kriterlerine göre konuldu (1) (Tablo-4). İzleme alınan her hastada oral mukozit bulguları olup olmadığı, varsa şiddeti açısından günlük muayenelerle değerlendirilip bulgular forma kaydedildi. Oral mukozitin şiddeti hafif ve ağır olarak tanımlandı (Tablo-12).

Mukozit gözlenen hastalarda lezyonların kemoterapi başlangıcından kaç gün sonra geliştiği, mukozitin kaç gün sürdüğü saptandı. Hastanın tekrarlayan mukozit atakları kayıt altına alındı.

RT verilen çocuklarda mukozit gelişimi ve RT alanları kayıt altına alındı. Mevcut oral mukozitin hastanın sonraki KT tarihinde gecikmeye neden olup olmadığı (tedavisini etkileyip etkilemediği) kaydedildi.

Hastalar, KT'ye bağlı oral mukozit gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca, hastalar histopatolojik tanılarına göre 4 gruba ayrıldı (Tablo-13). Oral mukozit sıklığı, tanı gruplarına dağılımı ve günlük ağız bakımı parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tablo-12: Oral mukozitin derecelendirilmesi.

	Oral mukozit derecesi
Hafif	1,2
Ağır	3,4

Tablo-13: Hastaların histopatolojik tanılarına göre grupları.

Grup 1	Santral sinir sistemi tümörleri
Grup 2	Kemik tümörleri
Grup 3	Lenfomalar
Grup 4	Diğer solid organ tümörleri

İstatiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi SPSS for Windows Version 16,0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, maksimum-minimum değerleriyle birlikte verildi. Kategorik değer alan değişkenler cinsiyet, tanı grubu çapraz tablolarla verilip iki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için Pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma kullanıldı.

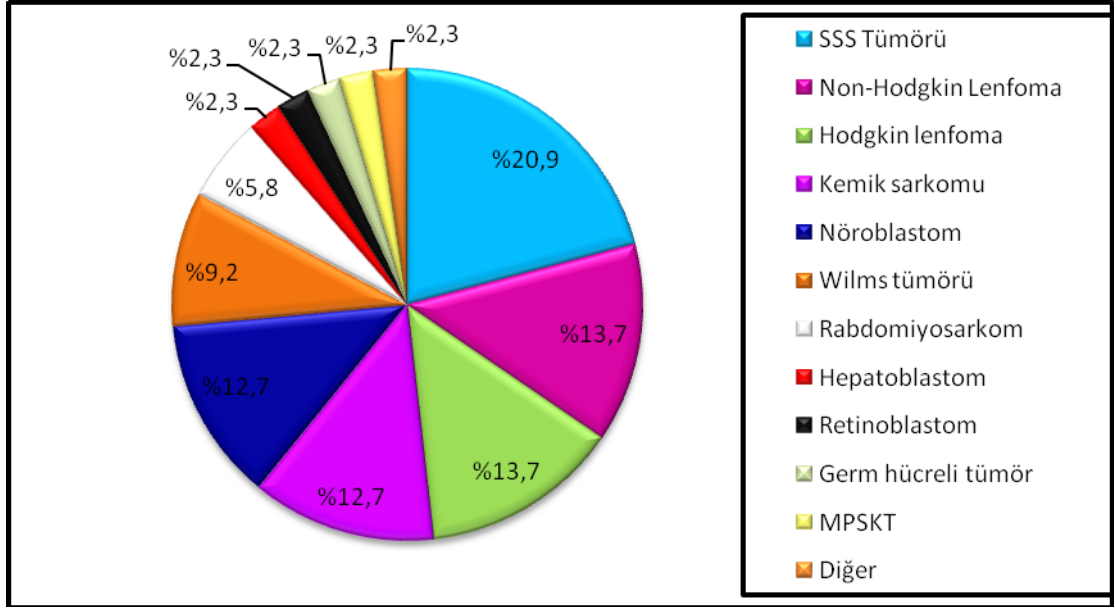
BULGULAR

Mayıs 2012 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında yeni tanı almış, kemoterapi endikasyonu olan lenfoma ve solid organ tümörlü 87 hasta çalışmaya alındı.

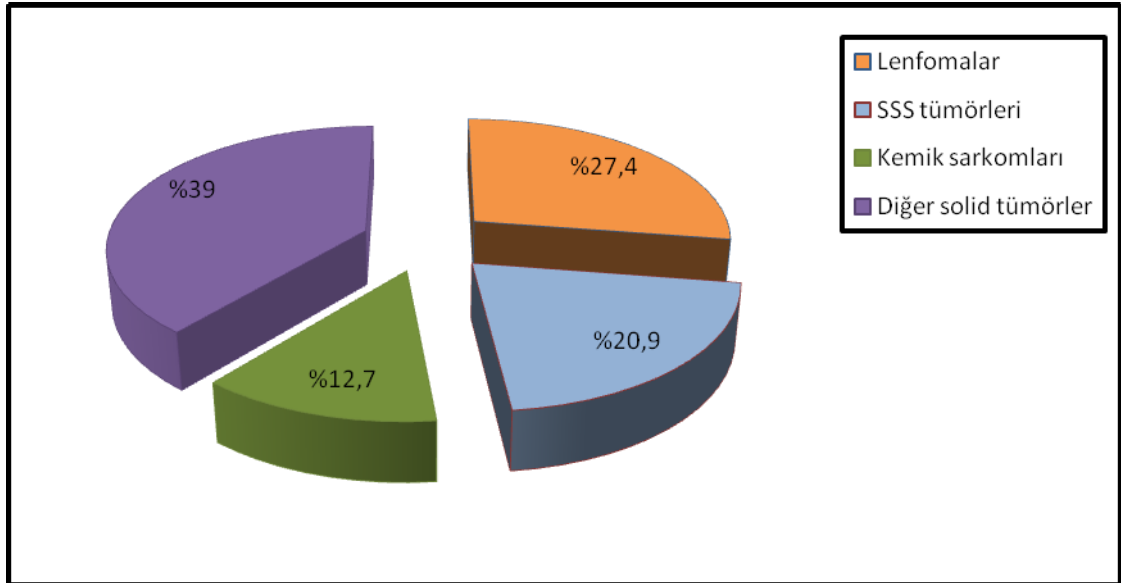
Çalışmaya alınan hastaların 42'si (%48,3) kız ve 45'i (%51,7) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $78,8 \pm 59,7$ ay olarak bulundu. Yaş sınırları 1 ay ile 209 ay arasında değişmekteydi. Hastaların %9,2'si (n:8) bir yaşından küçük olup üç hasta ilk 6 ayda tanı alındı. Çocukların % 32,2'si (n:28) 1-5 yaş, %19,6'sı (n:17) 6-10 yaş grubunda, % 39'u (n:34) 10 yaşından büyüktü.

Hastaların 24'ünde (%27,4) lenfoma mevcuttu. Lenfomalı olguların 12'sinde (%13,7) NHL, 12'sinde (%13,7) Hodgkin Lenfoma (HL) tanımlandı. NHL tanımlanan 8 hasta B hücreli, 4 hasta lenfoblastik alt grupta idi. Hastaların 18'i (%20,7) santral sinir sistemi tümörü (SSS) tanısı aldı. Bu grupta medulloblastom, ependimom ve pons gliomu tanılı hastalar mevcuttu.

Olguların 11'i (%12,7) kemik sarkomu, 11'i (%12,7) nöroblastom (NBL), 8'i (%9,2) Wilms tümörü, 5'i (%5,8) rabdomiyosarkom (RMS) tanısı aldı. Malign germ hücreli tümör, retinoblastom (RBL), hepatoblastom (HBL), malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) tanımlanan ikişer hasta (%2,3) çalışma grubunun toplam %9,2'sini oluşturdu. Birer olguda adrenokortikal karsinom ve kolon karsinomu gözlemlendi (%2,3) (Şekil-2).



Şekil-2: Hastaların onkolojik tanıları.



Şekil-3: Hastalar histopatolojik tanılarına göre dört ana grupta toplandı.

