

## Kanserli Çocuklarda Oral Mukozit İçin Kullanılan Kanıta Dayalı Yöntemler: Sistemik Derleme

*Evidence Based Methods for Oral Mucositis in Children with Cancer:  
Systematic Review*

Zeynep Osmanoğlu Yurdakul<sup>1</sup>, Figen Işık Esenay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Bu çalışma, kanserli çocuklarda gelişen oral mukozitin (OM) önlenmesi ve tedavi edilmesi için kanıta dayalı uygulamaların kullanıldığı araştırmaların incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Taramalar Ankara Üniversitesi Kütüphane ve Dökümantasyon Daire Başkanlığı'nın veri tabanları (Medline, OVID, EBSECOhost, Science Direct, Ulakbim Ulusal Veri Tabanları) üzerinden Ağustos 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında yapılmış, araştırmalar hemşirelik ve sağlık bakım hizmetlerinde kanıt temelli uygulama rehberi kanıt listesi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Kanserli çocuklarda OM'nin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan 14 farklı yöntemi inceleyen 32 çalışmaya rastlanmıştır ve bu çalışmaların %62,5'inin randomize kontrollü, %21,8'inin ise randomizasyonun olmadığı deney kontrollü yöntemle yapıldığı saptanmıştır. İncelenen makalelerin, çoğunda kullanılan yöntemlerin OM semptomlarının yönetiminde etkili olduğu bulunmuş, bazı yöntemlerin çalışma sonuçlarının birbirini desteklemediği görülmüştür.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Kanserli çocuklarda gelişen OM'nin önlenmesi ve tedavi edilmesi için çok sayıda yöntem kullanılmaktadır. Ancak, kanıt oluşturacak çalışma sayısının az olması ve kanıtların tutarsız olması OM için standart bir ağız bakım protokolü oluşturulmasını engellemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı kanserleri, geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler, kanıta dayalı uygulamalar, kanserli çocuklarda oral mukozit, oral mukozit

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Zeynep OSMANOĞLU YURDAKUL. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye*

*E-posta:*

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** This study aims to investigate the studies using evidence based practice for the prevention and treatment of oral mucositis (OM) in children with cancer.

**METHODS:** Literature searches were conducted between August 2017 and February 2018 through the databases of the University of Ankara Library and Documentation Department (Medline, OVID, EBSECOhost, Science Direct, Ulakbim National Databases). Studies were evaluated using the evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice.

**RESULTS:** There were 14 different methods for prevention and treatment of OM in children with cancer. 62.5% of them were randomized controlled studies and 21.8% not randomized experimental studies. Methods have been found to be effective in symptom management in most of the examined articles, but some methods have been found inconsistent.

**DISCUSSION and CONCLUSION:** Numerous methods are used for the prevention and treatment of OM in children with cancer. However, the limited number of the studies and inconsistency of the results prevents the establishment of a standard oral care protocol for OM.

**Keywords:** Childhood cancers, evidence-based practices, oral mucositis, oral mucositis in child with cancer, traditional and complementary treatments

## Giriş

İnsanoğlu yüzyıllardır doğayla iç içe yaşamış, çevrelerinde ulaşabildikleri bitkileri tedavi amaçlı kullanmıştır. Zamanla deneme, yanılma ve izleme yoluyla etkisi değerlendirilen bitkilerin kullanımı, bölgelerin kültürel uygulamaları olarak yerleşmiştir (1). Bu uygulamalar, başta kanser olmak üzere birçok hastalık ve semptomun giderilmesinde, tek başına ya da tıbbi tedaviyle birlikte uzun yıllardır toplum tarafından kullanılmaktadır. Modern tıp dışında kullanılan bu yöntemler Sağlık Bakanlığı'nın 27.10.2014 tarihli yönetmeliğinde "geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler" olarak tanımlanmıştır (2). Türkiye'de en yaygın kullanılan geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri bitkisel ürünlerdir (3-5). Dünya genelinde çocuklarda geleneksel ve tamamlayıcı uygulama kullanımının %10,9-87,6 (6,7), kanserli çocuklarda ise bu oranın %6-100 arasında değiştiği bildirilmektedir (8). Türkiye'deki çocuklarda geleneksel ve tamamlayıcı uygulama kullanımı %26-87 iken (9) kanserli çocuklarda bu uygulamaların kullanım sıklığı %48,9-97,3 olarak belirlenmiştir (3-5,10). Literatürde, geleneksel ve tamamlayıcı tedavi kullanımının sağlık personeline bildirilme oranının %25-75 (3,4,11) olduğu görülmektedir. Kanıta dayalı uygulamalar bilimsel verilerin hastaların yararına kullanılmasını esas almaktadır (12). Ancak ebeveynlerin kullandıkları yöntemlerin ve yan etkilerinin bilinmemesi, sağlık personelinin kanıta dayalı uygulama yapmasını engelleyen bir durumdur.

Ebeveynler, kanserli çocukları için mümkün olan herşeyi yapmak istemeleri nedeniyle geleneksel ve tamamlayıcı yöntemlerden vazgeçememekte (8), çocukluk çağı kanser tedavisinin en sık karşılaşılan yan etkisi oral mukozit (OM) (%40-100) (13) için de sıklıkla bu yöntemleri kullanmaktadır. Oncology Nursing Society OM için kullanılan yöntemleri etkinliklerine ve kullanım amaçlarına göre sınıflandırmıştır (14), ancak kanıtların çoğu erişkin hastalara yöneliktir. Bu makalede, pediatrik onkoloji literatürü sistematik olarak incelenerek, kanserli çocuklarda OM için kullanılan yöntemlerin kanıt düzeyleri hakkında bir kaynak sağlanması amaçlanmıştır.

Araştırma soruları: 1) Pediatrik hematoloji onkoloji hastalarında OM için kullanılan hangi yöntemler için kanıt çalışmaları vardır?

2) Bu çalışmalara göre, pediatrik hematoloji onkoloji hastalarında kullanılan yöntemlerin OM üzerine etkisi nedir?

## **Gereç ve Yöntem**

Bu araştırmada, konuyla ilgili makaleler geriye dönük sistematik olarak taranmış ve döküman analizi yapılmıştır. Bu amaçla Ankara Üniversitesi Kütüphane ve Dökümantasyon Daire Başkanlığı'nın veri tabanları (Medline, OVID, EBSECOhost, Science Direct, Ulakbim Ulusal Veri Tabanları) üzerinden Ağustos 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında taramalar yapılmıştır. Çalışmalarda araştırma basamak süreçleri olan “Sorun (Problem), müdahale (Intervention), karşılaştırma (Comparison), sonuç (Outcome), çalışma tasarımı (Study design) PICOS” basamakları dikkate alınmıştır. Türkçe veri tabanları için; “Çocukluk çağı kanserleri”, “Geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler”, “Kanıt dayalı uygulamalar”, “Kanserli çocukta oral mukozit”, “Oral mukozit”, İngilizce veri tabanları için; “Oral mucositis in child with cancer”, “Childhood cancers”, “Evidence-based practices”, “Oral mucositis”, “Traditional and complementary treatments” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Kullanılan anahtar kelimelerin kombinasyonları aşağıda sunulmuştur:

1. Çocukluk çağı kanserleri ve oral mukozit
2. Geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler ve oral mukozit
3. Kanıt dayalı uygulamalar ve kanserli çocukta oral mukozit

### **Makale Seçim Kriterleri:**

Çalışmaya dahil edilen makalelerin seçiminde aşağıda sunulan kriterler dikkate alınmıştır;

- Yayın dilinin Türkçe ya da İngilizce olması,
- Orjinal ve kantitatif nitelikte bir araştırma makalesi olması,
- Sorun, müdahale, karşılaştırma, sonuç ve çalışma tasarımı (PICOS) basamaklarının bulunması,
- Tam metine ulaşılması,
- Çalışma örneğinde çocukluk çağı kanser tanısı almış hastaların olması,
- Kongre bildirilerinin çalışma dışında tutulması dikkate alınmıştır.