Hastaların %100'ü kemoterapi aldı. Aynı tanıli hastalara ortak protokollere göre KT verildi. NHL olgularında NHL-BFM 95 tedavi protokolleri, HL'da "ABVD" şeması uygulandı. SSS tümörlerinde karboplatin, VP-16, vinkristin verildi. Osteosarkomlu hastalarda yüksek doz Metotreksat, Sisplatin, Adriamisin (doksorubisin), İfosfamid (MESNA ile birlikte); Ewing sarkomlarında ise İfosfamid, Doksorubisin, Sisplatin başlandı. NBL için Türk

Pediatric Onkoloji Grubu (TPOG) NBL protokollerinin evre ve risk gruplarına uygun çoklu ilaç tedavileri verildi. Wilms tümöründe Vinkristin, aktinomisin-D ± Doksorubisin uygulandı. RMS olgularında "VAC" (Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosfamid) verildi. HBL tanılı hastalar SIOP epitelyal karaciğer tümörleri protokolüne göre Sisplatin, Doksorubisin içeren "PLADO" kemoterapisi aldı. Malign germ hücreli tümörlerde BEP (**B**leomisin, **E**toposid, **S**isplatin) şeması verildi. RBL'da Karboplatin, Vinkristin uygulandı. Kemoterapi süreleri tanı, evre ve risk gruplarına göre 2-12 ay arasında değişti. Çalışmaya alınan hastaların tanı ve tedavilerinde kullanılan sitotoksik ajanlar listelendi (Tablo-14).

Araştırma grubundaki hastaların 38'i (%43,7) RT aldı. RT alan hastaların 18'i (%47,4) SSS tümörü, 12'si (%31,5) HL, 4'ü (%10,5) kemikte Ewing sarkomu, 2'si (%5,3) RMS idi. İleri evreli NBL ve Wilms tümörü tanılı birer (%2,7) hasta RT aldı. Medulloblastom ve ependimom tanılı hastalarda kraniospinal RT, diğer primer SSS tümörlerinde ve beyin metastazı olan RMS tanılı hastada kranial RT verildi. HL hastalarda servikal bölgeye (Mantle) ışınlama yapıldı. Ewing sarkomlu olgular primer tümör yeri olan ekstremitte bölgesine, NBL ve Wilms tümürlü hastalar abdomene, RMS tanılı bir hasta primer tümör yerleşimi olan nazofarengeal bölgeye RT aldı. Hastaların RT alanları tablo-15'de verildi.

Tablo-14: Hastaların tanılarına göre kemoterapi protokolü ve RT.

Tanı (n)	Kemoterapi protokolü	Sitotoksik ilaçlar	Radyoterapi (n)
NHL (12)	NHL-BFM 95	Metotreksat,KS,Adriamisin, ARA-C,Siklofosfamid,VP-16, MESNA,İfosfamid, Vinkristin, L-Asparaginaz	-
HL (12)	ABVD	Adriamisin,Bleomisin, Vinblastin,Dakarbazin	12
SSS tümörleri (18)		Karboplatin,VP-16, Vinkristin	18
Osteosarkom (7)		Metotreksat,Sisplatin, Adriamisin, İfosfamid	-
Ewing sarkomu (4)		İfosfamid, MESNA, Adriamisin , Sisplatin	4
Nöroblastom (11)	TPOG-NBL	Karboplatin,VP-16, Vinkristin, Siklofosfamid,Sisplatin, Adriamisin,Dakarbazin	1
Wilms tümörü (8)		Vinkristin, aktinomisin-D, adriamisin	1
Rabdomiyosarkom (3)	VAC	Vinkristin, aktinomisin-D, Siklofosfamid	2
Hepatoblastom (2)	PLADO	Sisplatin, Adriamisin	-
Germ hücreli tümörler (2)	BEP	Bleomisin, VP-16, Sisplatin	-
Retinoblastom (2)		Karboplatin,Vinkristin	-
Malign periferik sinir kılıfı tümörü (2)	ICE	İfosfamid,Karboplatin,VP-16	-
Kolon karsinomu (1)		5-FU, İrinotekan	-
Adrenokortikal karsinom (1)	ICE	İfosfamid,Karboplatin,VP-16	-

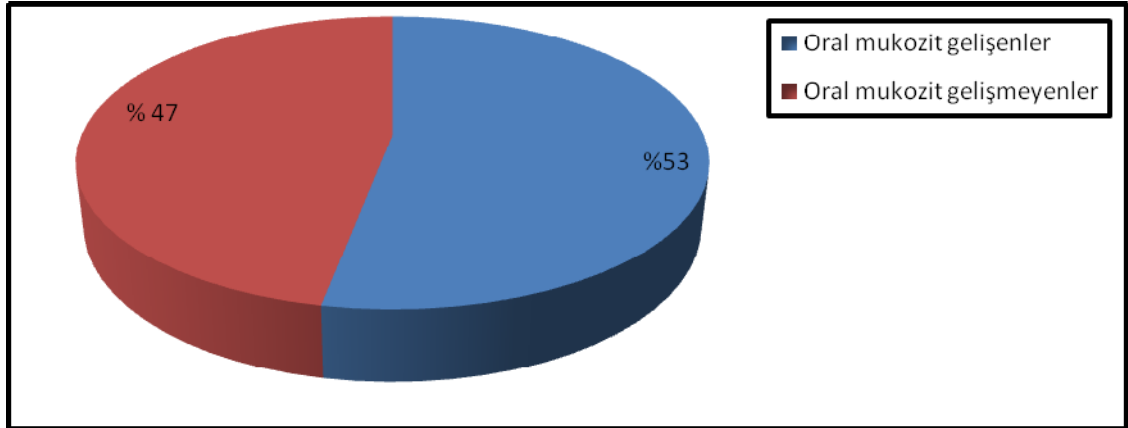
KS:Kortikosteroid

Tablo-15: Radyoterapi bölgelerine göre hastaların dağılımı.

Alan	Sayı	%
Servikal (Mantle)	12	31,6
Kranial	11	28,9
Kraniospinal	8	21,0
Ekstremiteler	4	10,6
Abdominal	2	5,2
Nazofarenks	1	2,7

İlk değerlendirmede verilen günlük ağız bakımı anket verilerine göre 87 hastanın 61'inin (%70,1) hergün diş fırçaladığı, 3'ünün (%3,4) yemek tuzu (sodyum klorür) veya yemek karbonatı (sodyum bikarbonat) ile gargara ve ağız çalkalama uyguladığı, 5'inin (%5,7) diş fırçalama ve gargarayı birlikte sürdürdüğü belirlendi. Toplam olarak 69'unun (%79,2) günlük ağız bakımı yaptığını saptandı.

Çalışma süresince KT alan hastaların 46'sında (%52,8) oral mukozit gelişirken 41'inde (%47,2) gelişmedi (Şekil-4). RT sürecindeki hastaların %47,3'ünde oral mukozit gözlemlendi.



Şekil-4: Oral mukozit görülme oranı.

Oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri tablo-16' da verilmiştir.

Tablo-16: Oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri.

	Oral mukozit gelişen hastalar(n:46)	Oral mukozit gelişmeyen hastalar (n:41)	P
Ortalama yaş (ay)	75,02 ± 51,5	83,2 ± 68,3	p>0,05
Kız (n/N, %)	(25/46, %54)	(17/41, %41,4)	p>0,05
Erkek (n/N, %)	(21/46, %45)	(24/41, %58,5)	p>0,05

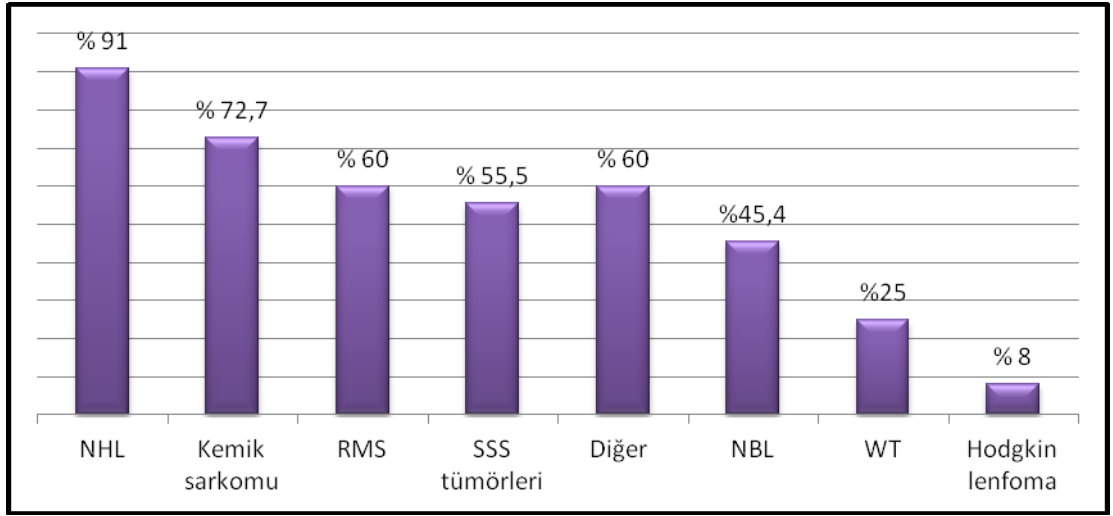
Oral mukozit gelişen hastaların yaş ortalaması 75,02±51,5 ay iken (minimum 1 ay maksimum 209 ay), oral mukozit gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 83,2±68,3 ay idi (minimum 1 ay maksimum 206 ay). Oral mukozit gelişen hastaların 25'i (% 54) kız, 21'i (%45) erkek iken, oral mukozit gelişmeyen hastaların 17'si kız (%41,4), 24'ü (%58,5) erkek idi. Yaş ortalaması ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastaların tümör histopatolojik gruplarına dağılımı Tablo-17'de verildi. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-17: Oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastaların histopatolojik tanı gruplarına göre dağılımı.

	Oral mukozit gelişen hastalar(n:46)	Oral mukozit gelişmeyen hastalar (n:41)	P
SSS tümörleri (n/N, %)	(10/46, %21)	(8/41, %19,5)	p>0,05
Kemik sarkomları (n/N, %)	(8/46, %17)	(3/41, %7,3)	p>0,05
Lenfoma (n/N, %)	(12/46, %26)	(18/41, %43,9)	p>0,05
Diğerleri (n/N, %)	(16/46, %34)	(12/41, %29,2)	p>0,05

Çalışmaya alınan tüm hastalar tümör alt gruplarına göre değerlendirildiğinde; NHL'lu 12 hastanın 11'inde (%91), kemik sarkomlu 11 hastanın 8'inde (%72,7), rabdomiyosarkomlu 5 hastanın 3'ünde (%60), SSS tümörlü 18 hastanın 10'unda (%55,5) oral mukozit gözlemlendi. Nöroblastomlu 11 hastanın 5'inde (%45,4), Wilms tümörlü 8 hastadan 2'sinde (%25), HL'lı 12 hastadan 1'inde (%8), diğer solid tümörlerle gelen (RMS, MPSKT, kolon kanseri, HBL,RBL) 10 hastanın 6'sında (%60) mukozit gelişti (Şekil-5).



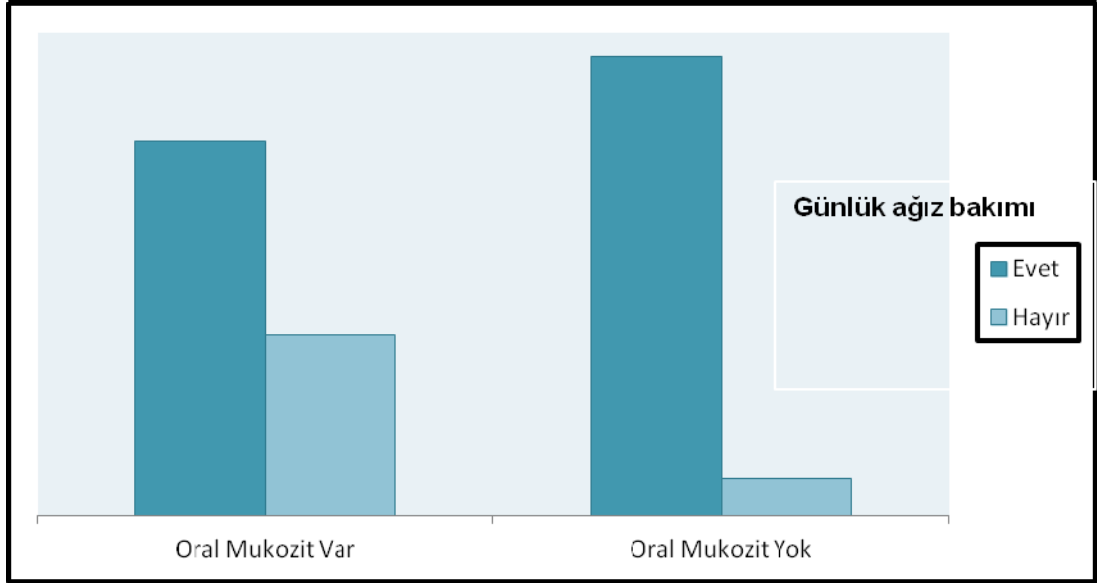
Şekil-5:Tümör alt gruplarına göre hastaların dağılımı.

Oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastalarda KT kür sayısı, kemoterapi süresi ile ilgili dağılım Tablo-18'de görülmektedir.

Tablo-18: Tüm hastalarda kemoterapi kür sayısı ve süresinin dağılımı.

	Oral mukozit gelişen (n:46)	Oral mukozit gelişmeyen (n:41)
KT kür sayısı	4,5±5,3	4,7±5,8
KT süresi	4,2±3,7	4,6±4,9

Oral mukozit gelişen hastaların 31'i (%67,3) günlük ağız bakımı yaparken, oral mukozit gelişmeyen hastaların 38'i (%92,7) günlük ağız bakımı yapıyordu bu oran istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde oral mukozit gelişmeyen hasta grubunda yüksek bulunmuştur (p:0,004) (Şekil-6).

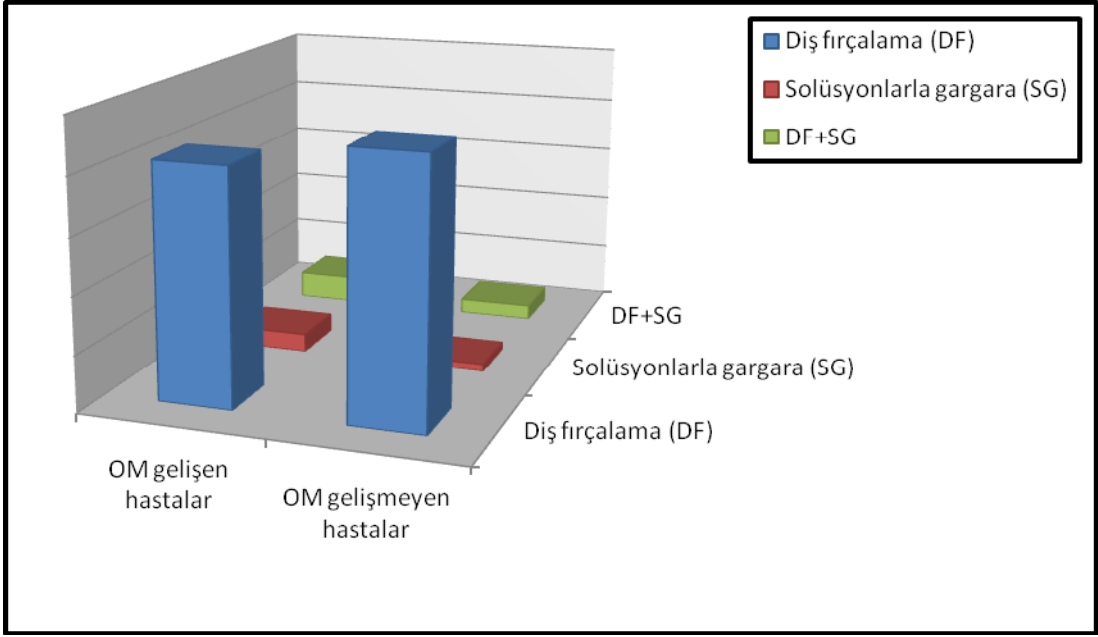


Şekil-6: Oral mukozit gelişen ve gelişmeyenlerde günlük ağız bakım alışkanlığı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar içinde günlük ağız bakımı yapanların hangi yöntemleri kullandığına ait veriler (diş fırçalama, solüsyonlarla gargara, diş fırçalama ve solüsyonlarla gargara) Tablo-19'da ve Şekil-7'de verildi.