Çalışmaların Seçimi ve Verilerin Analizi: Seçilen uygun veri tabanları kullanılarak anahtar kelimeler belirtilen kombinasyonlarla veri tabanlarına girilmiş ve tarama sonuçları kayıt edilmiştir. Tarama sonucu 96 makale listelenmiş, benzer çalışmalar ayırıldığında 74 çalışma belirlenmiştir. Belirlenen

araştırmaların başlık ve özetleri incelenmiş, seçme kriterlerine uymayan (pediatrik popülasyonda yapılmamış, tam metin olmayan ve PICOS basamaklarına uymayan) 42 makale değerlendirme dışı bırakılmış, 32 makale değerlendirmeye alınmıştır.

Seçilen araştırmalar, pediatrik onkoloji hemşireliğinde uzman iki hemşire akademisyen tarafından, hemşirelik ve sağlık bakım hizmetlerinde kanıt temelli uygulama rehberi kanıt listesi (15) kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 1). Bağımsız olarak yapılan değerlendirmeler karşılaştırılmış ve farklı görüşte olunan durumlar hakkında ortak bir karara varılmıştır.

**Tablo 1.** Hemşirelik ve sağlık bakım hizmetlerinde kanıt temelli uygulama rehberi kanıt listesi

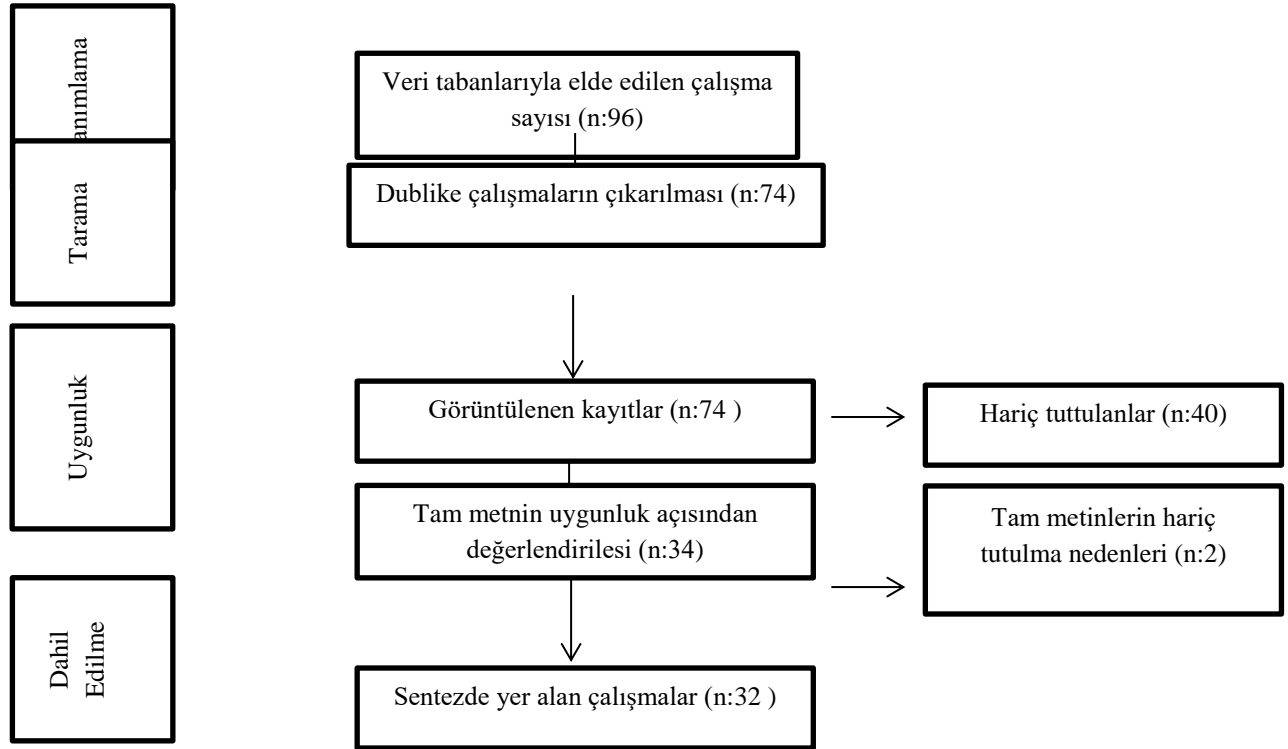
KANIT TİPİ	KANIT DÜZEYİ	AÇIKLAMA
Sistemik inceleme veya meta-analiz	I	İlgili tüm randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtların bir sentezi.
Randomize kontrollü çalışma	II	Deneklerin bir tedavi grubuna veya kontrol grubuna randomize edildiği bir deney.
Randomizasyon olmadan kontrollü çalışma	III	Deneklerin bir tedavi grubuna veya kontrol grubuna randomize olmayan bir şekilde tayin edildiği bir deney.
Vaka-kontrol veya khort çalışması	IV	Vaka-kontrol çalışması: Koşulu öngörebilen özellikleri belirlemek için koşulu olmayanlar ile koşulu olan olguların karşılaştırılması. Kohort çalışması: Bir hastalık gibi bir sonucun gelişimini belirlemek için grupların gözlemi.
Kalitatif veya tanımlayıcı çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi	V	Bir klinik soruyu cevaplamak için nitel ya da tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıtların bir sentezi.
Kalitatif veya tanımlayıcı çalışma	VI	Niteliksel çalışma: Kararların neden ve nasıl yapıldığını anlamak için insan davranışları hakkında veri toplar. Tanımlayıcı çalışma: Çalışmanın ne araştırdığını, nerede ve ne zaman yapıldığı hakkında arka plan bilgisi sağlar.
Uzman görüşü veya konsensüs	VII	Uzman komitesinin yetkili görüşü.

Kaynak: Fineout-Overholt ve ark., 2010

## Bulgular

Kanserli çocuklarda OM önlenmesi ve tedavisi için kullanılan yöntemler hakkındaki araştırmalar tarandığında, 2001-2018 arasında yapılmış toplamda 74 çalışmaya ulaşılmış ancak 32 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Taranan çalışmaların dahil edilmeme nedenleri Şekil 1’de sunulmuştur. İncelenen çalışmaların büyük kısmının randomize kontrollü çalışma olduğu görülmüştür. Araştırmacıların büyük çoğunluğu tarafından OM’yi değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) OM skalası ve ulusal kanser enstitüsü yaygın toksisite kriterlerinin (national cancer institute common toxicity criteria/NCI-CTC) kullanıldığı belirlenmiştir.

Şekil 1. Uygulama Akış Şeması



Yapılan çalışmaların düşük yoğunluklu lazer tedavisi (DYLT) (6 çalışma), klorheksidin (4 çalışma), palifermin (4 çalışma), bal (3 çalışma), E vitamini (3 çalışma), glutamin (2 çalışma), benzidamin (2 çalışma), kriyoterapi (2 çalışma), sakız (2 çalışma), Traumeel S (2 çalışma), propolis (1 çalışma), gronülosit makrofaj koloni stimülan faktörü (rhGM-CSF ) (1 çalışma), yüksek yoğunluklu lazer tedavisi (YYLT) (1 çalışma) ve caphasol (1 çalışma) kullanımının OM üzerine etkinliğini kanıtlamaya yönelik yapıldığı görülmüştür. Çalışmalarda kullanılan yöntemler;

**-Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi (DYLT):** Lazer tedavisi kronik iyileşmeyen yaralarda analjezik ve antiinflamatuvar ( $\lambda=630-650$  nm ve  $780-900$  nm) özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Düşük doz lazer, kollajen sentezini uyarmakta ve oral mukozada hücre proliferasyonunu sağlayarak epitelizasyonu arttırmaktadır. Düşük yoğunlukta uygulanan lazer tedavisi, mukozitin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır (16-21).