Tablo-19: Günlük ağız bakımı yapma şekli ve oral mukozit.

	OM olup günlük ağız bakımı yapanlar (n:31)	OM olmayıp günlük ağız bakımı yapanlar (n:38)	P
Diş fırçalama	26/31 (%83)	35/38 (%92)	P>0,05
Solüsyonlarla gargara	2/31 (%6,4)	1/38 (%2,6)	P>0,05
Diş fırçalama ve solüsyonlarla gargara	3/31 (%9,6)	2/38 (%5,2)	P>0,05



Şekil-7: Günlük ağız bakım yöntemlerinin dağılımı.

Oral mukozit gözlenen hastalarda mukoza bulgularına eşlik eden yakınmalar Tablo-20'de verilmiştir. Hastaların tümü sıızlama ve ağrıdan yakınmaktadır. Çiğneme ve yutma güçlüğü %65,2 (n:30), ses kısıklığı %45,6 (n:21), konuşamama %45,6 (n:21), ishal %23,9 (n:11), eş zamanlı ateş %63 (n:29) oranında tanımlanmıştır. Hiç beslenemeyen hastaların oranı %54,3 (n:25), azalmış oral alım %39,2 (n:18), beslenmesi normal olan hastalar ise %6,5 (n: 3) idi.

DSÖ kriterlerine göre (Tablo-4) olguların %19,5'unda hafif, %80,5'unda ağır mukozit gözlenmiştir. Tüm tanı grupları birlikte alındığında ilk KT dozu ile mukozit gelişimi arasındaki süre ortalama $11,3 \pm 8,1$ gün bulunmuştur. Bu süre 1-33 gün arasında değişmiş olup ortanca değer 10 gündür. B hücreli NHL'li hastalarda ortanca 3 gün (1-10 gün), T-Hücreli NHL'li hastalarda ortanca 19. gün (13-21 gün), SSS tümörlerinde ortanca 9,5 gün (4-24 gün), kemik sarkomlarında ortanca 13 gün (2-27 gün), diğer solid tümörlerde 10. günde (2-33 gün) mukozit bulguları gözlenmiştir.

Günlük izlemlerde mukozitin düzelleme süresi ortalama $14,1 \pm 13,8$ gün (sınırlar: 2-25 gün) ortanca 11 gün bulunmuştur. Ortanca iyileşme süresi NHL grubunda 9 gün (3-25 gün), SSS tümörlerinde 9 gün (2-25 gün), kemik

sarkomlarında 11 gün (4-24 gün), diğer solid tümörlerde 12 gün (3-24 gün) olarak saptanmıştır.

Oral mukozit gelişen 46 hastada mukozite eşlik eden yakınmalar ve klinik özellikler tablo 20'de verilmiştir.

Tablo-20: Oral mukozit gelişen hastalarda klinik özellikler.

Klinik özellik		
Yakınmalar	%(n)	
	Sızlama, ağrı	100 (46)
	Yutma/çiğneme güçlüğü	65,2 (30)
	Hiç beslenememe	54,3 (25)
	Azalmış oral alım	39,2 (18)
	Ses kısıklığı	45,6 (21)
	Konuşamama	45,6 (21)
	Kusma	32,2 (15)
	Karın ağrısı	28,1 (13)
	Bulantı	26 (12)
	İshal	23,9 (11)
Ateş	63 (29)	
Oral mukozitin ağırlık derecesi	%(n)	
	Hafif	19,5 (9)
Ağır	80,5 (37)	
KT ile oral mukozit gelişimi arasındaki ortalama süre (gün)	11,3±8,1	
Oral mukozit süresi (Ortalama) (gün)	14,1±13,8	
Birden çok mukozit atağı geçiren hastalar	%(n)	
	56,5 (26)	

Oral mukozit gelişen hastalarda kullanılan sitotoksik ilaçlar Tablo 21'de gösterilmiştir. Oral mukozit gelişenlerde en sık kullanılan ajanlar vinkristin (%67,3), siklofosamid (%43,4), etoposid (%41,3), Metotreksat (%41,3) karboplatin (%39,1) olarak saptanmıştır.

Tablo-21: Oral mukozit gelişen hastalarda kullanılan sitotoksik ilaçlar.

Sitotoksik ilaç	Kullanılma sıklığı (n)
Vinkristin	%67,3 (31)
Siklofosamid	%43,4 (20)
Etoposid	%41,3 (19)
Metotreksat	%41,3 (19)
Karboplatin	%39,1 (18)
Adriamisin (Doksorubisin)	%26,1 (12)
Sisplatin	%21,6 (10)
Asparaginaz	%8,6 (4)
6-Merkaptopürin	%8,6 (4)
Bleomisin	%8,6 (4)
Dakarbazin	%8,6 (4)
Epirubisin	%6,5 (3)
5 Florourasil (5-FU)	%2,1 (1)
İrinotekan	%2,1 (1)

Hafif ve ağır oral mukozit gözlenen hastalarda kullanılan sitotoksik ilaçlar karşılaştırılması Tablo-22'de verilmiştir. Bu tabloya göre gruplar arasında sitotoksik ilaçların çeşidi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kanser hastalarının alt gruplarına göre oral mukozit gelişen hastaların özellikleri Tablo-23'de gösterilmiştir.

Tablo-22: Hafif ve ağır oral mukozit gelişenlerde KT için kullanılan ilaçların karşılaştırılması.

Kemoterapik ilacın adı	Hafif oral mukozit gelişen (n:9)	Ağır oral mukozit gelişen (n:37)	P
Vinkristin (n/%)	(6/9,%66,6)	(25/37,%67,5)	P>0,05
Siklofosfamid (n/%)	(3/9,%33,3)	(17/37,%45,9)	P>0,05
Etoposid (n/%)	(4/9,%4,4)	(15/37,%40,5)	P>0,05
Karboplatin (n/%)	(2/9,%2,2)	(16/37,%43,2)	P>0,05
Metotreksat (n/%)	(5/9,%55,5)	(13/37,%32,4)	P>0,05
Doksorubisin (n/%)	(3/9,%33,3)	(9/37,%24,3)	P>0,05
Sisplatin (n/%)	(3/9,%0)	(7/37,%13,5)	P>0,05
Asparaginaz (n/%)	(0/9,%0)	(4/37,%10,8)	P>0,05
Epirubisin (n/%)	(0/9,%0)	(3/37,%8,1)	P>0,05
Adriamisin (n/%)	(1/9,%11,1)	(2/37,%5,4)	P>0,05
6-Merkaptopürin (n/%)	(0/9,%0)	(2/37,%5,4)	P>0,05
Adrioblastin (n/%)	(0/9,%0)	(1/37,%2,7)	P>0,05
İrinotekan (n/%)	(1/9,%11,1)	(0/37,%0)	P>0,05
5 Flurourasil (n/%)	(1/9,%11,1)	(0/37,%0)	P>0,05
Bleomisin (n/%)	(1/9,%)	(0/37,%)	P>0,05
Dakarbazin (n/%)	(1/9,%)	(0/37,%)	P>0,05

Tablo-23: Hasta alt gruplarına göre oral mukozit gelişen hastaların özellikleri.

		SSS tümörleri (n/N,%)	Kemik tümörleri (n/N,%)	Lenfomalar (n/N,%)	Diğerleri (n/N,%)	P
Oral mukozit sıklığı(n/N,%)	Bir kere	(4/10,%40)	(3/8,%37,5)	(4/12,%33,3)	(9/16,%56,2)	p>0,05
	>1	(6/10,%60)	(5/8,%62,5)	(8/12,%66,6)	(7/16,%43,7)	p>0,05
Oral mukozit derecesi(n/N,%)	Hafif	(1/10,%10)	(1/8,%12,5)	(4/12,%33,3)	(3/16,%18,7)	p>0,05
	Ağır	(9/10,%90)	(7/8,%87,5)	(8/12,%66,6)	(13/16,%81,2)	p>0,05

Oral mukozit gelişim sıklığı 10 SSS tümör hastalarının 4'ünde (%40) bir kez izlenirken 6'sında (%60) birden fazla izlenmiştir; 8 kemik tümürlü hastanın 3'ünde (%37,5) bir kez gözlenirken , 5'inde (%62,5) birden fazla gözlenmiştir ; 12 lenfomalı hastanın 4'ünde (%33,3) 1 kez gözlenirken, 8'inde

(%66,6) birden fazla gözlenmiştir; 16 diğer tip tümörlü hastanın 9'unda (%56,2) bir kez gözlenirken 7'sinde (%43,7) birden fazla gözlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar oral mukozit atağının tekrar edip etmemesine göre iki alt gruba ayrıldı. Buna göre 46 oral mukozit gelişen hastanın 20'sinde (%43,4) oral mukozit bir kez atak izlenirken 26'sında (%56,6) birden fazla gözlenmiştir. Oral mukozit tekrar eden ve etmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo-24'de gösterilmiştir.

Tablo-24: Oral mukozit tekrar eden ve etmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Oral mukoziti tekrarlayan hastalar(n:26)	Oral mukozit tekrarlamayan hastalar (n:20)	P
Yaş(ay)	64,8±38,5	82,8±59,1	p>0,05
Kız (n/N,%)	(10/26,%38,4)	(15/20,%75)	p<0,014
Erkek(n/N,%)	(16/26,%61,5)	(5/20,%25)	
Kemoterapi kürü sayısı(n)	3,6±3,2	5,2±6,5	p>0,05
Kemoterapi süresi (gün)	4,7±6,3	4,7±5,52	p>0,05
Kemoterapibaşlangıcı ile oral mukozit arası süre (gün)	12,76±8,5	9,2±7,4	p>0,05

Oral mukozit gelişen hastalar incelendiğinde 46 hastanın 18'i (%39,1) KT ile eş zamanlı RT almıştır. Hafif oral mukoziti olan 9 hastanın 4'üne (%44,4), ağır OM gelişen 37 hastanın 14'üne (%37,8) RT verilmiştir (p>0.05). Ekstremit ve abdomene RT alanlarda oral mukozit görülmemiştir. Mantle ve nazofarenks ışınlanması yapılan birer hastada OM saptanmıştır. Kraniospinal bölgeye (n:8) ve kraniuma ışın alan (n:8) hastada mukozit gözlenmiştir. Alt gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır.

TARTIŞMA

Kemoterapiye bağlı oral mukozit gelişimi; onkolojik hasta gruplarında sık görülen bir komplikasyondur. Erişkin baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapiye bağlı akut ve geç dönem ağiz komplikasyonları iyi bilinmektedir (79). Çocukluk ağına ait veriler öncelikle lenfoproliferatif hastalıklardaki gözlemlere dayanmaktadır. Pediatrik kanserlerde OM'in erişkine göre daha çok geliştiği bildirilmiştir (52,79,81). Mitotik oranın ve epidermal büyüme faktör reseptörlerinin daha fazla oluşunun, çocuklarda ve 20 yaşın altındaki bireylerde, oral mukozit gelişme riskini artırdığını ifade edilmektedir. Çocuklarda oral mukozitin ortalama sıklığı, %40-45 ile %80 arasında rapor edilmiştir (52, 81-84). Özellikle kök hücre nakli olan gruplarda mukozit oranı yükselmektedir (83,84).

Çalışmamızda lenfoma ve çeşitli solid organ tümörleri nedeniyle kemoterapi alan hastaların %52,8'inde oral mukozit gelişmiştir. 87 hastanın incelendiği bu prospektif çalışma ülkemizdeki lenfoma ve solid tümör dağılımına uyan bir örneklemdir. Hastalar tanı dönemindeki güncel bilgilere uygun olarak standart çoklu ilaç protokollerine göre antikanser kemoterapi almışlardır. Bu seride lösemi tanılı veya HKHT uygulanan hasta yoktur.

Hastaların ortalama tanı yaşı $78,8 \pm 59,7$ ay olup olguların % 41,4' 0-5 yaş arasında, %58,6'sı 6 yaş ve üzerindedir. Küçüklerde NBL ve SSS tümörleri, daha büyük çocuklarda lenfomalar ve kemik sarkomları sık tanımlanmıştır. Hastaların çoğunluğu yoğun kemoterapi almıştır.

Otmani ve arkadaşları, 2011 yılında yayınlanan araştırmalarında 0-16 yaş arasında 970 çocukluk ağı kanseri olgusunda mukozit oranını %55,6 olarak bildirmişlerdir (85). NHL grubunda %64,8 solid tümörlerde %48,6 oranında OM tanımlanmıştır. Bu geniş serinin mukozit oranı araştırmamızın verileri ile benzerdir.

Halen yetişkin baş-boyun kanserli hastalarda mukozit sıklığı %84,5 olarak bildirilmiştir (86). Farklı mukozit insidansları değerlendirilirken yaş grubu ve buna bağlı olarak değişik kanser epidemiyolojisi olduğu

hatırlanmalıdır. Ayrıca araştırma yılı göz önüne alınarak zaman içindeki farklılıklar dikkatle yorumlanmalıdır. Son on yılda pediatrik onkoloji alanındaki gelişmelerle riske uygun tedavi yaklaşımı önem kazanmıştır. Aynı tanıya rağmen evre ve tümörde saptanan mutasyonlar gibi farklı risk belirteçlerine göre hastaların onkolojik tedavi seçimleri değişmektedir. Düşük riskli hastalara daha az toksik ve kısa süreli kemoterapi protokolleri önerilmekte, yüksek riskli hastalarda ise kemoterapi şemaları daha güçlü ve daha toksik olmaktadır.

OM hastaların yarısından fazlasını ilgilendiren bir sorundur. Yaşam kalitesini bozduğu ve onkolojik tedaviyi etkilediği için merkezlerin kendi verilerini ve risk gruplarını tanımlayabilmesi önemlidir.

Bu çalışmada hastaların demografik ve klinik özellikleri tanımlanırken araştırmacı tarafından günlük ağız bakımı anketi uygulanarak yaşam tarzı hakkında veri toplanmıştır. Çalışma verilerine göre hastaların %70,1'i hergün diş fırçaladıklarını, %3,4'ü NaCl veya NaHCO₃ ile gargara veya ağız çalkalama uyguladıklarını, %5,7'si herikisini birlikte sürdürdüklerini belirtmiştir. Hastaların %20,8'inin hiçbir ağız bakımı alışkanlığı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızdaki olguların %3,4'ü (n:3) altı aylıktan küçük bebekler olup dental erüpsiyon yoktur ve diş fırçalaması beklenmez. Dolayısıyla diş fırçalamama oranı, %20'den daha azdır. Ülkemizde çocukların diş fırçalama alışkanlığını ortaya koyan çalışmalar çoğu kez bölgesel nitelikte ve az sayıda gönüllü ile yapılmıştır. Bu nedenle günlük ağız bakımına ait karşılaştırılabilir veriler sınırlıdır. İstanbul ve Malatya'da yapılan çalışmalarda ülkemizde çocuklarda diş çürüğü deneyiminin %75'den yüksek oranda olduğu ve 7-14 yaş grubu çocuklarda aralıklı düzensiz diş fırçalama oranının %29, günde en az iki kez fırçalama alışkanlığının %31 olduğu bildirilmiştir (87,88).