**-Klorheksidin:** Geniş spektrumlu, antimikrobiyal ve antiseptik özellikteki klorheksidin topikal uygulanarak bakteri ve mantarlar üzerinde etkili olmaktadır (22-25).

**-Palifermin:** Mezenkimal hücreler tarafından üretilen ve FGFR2b reseptör aracılığıyla hücre sel tepkileri uyaran 28-kD proteinidir (26). Proinflamatuvar sitokin sayısını azaltarak serbest radikallerin sayısını arttırmakta ve epitel hücrelerinin gelişimini uyarmaktadır (27-30).

**-Bal:** pH değeri 3,20-4,50 arasında olan bal asidik bir ortam oluşturarak bakteri kolonizasyonunu önlemektedir. Polifenol içeriğinden dolayı antioksidan özelliktedir ve antiinflamatuvar etki göstermektedir (31-33).

**-Vitamin E:** Yağda çözünebilen antioksidan özellikteki E vitamini serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarının önlenmesinde etkilidir (34-36).

**-Glutamin:** Vücutta en fazla bulunan serbest aminoasit olarak, katabolik stres durumunda hücrenin mitoz bölünmesi, protein sentezinin yapılması, mukozal hücre bütünlüğünün ve bağırsak bariyer fonksiyonunun korunması için gerekmektedir (37-38).

**-Benzidamin:** Lokal analjezik, anestetik, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal özelliktedir. Gargara yapılması ve yutulmaması gerekmektedir (12).

**-Kriyoterapi:** Antineoplastik ajanların uygulanması sırasında ağız içine alınan buz küplerinin/parçacıklarının oral kavitede vazokonstrüksiyona neden olarak kan akımını yavaşlatması, mukoza hasarını azaltmaktadır (39,40).

**-Sakız:** Tükürük salgısı antimikrobiyal ve mukoza koruyucu bileşenleri içermekte ve azalması oral kavitenin zarar görmesine neden olmaktadır. Sakız çiğnemek, tükürük salgısını arttırmakta, oral kaviteyi temizleyerek korumaktadır (41,42).

**-Traumeel S:** Düşük konsantrasyonlarda 14 çeşit medikal amaçla kullanılan bitki ve minerallerden oluşmaktadır. 50 yıldır geleneksel olarak kullanılan antiinflamatuvar bir ilaçtır (43,44).

**-Propolis:** Bal arılarının bitkilerden topladığı doğal bir üründür, bakterilere ve fungal mikroorganizmalara karşı antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikte olup antiülser ve antitümör aktiviteye sahiptir. Propolis folinollerinin içerdiği antioksidanlar serbest radikal oluşum sürecine dahil olarak reaksiyonun akışını bozmakta ve oksidatif reaksiyonları azaltmaktadır (31,45,46).

**-Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör (GM-CSF):** Kemik iliğini uyararak nötrofil, bazofil, eozinofil ve makrofajların üretilmesini sağlamaktadır (14,47).

**-Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi (YYLT):** Dalga boyu ve enerjisi DDLT'ne göre daha yüksektir (48).

**-Caphosol (Kalsiyum Fosfat Gargara):** Yapısının tükürüğe benzemesinden dolayı oral kavitenin normal iyon ( $Ca^{+2}$  ve  $PO_4^{-3}$ ) ve pH değerini korumaya yardımcı olmaktadır. Oral kavitenin temizliğinde ve nemlendirilmesinde etkindir (49,50).

İncelenen çalışmaların yazarları, yapıldığı yıl, araştırmanın türü, örneklemin özellikleri, ölçüm araçları, kullanılan yöntemin uygulaması, elde edilen önemli bulgular ve kanıt düzeyleri Tablo 2'de sunulmuştur.



Tablo 2. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Kuhn ve ark. 2009	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan veya hematopoetik kök hücre nakli olan, Evre II OM'li hastalar (n=21; 3-18 yaş)	-NCI-CTC	-DYLT uygulanan gruba (n=9) OM tanısı konulduktan lezyonların tam iyileşmesine kadar (5 ardışık gün) lazer tedavisi ( $\lambda=830\text{nm}$ ) uygulanmıştır. -Kontrol grubuna (n=12) placebo (lazer kapalı olarak) uygulaması yapılmıştır.	-Lazer tedavisi uygulanan grupta bir kişide, kontrol grubunda dokuz kişide Evre II ve üzeri OM görülmüştür (p=0,029). -Lazer tedavisi uygulanan grupta OM iyileşme süresi ortalama olarak $5,8 \pm 2,0$ gün, kontrol grubunda ise $8,9 \pm 2,4$ gün olarak belirtilmiştir (p=0,004). -Lazer tedavisinin OM'nin iyileşmesinde hızlanma sağladığı saptanmıştır.	II
Cauwels ve Martens 2011	-Tek merkezli prospektif gözlemsel çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=16, ortalama 9,4 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Tüm hastalar (n=16) 2x1 diş fırçalama ve %0,05 klorheksidin gargara kullanmıştır. -OM geliştikten iyileşme sağlanana kadar 48 saate bir ( $\lambda=830\text{nm}$ ) kızıl ötesi lazer uygulanmıştır.	-Ortalama olarak haftada bir 2,5 seans tedavi sonrasında OM lezyonlarının iyileştiği belirtilmiştir.	VI
Castro ve ark. 2013	-Tek merkezli randomizasyonun olmadığı deney kontrollü çalışma -Yüksek doz metotreksat alan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar (n=40, 1-18 yaş)	-DSÖ OM skalası -VAS	-Grup A'ya (n=20) koruyucu amaçlı, infüzyonun birinci gününden başlayarak beş gün boyunca düşük yoğunlukta kızıl lazer tedavisi ( $A_1$ n=10, $\lambda=660\text{nm}$ ) ya da kızıl ötesi lazer tedavisi ( $A_2$ n=10, $\lambda=830\text{nm}$ ) günde bir defa 10 saniye uygulanmıştır. -Grup B'ye (n=20) tedavi amaçlı, kemoterapi sonrası OM gelişen hastalara düşük yoğunlukta kızıl lazer tedavisi ( $B_1$ n=10, $\lambda=660\text{nm}$ ) ya da kızıl ötesi lazer tedavisi ( $B_2$ n=10, $\lambda=830\text{nm}$ ) günde bir	-Lazer tedavisinin koruyucu olarak uygulanması OM riskini azaltmaktadır (OM oranları: Grup A:%40, Grup B:%75) -DYLT'nin koruyucu ve tedavi için uygulanmasında dalga boyunun (OM oranları: $A_1$ :%30, $A_2$ :%50; $B_1$ :%70, $B_2$ :%80) OM insidansında ve şiddetinde azalma sağladığı (p=0,046) belirtilmiştir. -Lazer tedavisi uygulanan tüm hastaların (n=40) %75'inde ağrı şikayeti olmadığı, nütrisyon desteğine ihtiyaç duyulmadığı belirtilmiştir.	III