Bu çalışmadaki düzenli ağız bakımı ve diş fırçalama oranı %70'in üzerinde olup verilen örneklerden oldukça yüksektir. Kanser tanısı alan bütün hastalara ve ailelerine başlangıçta ağız bakımı konusunda da eğitim verilmesi anket sorularına verilen yanıtları etkilemiş ve gerçek rakamdan

yüksek görünmesine yol açmış olabilir. Günlük alışkanlıkta bikarbonatlı gargara uygulaması da bu bağlamda tartışılmıştır.

Bu çalışmada mukozit gelişen çocuklarda günlük ağız bakımı oranları %67,3 iken, hiç mukozit gözlenmeyen grupta % 92,7 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Bu klinik gözlem hastaların çoğunluğunun ankette verdiği bilginin güvenilirliğini destekler niteliktedir.

Düzenli ağız bakımı bütün hastalar için önerilmelidir. Kronik ve ağır hasta çocuklarda gündeme gelen düzenli ağız bakımı ve diş sağlığı alışkanlığı bütün çocuklara aileleri, öğretmenleri ve hekimler tarafından kazandırılmalıdır.

Onkoloji hastalarında oral mukozit sıklığı kadar mukoza hasarının derecesi de önemlidir. DSÖ kriterlerine göre evre 3 ve 4 bulgularının geliştiği ağır mukozitlerin %10 oranında görüldüğünü bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ağır mukozit oranı % 80,5 olarak gözlenmiştir. Bu oran Otmani'nin çalışmasında %32,3 olarak verilmektedir.

Yayınlarda rapor edilenden çok daha yüksek OM sıklığı olması çalışma yöntemine ve hasta gruplarının özelliklerine bağlı olabilir. Bu araştırmada oral mukozit bulguları araştırmacı tarafından prospektif olarak değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Tek kişi tarafından bütün atakların sorgulanması veri kaybını önleyecek bir uygulamadır. Ayrıca tartışmasız olarak OM sıklığı kanser tipi ve onkolojik tedavi yaklaşımları ile ilişkilidir. Serimizde hastaların çoğunluğu, üç ile on ilaçtan oluşan kemoterapi blokları almışlardır. Antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, mitoz durdurucular ve anjiogenezisi engelleyici mekanizmalara sahip ilaçlar bu kombinasyonlarda yer almaktadır. Farklı etki mekanizması ile tümör hücrelerini zedeleyen geleneksel kemoterapi şemaları sağlıklı hücrelere de seçici olmadan toksik olmaktadır. KT protokolündeki ilaçlar ve dozları çocukluk çağı kanserlerinde tedaviye bağlı mukozit riskini belirleyen en önemli faktörlerdir. Hastaya uygulanacak KT protokolü düşük ya da yüksek mukozit riskinin göstergesidir. Metotreksat, primidin analogları (ARA-C), purin analogları (6-merkaptopurin), yüksek dozdaki alkilleyici ajanlar (busulfan, siklofosfamid), antrasiklinler ve antitümöral etkili antibiyotikler mukozit riski yüksek ilaçlar

arasındadır (7,20-23). Çalışmamızda mukoza üzerine toksik etkileri bilinen ilaçlardan siklofosamid olguların %43,4'ünde, metotreksat ve etoposid ayrı ayrı %41,3'ünde, karboplatin %39,1'inde, adriamisin %26,1'inde uygulanmıştır. Hastaların %67'si vinkristin almışlardır. Bu seride ağır mukotoksik kemoterapinin yanı sıra olguların %47'3'ünde radyoterapi verilmiştir. Serimizde kraniyospinal alana ve nazofarenkse RT verilmesi mukozit riski açısından anlamlı görünmektedir. Söz konusu tedavi protokolleri mukoza zedelenmesini ağırlaştırıp mukoza onarımını geciktirmiş olmaktadır. Yetişkin hastalar ve erken evreli pediatrik kanserli hastalara oranla serimizde ileri evreli ve yüksek riskli hastaların yer alması ağır mukozit ataklarından sorumlu faktörlerden biridir.

Bu çalışmada oral mukozit geçiren hastalardan sadece %6,5'inin oral beslenebildiği, %39'unun oral alımının çok azaldığı, %54,3'ünün hiç beslenemediği saptanmıştır. Hastaların %100'ünde değişen şiddette ağrı gözlenmiştir. Mukoza bütünlüğünün bozulması, beslenme bozukluğu ve onkolojik tedaviye ikincil ağır kemik iliği baskılanması kanserli çocuklarda direnç mekanizmasını bozmaktadır. Serimizdeki hastaların %45,6'sında ses kısıklığı ve hatta konuşamama, %63'ünde eşlik eden ateş tanımlanmıştır. Bu ağır bulgular yaşam kalitesini azalttığı gibi sepsis gelişimini kolaylaştırmıştır. Mukoziti olan hastalarda artmış sepsis insidansı araştırmalarda bildirilmiştir (80).

Veriler hasta grubunun yüksek riskli oluşunu desteklemektedir. NHL tanılı hastaların %91'inde, kemik sarkomlarının %72,7'sinde, RMS olgularının %60'ında, SSS tümörlerinin %55,5'inde yüksek oranda mukozit görülmüş ve hasta gruplarının %66,6-90'ında ağır mukozit kriterlerinin bulunması kök hücre transplantasyonu yapılanlara benzer bir hasta grubunu tanımlamaktadır. Serideki hastaların %43,7-%66,6'sında birden çok mukozit atağı görülmesi de primer kanser tipi ve tedavinin mukozite etkisini desteklemektedir. Bu seride NHL ve kemik sarkomu tanısı alan hastalarda en yüksek mukozit riski gözlenmiştir. NHL olgularında Hodgkin lenfomalı hastalara göre on kattan fazla, solid tümörlerden 1,5 kat fazla oral mukozit

tanımlanmıştır. Buna karşılık Wilms tümöründe %25, Hodgkin lenfoma grubunda %8 oranında OM tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, oral mukozit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı dağılımı açısından fark olmasına karşın, yaş, cinsiyet, kemoterapi süresi ve kür sayısı açısından istatistiksel anlamlılık içeren bir fark saptanmamıştır.

Çeşitli araştırmalarda hasta yaşını anlamlı rapor edenler vardır. Sonis ve ark.'nın (89) yaptığı bir çalışmada aynı tip kanserli çocuklarda oral mukozit gelişimi yetişkinlere göre daha sık izlenmesine rağmen oral mukozit gelişimi ile hasta yaşı arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda net olarak gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda oral mukozit gelişimi sıklığı ve şiddeti ileri yaştaki hastalarda daha artmış olarak bulunmuştur (89,90) Oral mukozit gelişiminin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğini söyleyen ve göstermediğini ifade eden yayınlar mevcuttur.Genel görüş cinsiyet ve OM riskinin doğrudan ilişkili olmadığı yönündedir. (11,20,24,81,86,90-92). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, oral mukozit gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Oral mukozit gelişiminin tek veya çoklu kemoterapi başlangıcından sonra 4-7 gün içinde başladığı ve iki hafta içinde pik yaptığı bildirilmektedir (94,95). Mukozit belirtilerinin kemoterapiyi takiben 5-10.veya 7-14.günlerde geliştiğini rapor eden çalışmalar da vardır (56, 98-100). Bizim çalışmamızda ilk kemoterapi dozundan ortalama $11,3\pm 8,1$ gün sonra mukozit bulguları gözlenmiştir. Bu süre B-hücreli NHL olgularında ortanca üçüncü gün olup en kısadır. Kemik sarkomlarında ortanca süre en uzundur. Mukozitin iyileşme zamanı ortalama $14,1\pm 13,8$ gün bulunmuştur. İyileşme süreci tanı gruplarında benzerdir.

İlk KT'den itibaren geçen zaman ve iyileşme süreci birlikte ele alındığında mukozit ataklarının 3-4 haftada yeniden tedavi almaya olanak verdiği görülmektedir.