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıta dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
			Defa 20 saniye uygulanmıştır.		
Eduardo ve ark. 2015	-Tek merkezli vaka-kontrol çalışması -Kemik iliği nakli olan hastalar (n=51, 1 ay-18 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Çocuklar yaş gruplarına göre dörde ayrılmıştır (infant n=11, 1ay-2 yaş/erken çocukluk n=16, 2-6 yaş/çocukluk n=12, 6-12 yaş/erken adölesan n=12) -OM oluşumunu önlemek için nakil öncesinden başlanarak nakile kadar lazer tedavisi ( $\lambda=660\text{nm}$ ) 12 dakika uygulanmış.	-Tüm yaş gruplarında Evre I-II OM görüldüğü ve yaşlar arasında fark olmadığı belirtilmiştir. -Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin kemik iliği nakli olan hastalarda Evre III-IV OM gelişimini engellediği sonucuna varılmıştır.	IV
Amadori ve ark. 2016	-Tek merkezli randomize kontrollü çift kör çalışma -Kemoterapi tedavisi gören, OM Evresi II ve üzeri olan hastalar (n=123, 3-18 yaş)	-DSÖ OM skalası, -VAS	-Deneysel gruba (n=62) OM'nin ilk günü başlayarak toplamda dört gün lazer tedavisi ( $\lambda=830\text{nm}$ ) uygulanmış, kontrol grubuna (n=61) placebo (lazer kapalı olarak) uygulaması yapılmıştır.	-Lazer tedavisi uygulanan grupta OM ağrısında azalma saptanmıştır (p<0,05). -OM evrelerine lazer tedavisinin etki etmediği belirtilmiştir (p=0,07).	II
Silva ve ark. 2018	-Tek merkezli randomize kontrollü üç kör çalışma -Kemoterapi alan, Evre I'den yüksek OM'i olan hastalar (n=29, 10 ay-18 yaş)	-DSÖ OM skalası, -ChIMES	-Fotodinamik tedavi grubunda (n=14), OM lezyonu %0,01 metilen mavisi ile boyandıktan sonra kırmızı lazer uygulanmıştır ( $\lambda=660\text{nm}$ ). -Kontrol grubunda (n=15) OM lezyonu bir dakika DYLT ( $\lambda=660\text{nm}$ ) uygulanmıştır.	-Fotodinamik tedavi uygulanan grupta hastaların 4. gün ağrı ortalamaları (1,86±3,88) DYLT uygulanan gruba (1,93 ± 2,31) göre daha düşük olduğu, ancak farkın anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir (p=0,258).	II

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Cheng ve Chang 2003	-Tek merkezli prospektif randomize iki dönem çapraz geçiş çalışması -Yüksek doz kemoterapi alan hastalar (n=34, 6-17 yaş)	-DSÖ OM skalası -VAS	-Kemoterapinin ilk günü başlayarak 21 gün boyunca klinik ağız bakım protokolüne ek olarak bir grup klorheksidin (n=17) bir grup benzidamin (n=17) gargara kullanmış, bir sonraki kürde solüsyonlar çaprazlanarak klorheksidin grubu benzidamin, benzidamin grubu klorheksidin kullanmıştır.	-Evre II OM gelişimi klorheksidin grubunda %26, benzidamine grubunda %48 oranındadır (p<0,05). Kullanım sırası OM şiddetine etki etmediği belirtilmiştir. -Ağrı puanları ortalama olarak klorheksidin grubunda 1,35 ±2,26, benzidamine grubunda ise 3,09 ±3.21'dir (p=0,05). -Klorheksidin OM semptomlarını (yemek yeme, çiğneme p=0,82, yutkunma p=0,53) hafiflettiği belirtilmiştir.	II
Costa ve ark. 2003	-Tek merkezli randomizasyonun olmadığı deney kontrollü çalışma -Yüksek doz kemoterapi alan akut lenfoblastik lösemi hastaları (n=14, 2-10 yaş)	-Belirtilmemiş	-Çalışma grubuna (n=7) %0,12 klorheksidinli gargarayla, kontrol grubuna (n=7) plasebo gargara ile kemoterapiden en az bir gün önce başlanarak on gün boyunca ortalama sekiz hafta 2x1 gargara yaptırılmıştır.	-Klorheksidin gargara kullanların %14,3'ünde, kontrol grubunun %71,4'ünde OM ve ülserasyon görülmüştür (p<0,05). -Klorheksidin OM'nin insidansında azalma sağladığı belirtilmiştir.	III
Cheng ve ark. 2004	-Tek merkezli prospektif randomize iki dönem çapraz geçiş çalışması -Ardışık iki kür yüksek doz kemoterapi alan hastalar (n=34, 6-17 yaş)	-OAG	-Kemoterapinin ilk gününü başlanarak üç hafta boyunca tuzlu su içerikli klinik ağız bakım protokolüne ek olarak bir grup klorheksidin (n=17) bir grup benzidamin (n=17) gargara kullanmış, bir sonraki kürde solüsyonlar çaprazlanarak klorheksidin grubu benzidamin, benzidamin grubu klorheksidin kullanmıştır.	-OAG skoru klorheksidin grubunda (0-17,5) benzydamine grubuna (0-26) daha düşüktür. -Koruyucu olarak klorheksidinli gargara ve ağız bakım protokolü kullanımının ülseratif lezyonlarda ve mukozit şiddetinde azalma sağlayabileceği belirtilmiştir (p<0.05).	II

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Pinto ve ark. 2006	-Tek merkezli randomizasyonun olmadığı deney kontrollü çalışma -Akut lenfoblastik lenfoma tanılı hastalar (n=33, 2-15 yaş)	-OM değerlendirmeleri Epstein ve ark. (2000) kriterlerine göre yapılmıştır.	-Klorheksidin grubuna (n=23), 2x1 %0,12 klorheksidinli gargara ya da %0.12 klorheksidinle ıslatılmış pamukla bakım verilmiştir. -Kontrol grubuna (n=10) tedavi uygulanmamıştır.	-Klorheksidinli gargara uygulanan çocuklarda (%26) kontrol grubuna göre (%80) OM insidansında azalma sağladığı belirtilmiştir (p=0,007).	III
Lauritano ve ark. 2014	-Vaka-kontrol çalışması -Allojenik kök hücre nakli olan hastalar (n=40, 7-16 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Çalışma grubuna (n=20) palifermin 60 µg/kg/gün intravenöz yolla myeloblastif tedaviden üç gün önce ve tedaviden sonraki üç gün ardışık olarak toplamda altı gün boyunca uygulanmıştır. -Kontrol grubuna (n=20) Benzidamin hidroklorid ile gargara uygulanmıştır.	-Evre III OM oranı çalışma grubunda %25, kontrol grubunda %55'tir. -OM dereceleri; çalışma grubunda 1,73, kontrol grubunda ise 2,47, süresi; çalışma grubunda ortalama olarak 6, kontrol grubunda 12 olarak belirtilmiştir. -Parenteral beslenme süresi çalışma grubunda ortalama 6, kontrol grubunda ise 12'dir. -Paliferminin parenteral beslenme süresi (p=0,002), OM süresi (p=0,003) ve şiddetini (p=0,03) azalttığı belirtilmiştir.	IV
Gholizadeh ve ark. 2016	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Akut lenfoblastik lösemili hastalar (n=90, 5-18 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Deney grubuna (n=45) palifermin 60 µg/kg/gün ardışık olarak kemoterapiden üç gün önce ve üç gün sonra intravenöz yolla uygulanmıştır. -Kontrol grubu (n=45) ise aynı süre boyunca günde bir defa klorheksidinli gargara kullanmıştır.	-Palifermin grubunda tedaviden bir hafta sonra Evre II veya daha yüksek evre OM görülme oranı %2,2 iken kontrol grubunda %86,7'dir. -Palifermin grubunda iki hafta sonra Evre IV OM gelişmemiş, kontrol grubunda Evre IV OM oranı %71,1'dir. -Paliferminin OM insidansını ve şiddetini azalttığı belirtilmiştir (p=0,00).	II

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıta dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Morris ve ark. 2016	-Çok merkezli kohort çalışması -Myeloblastik kök hücre nakli olan hastalar (n=27, 1-16 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Palifermin üç ayrı yaş grubuna (1-2 yaş n=9, 3-11 yaş n=9, 12-16 yaş n=9), üç farklı dozda (40-60-80 µg/kg/gün), -Kök hücre naklinden 10 gün önce ardışık 3 gün ve naklin olduğu gün ardışık üç gün boyunca toplam 2 seansta, -En düşük dozdan başlayıp, toksisite gelişmezse dozu yükseltmek uygulanmıştır.	-Evre IV OM oranları Palifermin dozu 40 µg/kg/gün için %22, 60 µg/kg/gün için %44 olarak belirtilmiştir. Palifermin dozu 80 µg/kg/gün uygulanan hastalarda Evre IV OM görülmemiştir. -Total parenteral beslenme (TPN) kullanım süresi 1-2 yaş grubu için 21,3 gün, 3-11 yaş grubu için 29,4 gün, 12-16 yaş grubu için ise 18,4 gün olarak belirtilmiştir. -Palifermin kullanımında doz toksisitesi olmadığı belirtilmiştir.	IV
Vitale ve ark. 2017	-Tek merkezli randomizasyonun olmadığı retrospektif deney kontrollü çalışma -Otolog hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar (n=58; palifermin grubu 7,96±6,19 yaş, kontrol grubu 6,85± 5,49 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Deneysel gruba (n=25) kemoterapinin 0, 1 ve 2. günleri ve kemoterapi bitiminden sonraki üç gün boyunca klinik protokolüyle birlikte 60 µg/kg/gün Palifermin intravenöz olarak uygulanmış, kontrol grubuna (n=33) ise sadece klinik ağız bakım protokolü uygulanmıştır.	-Palifermin uygulanan grupta Evre III-IV OM oranı (%20) kontrol grubuna (%42,2) göre daha az görülmüştür (p=0,072). -Hasta kontrollü analjezi kullanılan gün sayısı palifermin grubunda 8,80±8,39 gün, kontrol grubunda 8,30±8,54 gün olarak belirtilmiştir (p=0,826). -TPN desteği verilen gün palifermin grubunda 13,52±11,32 gün, kontrol grubunda 11,55±9,63 gün olarak belirtilmiştir (p=0,484). -Hastanede kalma süreleri palifermin grubunda 31,44±7,42 gün, kontrol grubunda 28,61±10,38 gün olarak belirtilmiştir (p=0,252). -Palifermin uygulamasının OM insidansı ve şiddetine etki	III

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
				etmediği, hastanede yatış süresini uzatarak maliyeti arttırdığı belirtilmiştir.	
Abdulrhman ve ark. 2012	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Akut lenfoblastik lösemi tanılı, Evre II ya da III OM'si olan hastalar (n=90, 2-18 yaş)	-NCI-CTC	-Kontrol grubu (n=30) standart ağız bakım protokolünü, -Grup I (n=30) 0,5g/kg bal (maximum 15gr) günde üç defa iyileşene kadar ya da 10 gün topikal olarak, -Grup II (n=30) 0,25g/kg bal (max 5gr) bal, zeytin yağı-propolis karışımı ve balmumundan oluşan karışımı günde üç defa iyileşene kadar ya da 10 gün topikal olarak uygulamıştır.	-Grup I'de diğer gruplara göre Evre II OM'de azalma (p<0,05), -Bal gruplarında kontrol grubuna göre iyileşmede hızlanma olduğu belirtilmiştir (p<0,05).	II
Bulut ve Tüfekçi 2016	-Tek merkezli randomize olmayan deney kontrol çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=76, 6-18 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Bal grubundaki (n=37) 14 çocuğa klinik ağız bakımı ve bal (kemoterapi başlangıcından 7-14 gün arasında), OM gelişikten sonra gruba dahil edilen 23 çocuğa ise bal uygulanmıştır. Balın (1gr/kg) günde 4x1 en az bir dakika ağız içinde tutulması ve yavaşça yutulması istenmiştir. -Kontrol grubuna (n=39) klinik ağız bakım protokolü uygulanmıştır.	-Her iki bal grubunda OM izlem gün sayısının kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir. -Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen ve bal uygulanan çocukların mukozit iyileşme süresi, mukozit oluşmuş olarak dahil edilen ve bal uygulanan çocuklara göre oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. -Bal grubunda OM 3,37±2,78 günde kontrol grubunda 2,12±2,22 günde gelişmiştir (p=0,033). -Bal grubunda daha az antiemetik ve antibiyotik kullanımını kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir (p<0,05).	III

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
				-Ciddi OM gelişimi bal grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p<0.05).	
AL Jonouski ve ark. 2017	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar (n=40, ortalama 8 yaş)	-DSÖ OM skalası	-OM gelişmeden önce ya da OM nedeniyle febril nötropeni ve ateş görüldüğü durumlarda topikal olarak bal uygulanmıştır (n=20). -Kontrol grubu (n=20) ağız bakım protokolü uygulanmıştır.	-Balın topikal olarak uygulanmasının candida ve aerobik patojen bakteri kolonizasyonu ve ağrıyı azalttığı (p<0,05), -Enfeksiyonu önlediği (p=0,003), -Hastanede kalma süresinde azalma(bal grubu 7±3 gün, kontrol grubu 13±5 gün) sağladığı belirtilmiştir.	II
El-Housseiny ve ark. 2007	-Çok merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=80, 12 yaş altı)	- DSÖ OM skalası	-Grup A'dan (n=30) 100mg E vitaminiyle eş değerde olan 100IU kapsül içindeki yağ 2x1 steril iğne ile delinerek oral kaviteye boşaltılmış ve yağı birkaç dakika ağızda tutmaları istenmiştir (Topikal uygulama). -Grup B'den (n=33) günde iki defa 100IU kapsülü yutmaları istenmiştir (Sistemik uygulama).	-Tedaviden sonra OM şiddetinde Grup A'da azalma olduğu (p<0,001), Grup B'de tedavi öncesi ve sonrası OM şiddetinde fark olmadığı (p=0,32) belirtilmiştir. -E vitamininin topikal uygulamasının sistemik uygulamasına göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (p=0,001).	II
Sung ve ark. 2007	-Tek merkezli randomize kontrollü çift kör çalışma -Doxorubicin alan hastalar (n=55, 6 yaş üstü)	-Sonis tarafından geliştirilen skala -VAS -DSÖ OM skalası	-Deney grubuna (n=22) doxorubicin infüzyonundan sonraki 24. saatte 1x2 ml E vitamini solüsyonu (800mg), kontrol grubuna (n=23) mısır yağı plasebo olarak 30 saniye, iki hafta boyunca topikal olarak uygulanmıştır.	-Topikal E vitamini uygulaması OM üzerinde etkili bulunmamıştır (p<0,05).	II