OM gelişip yapısal onarım gerçekleştikten sonra mukoza zedelenmeden önceki durumuna tamamen dönemez.Yeni bir hasara çok daha duyarlı haldedir (6, 7, 9).Yaptığımız çalışmada oral mukozit gelişen 46

hastanın 26 sında oral mukozit nüks etmiştir. Bu oran % 56,5 olarak saptanmıştır ve literatürle uyumludur.

Birçok hastada ortalama KT aralıkları 2-4 hafta arasında değiştiğinden, OM onkoloji hastalarında esas tedaviyi aksatan önemli bir faktördür. KT doz yoğunluğunun azalması tam iyileşme şansını etkileyebilir.

Ağız bakımı yapılması mukoziti tam olarak önleyemez ancak şiddetini ve süresini azaltır (96,97). Yaptığımız çalışmada günlük ağız bakımının oral mukozitin derecesini belirlemede önemi olmadığı gözlenmiştir.

Bununla birlikte OM için kanıtlanmış bir tedavi yaklaşımı olmadığından önleyici yaklaşımlara ağırlık verilmesi gereklidir.

Yapılan araştırmalarda oral mukoziti önlemek için kanser tedavisine başlamadan önce hastaya ilişkin risk faktörlerinin azaltılması gerektiği bu amaçla beslenmenin düzeltilmesi, tedaviden önce dişlerin değerlendirilmesi, varsa periodontal hastalıkların tedavi edilmesi ve hastanın/ailenin günlük rutin ağız bakımı konusunda eğitilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (79,101).

Oral mukozit sıklığını azaltacak önlemler içinde günlük ağız bakımı daha çok vurgulanmalı ve hasta ve sağlam çocuklara eğitim verilmelidir. Yeni kanser tanısı alan olgulardan NHL, kemik sarkomları, ileri evreli RMS ve NBL yüksek mukozit riski açısından yakın izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Peterson DE, Kefe DH, Hutchins RD, et al. Alimentary tract mucositis in canse patients: Impact o terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer* 2006;14:499-504.
2. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315.
3. Barasch A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontology* 2000;44:44-54.
4. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:380-9.
5. Bonnaure- Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, et al. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998;34:1588-91.
6. Quinn B, Potting CM, Stone R, et al. Guidelines fort he assessment of radiotherapy and haematopoetic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer* 2008;44:6-72.
7. Niscola P, Romani C, Cupelli L, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Hematologica* 2007;92:222-31
8. Scully C, Sonis S, diz PD. Mucosal diseaes series. Oral mucositis. *Oral diseases* 2006;12:229-41.
9. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis:A challenging complication of radiotherapy:Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003;25:1057-70.
10. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: Pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2007;33:448-60.
11. Brown CG, Wingard J, Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:16-21.
12. Çubukçu ÇE, Baytan B, Güneş A.M.Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi: Güncel Yaklaşımlar. *Güncel Pediatri* 2006;2:52-5
13. Celkan T. Kanserli çocuklarda mukozit. *Klinik gelişim* 2007;20:195-8.
14. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123-9.
15. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Curr Opin Oncol* 2007;19:323-7.
16. Gibson RJ, Keefe DM. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer* 2006;14:890-900.
17. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J Oncol Nurs* 2002;4:66-73.

18. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation- induced oral mucositis in hamsters. *OralOncol* 2000;36:373–81.
19. Anthony L, Bowen J, Garden A, et al. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury. *Support Care Cancer* 2006;14:516-8.
20. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy: Part 2, diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004;26:77-84
21. Susser WS, Whitaker- Worth L, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:367-98.
22. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, et al. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemothe Pharmacol* 2008;63:239-51.
23. Fadda G, Campus G, Luglie P. Risk factors for oral mucositis in pediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health* 2006;6:13.
24. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-51.
25. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM 95. *Blood* 2005;105:948-58.
26. Mansson-Rahemtulla B, Techanitiswad T, et al. Analyses of salivary components in leukemia patients receiving chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:35-46.
27. Gandemer V, Le Deley MC, Dollfus C, et al. Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:86-94.
28. Gemmati D, Ongaro A, Tognazzo S, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene variants in adult non- Hodgkin' s lymphoma patients:association with toxicity and survival. *Haematologica* 2007;92:478-85.
29. Gibson RJ, Bowen JM, Keefe DM. Technological advances in mucositis research: new insights and new issues. *Cancer Treat Rev* 2008;34:476-82.
30. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:2201–5.
31. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995–2025.
32. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39:91-100.
33. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Diseases* 2006;12:229–41.

34. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449–52.
35. Akşit R. Tedavide Sıcak ve Soğuk, Tıbbi Rehabilitasyon (Oğuz H ed.). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. iti., İstanbul 1995;179–99.
36. Çubukçu ÇE, Baytan B, Güneş A.M.Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi: Güncel Yaklaşımlar. *Güncel Pediatri* 2006;2:52-5.
37. Celkan T. Kanserli çocuklarda mukozit. *Klinik gelişim* 2007;20: 195-8.
38. Çavuşoğlu H. Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:398-406.
39. Can G, Enç N, Akkaya S. Mukozit, Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi (Can G, Enç N, Akkaya S Ed.). 3P-Pharma Publication Planning, Mavi İletişim Danışmanlık A.g., İstanbul 2007;81-6.
40. Miller M, Kearney N. Oral care efor patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2001;24:241-54.
41. Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncology Nursing Forum* 2004;31:13-23.
42. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care* 2006;15:431-9.
43. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005;25:540-54.
44. Kwong KK. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: Are there new approaches? *Cancer Nurs* 2004;27:183-205.
45. Genot- Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, et al. The use of low energy laser (LEL) for the preventipn of chemotherapy-and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients:result from two prospective studies. *Support Care Cancer* 2008;16:1381-7.
46. Cruz LB, Riberio AS, Rech A, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:435-40.
47. Blijlevens N, Sonis S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis. *Annals Oncol* 2007;18:817-26.
48. Stiff PL, Emmanouilides C, Bensinger WI, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem- cell transplantation setting. *J Clin Oncol* 2006;24:5185-93.
49. Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, et al. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998;34:1588-91.
50. Biron P, Sebban C, Gourmet R, et al. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000;8:68-71.

51. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:16-21.
52. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-46.
53. Keefe DMK. Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? *Support Care Cancer* 2006;14:489-91.
54. McGuire DB, Correa MEP, Johson J, et al. The role of the basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14:541-7.
55. Stone, R, Flidner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:24-32.
56. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
57. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic concerns. *New Eng J Med* 2004;351:2590-8.
58. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review), The Cochrane Library, Oxford Issue 3, Update Software, 2003;3.
59. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: A guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004;21:281-7.
60. Çubukcu ÇE, Sevinir B. Debridement could be a solution to promote healing of established oral mucositis in children. *Eur Arch Pediatr Dent* 2007;8:105-12.
61. Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurse* 2007;23:201-12.
62. Barasch A, Elad S, Altman A, et al. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics and nutritional supplements for alimentary tract mucositis *Support Care Cancer* 2006;14:528-32.
63. Duncan M, Grant G. Review article: Oral and intestinal mucositis causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:853-74.
64. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J Cancer* 2006;42:205-11.
65. UKCCSG- PONF Mouth Care Group. Mouth care for children and young people with cancer. Evidence- based guidelines. Version 1. 0 February 2006. <<http://www2.rcn.org.uk/-data/assets/pdf/file/11276/mouth-care-cyp-canser-guideline>. Pdf accessed February 2007.
66. Çubukçu-Elbek Ç. Pediatrik kanser hastalarında oral mukozit ve ağız sağlığı. *Güncel pediatric* 2005;3:67-9.
67. Barasch A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontology* 2000;44:44-54.

68. Bonnaure- Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, et al. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998;34:1588-91.
69. Leggott PJ. Oral complications in paediatric population. *NCI Monographs* 1990;9:129-31.
70. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, et al. Evaluation of an oral care protocol intervention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Oncol Nursing* 2001;37:2056-63.
71. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, et al. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:41-7.
72. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In DeVita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997;27:14-25.
73. Dreizen S. Description and incidence of oral complications. *NCI Monographs* 1991;9:11-5.
74. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncol* 1991;5:11-7.
75. Sonis A, Sonis S. Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients. *J Periodontol* 1979;3:122-8.
76. Council on Clinical Affairs. Clinical guideline on the dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, bone marrow transplantation and/or radiation. *American Academy of Pediatric Dentistry* 2001;5:82-4.
77. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538-51.
78. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996;23:921-7.
79. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002;24:737-47.
80. Francesco Chiappelli. *The Molecular Immunology of Mucositis: Implications for Evidence-Based Research in Alternative and Complementary Palliative Treatments* *ECAM* 2005;2:489-94.
81. Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:13-23.
82. İlgenli T, Ören H, Uysal K. The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: prevention and management. *Turkish J Cancer* 2001;31:93-105.
83. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer*. 2004;40:1208-16.
84. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer* 2007;48:435-40.

85. Otmani N, Alami R, Hessissen L, et al. Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2011;21:210–6.
86. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck Cancer. *2006;106:329-36.*
87. Namal N, Yüceokur AA, Can G. Significant caries index values and related factors in 5-6-year-old children in Istanbul,Turkey. *East Mediterr Health J.* 2009;15:178-84.
88. Güler Ç, Elbaş A, Güren D, et al. Malatya ilindeki 7-14 yaş arası çocukların ağız diş sağlığının değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Birimleri Dergisi.* 2012;2:19-24.
89. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients 1978;97:468-72.
90. Receiving treatment for malignancy other than the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978;97:476–82.
91. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998;34:484–90.
92. Zalcborg J, Kerr D, Seymour L, et al. Hematological and non-hematological toxicity after 5-florouracil and leukovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. *Eur J Cancer* 1998;34:1871–5.
93. ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol* 2004;2:23-8.
94. A.Barasch, D.E. Peterson Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions *Oral Oncol,* 2003;39:91–100.
95. C. Scully, J.B. Epstein, S.T. Sonis Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis *Head Neck,* 2003;25:1057–107.
96. A. Oliff, W.A. Bleyerm, D.G. Poplack Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;2:225–6.
97. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical Practice Guidelines fort he prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-46.
98. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, et al. The role of basic orl care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14:541-7.
99. Pico JL, Avila-Garavito A & Naccache P Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist* 1998;3:446–51.
100. Epstein JB, Schubert MM Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 1999;88:273–6.
101. Yavaş Ö, Hakkı S.S. Oral Complications and Dental Approach in Oncology Patients. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2005;29:58-67.

102. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, et al. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care*. 2006;15:431-9.

EKLER

EK-1

Form-1: Günlük ağız bakım değerlendirme formu

1-HASTANIN;

Adı soyadı:

Protokol No:

Doğum Tarihi:

2-HASTANIN;

Tanısı:

Tanı Tarihi:

Kemoterapi başlangıç tarihi:

Kemoterapi bitiş tarihi:

Kemoterapi protokolü:

3-GÜNLÜK AĞIZ BAKIMI YAPIP YAPMADIĞI;

a-Evet yapıyor

b-Hayır yapmıyor

4-GÜNLÜK AĞIZ BAKIMI YAPIYORSA NASIL YAPTIĞI;

a-Sadece diş fırçalama

b-Sadece gargara (sodyum bikarbonat,sodyum klorür,hazır ürün..)

c-Hem diş fırçalama hem gargara

d-Hiçbiri

5-GÜNLÜK AĞIZ BAKIMI YAPANLARDA YAPMA SIKLIĞI;

a-Her gün yapıyor

b-Her gün olmasa da en az 2 günde bir yapıyor

c-Belirli düzeni yok aklına geldikçe yapıyor

6-ORAL MUKOZİTİN BAŞLANGIÇ TARİHİ:

7- ORAL MUKOZİTİN BİTİŞ TARİHİ:

8-ORAL MUKOZİTİN BAŞLADIĞI DÖNEMDE HASTANIN ALMAKTA OLDUĞU TEDAVİ:

9-ORAL MUKOZİT ORTAYA ÇIKTIĞINDA HASTANIN GÜNLÜK BAKIM YAPIP YAPMADIĞI;

a-Evet yapıyor

b-Hayır yapmıyor

10-ORAL MUKOZİTİN HASTANIN TEDAVİSİNİ ETKİLEYİP ETKİLEMEDİĞİ;

a-Evet etkiledi

b-Hayır etkilemedi

EK-2

Form-2: OM'li hastaların semptomları

	KT öncesi	1.g	2.g	3.g	4.g	5.g	6.g	7.g	10.g	14.g	21.g
OM'nin derecesi Grade 1-4											
Oral alım var/yok											
Yutma güçlüğü var/yok											
Ses kısıklığı var/yok											
Konuşma güçlüğü var/yok											
Bulantı var/yok											
Kusma var/yok											
Karın ağrısı var/yok											
Ateş var/yok											

KISALTMALAR LİSTESİ

- OM:** Oral mukozit
KT: Kemoterapi
RT: Radyoterapi
HKHT: Hemapoetik kök hücre transplantasyonu
TGF- α : Tümör büyüme faktörü alfa
EGF: Epidermal büyüme faktörü
SOR: Serbest oksijen radikali
NF- $\kappa\beta$: Nükleer faktör kapa beta
MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz,
IL-1 β : İnterlökin 1 beta,
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa,
MMP: Matriks metalloproteazları
IL-6: İnterlökin 6
IL-1: İnterlökin 1
IL-2: İnterlökin 2
IL-12: İnterlökin 12
IL-15: İnterlökin 15
IL-17: İnterlökin 17
VP-16: Etoposid
ARA-C: Sitozin arabinozid
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
HL: Hodgkin lenfomada
ABVD: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
FLAG: Fludarabin, ARA-C, Granülosit Stimülan Faktör
BEAM: Melfalan, ARA-C, VP-6, Karmustin
KHN: Kök hücre nakli
MTHFR: Metilen tetrahidrofolat reduktaz
TPN: Total parenteral nutrisyon
İV: İntravenöz

KGF-1: Keratinosit büyüme faktörü-1

FGFR2b: Reseptör tirozin kinazına

SF: Serum fizyolojik

KL: Klorheksidin

KHN: Kök Hücre Nakli

TBI: Tüm Beden Işınlama

NBL: Nöroblastom

RMS: Rabdomiyosarkom

RBL: Retinoblastoma

HBL: Hepatoblastom

MPSKT: Malign periferik sinir kılıfı tümörü

NHL: Nonhodgkin lenfoma

SSS: Santral sinir sistemi

TEŞEKKÜR

Pediatric asistanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, bilgisini ve desteğini her zaman öğrencilerine gösteren başta Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tezimin başlangıcından sonuna kadar destek gördüğüm sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Betül Sevinir'e, asistanlığım süresince bilgilerini benimle paylaşan diğer değerli öğretim üyelerine, aramızdan ayrılan veya hala fakültemizde çalışmaya devam eden tüm uzman doktorlara, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, nöbet tuttuğum, bilgilerini, dostluklarını ve içtenliklerini benimle paylaşan, uzmanlıklarını alan veya hala fakültemizde çalışan tüm asistan, hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma, dualarını eksik etmeyen ve hayatım boyunca ne hata yaparsam yapayım benden vazgeçmeyen canım anneme, ablama, babama ve bana tez boyunca çok yardım eden biricik abime çok teşekkür ederim. Umarım herkes hayatta benim kadar şanslı olur.

ÖZGEÇMİŞ

15 Mayıs 1980 yılında Kahramanmaraş' da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırası ile Atatürk İlkokulu, Afşin Lisesi ve İbrahim Çalık Lisesi' nde tamamladım. 1998-2006 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, 2006 yılında Şırnak İli Karalar Beldesi Sağlık Ocağı' nda pratisyen hekim olarak göreve başladım. 2009 yılından itibaren asistan doktor olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasıma devam etmekteyim.