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Khurana ve ark. 2013	-Tek merkezli tek kör randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=72, 6-15 yaş)	-OMAS -ChIMES	-Grup I (n=24) uygulama yapılmamış, Grup II'ye (n=24) E vitamini 200mg/gün <sup>-1</sup> (3x1 1 hafta) topikal olarak, Grup III'e (n=24) Pycnogenol 1mg/kg <sup>-1</sup> uygulanmıştır.	-E vitamini ve Pycnogenol OM'nin tedavi edilmesinde etkin olduğu, ancak Pycnogenol'in Evre IV OM'yi tedavi etmede etkin olmadığı belirtilmiştir.	II
Ward ve ark. 2009	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=50, 1-22 yaş)	-NCI-CTC	-Aynı hasta grubunda (n=50) aynı kemoterapi kürü bir kez glutamin desteğiyle birlikte bir kez de glutamin desteği olmadan uygulanmıştır. -Glutamin (0,65g/kg <sup>-1</sup> ) kemoterapinin ilk günü başlayarak yedi gün boyunca 10g/100ml su ile oral ya da beslenme tüpünden uygulanmıştır.	-Glutamin desteği ile verilen kürlerde daha az enteral nütrisyonu ihtiyaç duyulmuş ve nütrisyon destek süresi (Glutamin ile: 12,0±10,3, Glutaminsiz; 8,8±9,7) daha kısa sürmüştür (p=0,026). -Ancak yüksek doz enteral glutamin uygulamasının OM insidansında ve şiddetinde azalma sağlamadığı belirtilmiştir (p<0,05).	II
Chang ve ark. 2017	-Tek merkezli randomizasyonun olmadığı deney kontrol çalışma -Yüksek doz metotreksat alan akut lenfoblastik tanı hastalar (n=96, 18 yaş altı)	-DSÖ OM skalası	-Deney grubuna (n=24) parenteral glutamin kemoterapinin başlamasından 48 saat sonra başlayarak üç ardışık gün intravenöz olarak uygulanmıştır (0,4g/kg/gün). -Kontrol grubuna (n=72) tedavi uygulanmamıştır.	-Glutamin grubunda (%3,8) kontrol grubuna (%17,6) göre OM insidansında azalma görülmüştür (p=0,004). -Glutamin grubunda şiddetli OM gelişmediği belirtilmiştir.	III
Sato ve ark. 2006	-Tek merkezli randomizasyonun olmadığı deney kontrollü çalışma	-DSÖ OM skalası	-Propranthein (15mg/kg/gün) kriyoterapiden önce bir gün uygulanmış ve nakilden bir gün önce	-Propranthein ve kriyoterapinin kombine olarak kullanıldığı grupta Evre II-IV ve III-IV OM oranı %8,3'tür.	III



Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
	- Myeloablative kemo-radyoterapi alan ve otolog kemik iliği nakli olan hasta (n=24, 2-16 yaş)		sonlandırılmış (n=12), kontrol grubuna (n=7) uygulama yapılmamıştır. -Melphalan ve etoposide infüzyonundan 5-10 dakika önce kriyoterapi başlanmış, infüzyon süresince ve infüzyon sonrasında 30 dakika devam edilmiştir. (Küçük çocukların uyumu için buz küpleri şekerli suyla hazırlanmıştır.)	- Propanthelin (n=4) ya da kriyoterapinin (n=1) tek olarak kullanıldığı beş kişilik grupta OM oranı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. -Kontrol grubunda Evre II-IV OM oranı %71,4'tür. -Propanthelinle kombine kullanılan kriyoterapide, şiddetli OM (Evre III-IV) riskinde azalma gözlenmiştir (p=0,0069).	
Gori ve ark. 2007	-Çok merkezli prospektif randomize çalışma -Myeloablative allojenik kök hücre nakli olan hastalar (n=122, 8-66 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Deney grubuna (n=62) metotreksat infüzyonu başlayınca en az bir saat kriyoterapi uygulanmış, kontrol grubuna (n=60) uygulama yapılmamıştır.	-Evre III-IV OM kriyoterapi uygulanan hastalarda %46,7, kontrol grubunda %53,3'tür ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.46). -Profilaktik kriyoterapinin OM şiddetini (p=0,92) ve süresini etkilemediği (kriyoterapi grubu 1,98±71,12, kontrol grubu 2,13±1,24, p=0,56) gösterilmiştir.	II
Gandemar ve ark. 2007	-Çok merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=145, 5-18 yaş)	- DSÖ OM skalası -VAS	-Kontrol grubuna (n=72) klinik ağız bakım protokolü uygulanmıştır. -Deney grubuna (n=73) klinik ağız bakım protokolüne ek olarak kemoterapinin ilk gününden itibaren üç gün boyunca günde 5 kez sakız 20 dakika süreyle çiğnettirilmiştir.	-Evre I-IV OM deney grubunda %49, kontrol grubunda %72 oranında gözlemlenmiş (p=0,03), -Ciddi OM median zamanı gruplar arasında farklılık göstermemiştir (p=0,54), -Sakız çiğnemenin Evre I-II OM insidansını azaltabileceği belirtilmiştir.	II

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Eghbali ve ark. 2015	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=130, 5-15 yaş)	-DSÖ OM skalası	-Deney grubundaki hastalara (n=62) standart ağız bakım protokolüne ek olarak 15 gün süreyle günde altı defa 30 dakika boyunca şekersiz sakız çiğnettirilmiştir. -Kontrol grubu (n=62) sadece standart ağız bakım protokolünü uygulamıştır.	-Sakız kullananlarda %46, kullanmayanlarda % 40 oranında şiddetli OM geliştiği ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p>0,05), -Evre I-II OM'nin sakız kullananlarda (%15) kullanmayanlara göre (%35) daha az gözlemlendiği belirtilmiştir (p<0,05).	II
Oberbaum ve ark. 2001	-Tek merkezli randomize kontrollü çift kör çalışma -Kök hücre nakli olan hastalar (n=30, 3-25 yaş)	-DSÖ OM skalası -Walsh skala	-Tüm hastalar iki gün 2x1 klinik ağız bakım protokolünü uyguladıktan sonra nakilin 2. günü randomize edilerek tedaviye başlanmıştır. -Deney grubu (n=15) TRAUMEEL S, kontrol grubu (n=15) plasebo etkili solüsyon kullanarak yutmadan 30 dakika önce gargara yapmıştır.	-AUC skorlarına göre OM'de artış oranları TRAUMEEL S grubunda 10,4; plasebo grubunda 24,3'tür. -Tedavi süresince semptomların (ağız kuruluğu, oral ağrı, yanma hissi) ilerleme oranları TRAUMEEL S grubunda %47, plasebo grubunda %93 olarak belirlenmiştir (p<0,001).	II
Sencer ve ark. 2012	-Çok merkezli randomize kontrollü çift kör çalışma -Hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar (n=190, 3-25 yaş)	-DSÖ OM skalası -Walsh skala	-Deney grubunda (n=98) nakilden bir gün önce ve 20 gün sonrasına kadar hastalardan TRAUMEEL S'i 30 saniye gargara yapmaları ve işlemden sonraki 30 dakika boyunca yemek yememeleri ve su içmemeleri istenmiştir. -Kontrol grubuna (n=92) uygulama yapılmamıştır.	-TRAUMEEL S grubunun (17,7mg/kg morfin) plasebo grubuna göre (28,5mg/kg morfin) daha az narkotik kullandıkları ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0,2), -AUC kriterlerine göre TRAUMEEL S grubu (%76,7) ile plasebo grubu (%67,3) arasında OM gelişimi açısından fark bulunmamıştır (p=0,13) -TRAUMEEL S'in OM üzerinde etkin olmadığı belirtilmiştir	II

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıt dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
Tomozovic ve Jazbec 2013	-Tek merkezli randomize kontrollü çift kör çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=40, 1-19 yaş)	-OAG	-Tüm gruplara 2x1 flouridli diş macunuyla fırçalama yaptırılmış. -Propolis grubuna (n=19) 2x1 0,38 gr propolis, kontrol grubuna (n=21) 2x1 placebo uygulaması yapılmıştır.	-Ciddi OM (Evre III-IV) propolis grubunda %42, kontrol grubunda %48 oranında gelişmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,059).	II
Eren ve ark. 2007	-Tek merkezli randomize kontrollü çalışma -Kemoterapi alan hastalar (n=35, deney grubu yaş ortalaması 7,6 ± 4,5 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 9,7 ± 4,5 yıl)	-DSÖ OM skalası	-Kontrol grubu (n=19) ve deney grubu (n=16) klinik ağız bakım protokolünü uygulamıştır. -Deney grubuna Grönüosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktörü (rhGM-CSF) preparatı üçyüz mikrogramlık flakon 60 ml serum fizyolojik içerisinde çözülerek mililitresinde 5 mikrogram olan solüsyon hazırlanmış, solüsyon (15 ml) 4x1 gargara veya infantlara, atuşman şeklinde lezyon klinik olarak tesbit edilir edilmez en geç altı saat içinde uygulanmıştır. Gargara ve atuşman şeklinde uygulanan rhGM-CSF 3-5 dakika arasında ağızda tutulmuş, gargara şeklinde verilmişse sonrasında yutturulmuştur.	-Deney grubunda (%81,3) tedaviye tam iyileşme oranı kontrol grubuna (%62,1) göre daha yüksektir (p=0,095). -Ağır mukoziti olan hastalarda rhGM-CSF'li gargara kullanan deney grubunda (%80) kontrol grubuna göre (%20) daha yüksek oranda tam iyileşme sağlanmıştır (p=0,023). - İki grup arasında mukozit evresi, mukozit süresi açısından fark olmadığı belirtilmiştir (p<0,05).	II
Chermetz ve ark. 2014	-Tek merkezli prospektif gözlemsel/tanımlayıcı çalışma -Kemoterapi ve hematopoetik kök hücre	-DSÖ OM skalası -VAS	-OM tedavisi için günde iki defa ardışık dört gün 230 sn boyunca IV. Sınıf YYL ( $\lambda=970\text{nm}$ ) uygulanmıştır.	-Hastaların %61'inde Evre III ve üzerinde OM belirlenmiş. Tedavinin dördüncü günü OM medyanı Evre II'ye düşmüştür (p = 0,001).	VI

Tablo 2. Devam. Kanserli çocuklarda oral mukozite yönelik kullanılan kanıta dayalı yöntemler

Yazarlar	Araştırma Türü/ Örnekleme	Ölçüm Aracı	Uygulama	Elde edilen sonuç	Kanıt düzeyi
	nakli olan hastalar (n=18, 10-17 yaş)			- 11. gün kontrolünde Omde tam iyileşme görülmüştür (medyan WHO = 0, IQR = 0-1) -VAS skoru 1. Gün 5 iken 4. Gün 2ye düşmüştür (p< 0,001) -YYLT'nin OM ağrı ve şiddetinde azalma sağladığı belirtilmiştir.	
Raphael ve ark. 2014	-Çok merkezli prospektif randomize kontrollü çift kör çalışma -Standart doz kemoterapi alan ya da hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar (n=34, 4-18 yaş)	-NCI-CTC -Yaşa uygun ağrı skorları	-Kliniğin standart lokal destek tedavisine ek olarak gruplara 4x1 Caphasol (n=16) veya sodyum bikarbonot ile (n=18) gargara yaptırılmıştır.	-Caphasol grubunda OM süresinin (15,8 gün) kontrol grubuna (10,2 gün) göre daha uzun olduğu belirtilmiştir (p=0,069). -Caphasol grubunda(15,5 gün) analjezi kullanım gününün kontrol gurubuna (9,1 gün) göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (p=0,035). -OM tedavisinde etkin olmadığı saptanmıştır (p<0,05).	II

AUC: Walsh skala (area-under-the-curve)

ChIMES: Çocuklarda oral mkozit değerlendirme skalası (Children's international mucositis evaluation scale)

DSÖ OM skalası: Dünya Sağlık Örgütü oral mukozit skalası

DYLT: Düşük yoğunluklu lazer tedavisi

NCI-CTC: Ulusal kanser enstitüsü yaygın toksisite kriterleri (National cancer institutecommon toxicity criteria)

OAG: Sözel değerlendirme rehberi (Oral assessment guide)

OMAS: Oral mukozit değerlendirme skalası (Oral mucositis assessment scale)

TPN: Total parenteral nutrisyon

VAS: Görsel ağrı skalası

YYLT: Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi

## ***Tartışma***

Kanserli çocuklarda gelişen OM'in önlenmesi ve tedavi edilmesi için kanıta dayalı uygulamaların kullanıldığı çalışmaların sistematik olarak incelendiği bu araştırmada, çalışmaların özellikleri, uygulanan yöntemler ve etkinlikleri değerlendirilmiştir. Kanserli çocuklarda OM insidansı (%40-100) yüksek olmasına rağmen (13), pediatrik popülasyonda gelişen OM'nin önlenmesi ya da tedavi edilmesi için kullanılan yöntemlerin incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmaların büyük çoğunluğunun deneysel çalışma olmaları nedeniyle örneklem büyüklüklerinin 50 ve altı olduğu, veri toplama araçlarının geçerli ve güvenilir olduğu, çalışma randomizasyonlarının yaklaşık yarısının çift körleme ile yapıldığı, çalışmaların büyük çoğunluğunun sonuçlarının açıkça belirtildiği ve örnekleme genellenebilir olduğu görülmektedir.

OM'in önlenmesinde ve tedavisinde pediatrik popülasyona özgü rehber bulunmamaktadır. ONS (2018), "puting evidence into practice" sayfasında çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarını kullanarak mukozit bakımı uygulama önerileri sunmakta ancak çocuklara özgü öneriler yer almamaktadır (14).

DYLT ile ilgili yapılan çalışmalar, DYLT'nin OM iyileşmesini hızlandırdığı (18,20), OM ağrısında azalma (16,17) sağladığını göstermekte nutrisyon desteğine bu sayede ihtiyaç duyulmadığını (17) belirtmektedir. ONS (2018) hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar ve baş ve boyun kanseri tanımlı hastalarda DYLT'nin oral mukozite yönelik kullanılabileceğini önermektedir. Yaptığımız sistematik inceleme sonuçlarında da DYLT'nin uygulandığı hasta grubunda hematopoetik kök hücre nakli olan hastaların yer aldığı ve yöntemin OM'de etkin olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde daha yüksek dalga boyu kullanılan bir çalışmada OM'de tam iyileşme görülmüş, OM ağrı ve şiddetinde azalma olduğu belirtilmiştir (48). ONS (2018) bu yöntemi etkin olabilecek yöntemler arasında yer vermesine rağmen, YYLT'nin çocuklarda kullanımı ile ilgili sadece bir çalışma bulunması kullanımı için yeterli kanıt sağlamamaktadır.

İncelenen çalışmalarda, kemoterapinin ilk günü (22,23) ve bir gün öncesinde (24) klorheksidinli gargara kullanan hastalarda OM semptomlarında (22), şiddetinde (23) ve insidansında (24,25) azalma

olduğunun belirtilmesine rağmen OM şiddetini etkilemediğini (22) gösteren çalışma da mevcuttur. ONS (2018), genel popülasyonda klorheksidinin kullanımını önermemektedir.

Paliferminin OM şiddetinde (27,28) ve parenteral beslenme süresinde (28) azalma sağladığı belirlenmiştir. ONS'a (2018) göre palifermin, kök hücre nakli olan ve yüksek doz kemoterapi alan hastalarda etkin olabilecek yöntemler arasında yer almaktadır. İncelenen araştırmaların kök hücre nakli olan ve yüksek doz kemoterapi alan hastalarda yapılması, paliferminin farklı yaş gruplarında farklı dozlarda karşılaştırıldığı bir başka çalışmada doz toksisitesinin olmadığı belirtilmesi (29) çocuklarda kullanılabileceğini ancak çalışmaların yeterli kanıt sağlamadığını düşündürmektedir.

Kriyoterapinin OM şiddetinde azalma sağladığı (40) ve etkin olmadığına (39) yönelik iki çalışma bulunmaktadır. ONS'un (2018) kriyoterapi uygulamasının genel popülasyonda etkin olduğunu belirtmesine rağmen pediatrik popülasyonda çalışma sayısı yetersiz ve sonuçlar tutarsızdır.

Yapılan çalışmalar sakızın Evre I ve II OM insidansında azalma sağladığını göstermektedir (41,42). ONS'da (2018) yer almamasına rağmen uygulamasının çocuklar için kolay olacağı ve maliyetinin düşük olmasından dolayı randomize kontrollü çalışmalarla desteklenerek etkinliğinin kanıtlanması gerektiği düşünülmektedir.

Balın OM iyileşmesini hızlandırdığı (31), OM şiddetinde azalma sağlayarak (33), enfeksiyonları önlediği (32) belirlenmiştir. Ayrıca antibiyotik kullanımında (33) ve hastanede kalma süresinde azalma (32) sağladığı saptanmıştır. E vitaminin OM üzerinde etkin olduğunu gösteren çalışmaların (34,35) yanı sıra etkin olmadığını gösteren çalışma (36) da bulunmaktadır. Glutaminin OM insidansında, şiddetinde (37) ve enteral beslenme desteğine olan ihtiyaçta (38) azalma sağladığı görülmüştür. Propolis (46) ve rhGM-CSF (47) OM üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise bu yöntemler etkin bulunmamıştır. Çalışma sayılarının yetersiz olması ve ONS'un (2018) bal, E vitamini, glutamin, propolis ve rhGM-CSF'in etkinliğinin kanıtlanamadığını belirtmesi nedeniyle, mevcut kanıtların çocuklarda kullanımı desteklemediği düşünülmektedir.

Tramueel S'in OM semptomlarını azalttığını (43) ve etkin olmadığını (44) gösteren iki çalışmanın sonuçlarının birbirini desteklemediği görülmüştür. Caphasol ile ilgili yapılan çalışma sonucu ise OM üzerinde etkin olmadığını göstermektedir (50). Propolis, Tramueel S ve caphasol uygulamaları ONS'da (2018) etkin olmayan yöntemler arasında yer almaktadır. Literatürde yer alan yöntemlerin

çoğunun pediatrik popülasyonda kullanımını destekleyecek çalışma sayısının yetersiz olduğu ve kanıt düzeyi yüksek güncel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

### **Sonuç**

Literatürde bir çok yöntemin etkinliğini inceleyen çalışmaların olmasına rağmen, kanıt oluşturacak çalışma sayısının az olması ve kanıtların tutarsız olması genelleme yapmayı güçlendirmektedir ve pediatrik onkoloji hastalarının bakımında standart bir OM protokolü oluşturulmasını engellemektedir. Kemoterapi tedavisi alan çocuklarda OM oluşumunun engellenmesi ve tedavisine yönelik rehberlerin oluşturulması ve etkinliği belirlenen ürünlerin kanıt düzeylerini arttıracak genellenebilir çalışmaların yapılması önerilmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### **Kaynaklar**

1. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. Environ Health Perspect 2001;109:69-75.
2. Resmi Gazete Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027.pdf>/ Available Date: 1 October 2017
3. Genç RE, Senol S, Turgay AS, Kantar M. Complementary and alternative medicine used by pediatric patients with cancer in western Turkey. Oncol Nurs Forum 2009; 36:159-64.
4. Gözüm S, Arikan D, Büyükavci M. Complementary and alternative medicine use in pediatric oncology patients in eastern Turkey. Cancer Nurs 2007;30(1):38-44.
5. Karalı Y, Demirkaya M, Sevinir B. Use of complementary and alternative medicine in children with cancer: effect on survival. J Pediatr Hematol Oncol 2012;29(4):335-44.
6. Italia S, Wolfenstetter SB, Teuner CM. Patterns of complementary and alternative medicine (CAM) use in children: a systematic review. Eur J Pediatr 2014;173(11):1413-28.
7. National Center for Complementary and Integrative Health Complementary Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?, <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health/> Available Date: 12 September, 2017

8. Diorio C, Lam CG, Ladas EJ, Njuguna F, Afungchwi GM, Taromina K, et al. Global use of traditional and complementary medicine in childhood cancer: a systematic review. *J Glob Oncol* 2017;3:791-800.
9. Öztürk C, Karataş H, Längler A, Schütze T, Bailey R, Zuzak TJ. Complementary and alternative medicine in pediatrics in Turkey. *World J Pediatr* 2014;10(4):299-305.
10. Koç Z, Tural E, Gudek E. Determining complementary and alternative medicine methods used by paediatric haematology–oncology patients. *J Nurs Healthc Chronic Illn* 2011;3(4):361-71.
11. Magi T, Kuehni CE, Torchetti L, Wengenroth L, Lüer S, Frei-Erb M. Use of complementary and alternative medicine in children with cancer: a study at a Swiss University Hospital. *PLoS One* 2015;10(12):1-13.
12. Çavuşoğlu H. Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(3):398-406.
13. Hashemi A, Bahrololoumi Z, Khaksar Y, Saffarzadeh N, Neamatzade H, Foroughi E. Mouth-rinses for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in children: a systematic review. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015;15(2):106-12.
14. Oncology Nursing Society Mucositis Topic, <https://www.ons.org/practice-resources/pep/mucositis/> Available Date: 1 October, 2017
15. Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Stillwell SB, Williamson KM. Evidence-based practice step by step: critical appraisal of the evidence: part I. *Am J Nurs* 2010;110(7):47-52.
16. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci* 2016;31(6):1231-6.
17. Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL, Mota Vasconcelos Brasil C, Cruz Perez DE, Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomed Laser Surg* 2013;31(12):613-8.
18. Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011;12(2):118-23.



19. Eduardo FP, Bezinelli LM, Carvalho DL, Lopes RM, Fernandes JF, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant* 2015;19(3):316-25.
20. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(1):33-7.
21. Silva VCR, Motta Silveira FM, Lima GS, Cruz MMD, Júnior ADFC, Godoy GP. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018;21:115-20.
22. Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs* 2003;26:476-84.
23. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in pediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-16.
24. Costa EM, Fernandes MZ, Quinder LB, de Souza LB, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:147-50.
25. Pinto LP, De Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, de Brito Costa EMM, de Aquino ARL, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(11):1847-51.
26. Vadhan-Raj S, Goldberg JD, Perales MA, Berger DP, Brink MR. Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. *J Cell Mol Med* 2013;17(11):1371-84.
27. Gholizadeh N, Mehdipoor M, Sajadi H, Moosavi MS. Palifermin and chlorhexidine mouthwashes in prevention of chemotherapy-induced mucositis in children with acute lymphocytic leukemia: a randomized controlled trial. *J Dent* 2016;17(4):343-7.

28. Lauritano D, Petruzzı M, Dı Stasio D, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case–control study. *Int J Dent Oral Sci* 2014;6(1):27-30.
29. Morris J, Rudebeck M, Neudorf S, Moore T, Graham M, Aquino V, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of palifermin in children and adolescents with acute leukemias undergoing myeloablative therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1247-56.
30. Vitale KM, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, et al. Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Pediatr Transplant* 2014;18(2):211-6.
31. Abdulrhman M, Samır Elbarbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil–propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(3):285-92.
32. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Al-Raddadi R, Al Muhayawi SM, et al. Effects of honey on oral mucositis among pediatric cancer patients undergoing chemo/radiotherapy treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; doi: [10.1155/2017/5861024](https://doi.org/10.1155/2017/5861024).
33. Bulut HK, Tüfekçi FG. Honey prevents oral mocositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. *Complement Ther Med* 2016;29:132-40.
34. El–Housseiny A, Saleh S, El–Masry A, Allam A. The effectiveness of vitamin" E" in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent* 2007;31(3):167-70.
35. Khurana H, Pandey Rk, Saksena Ak, Kumar A. An evaluation of vitamin e and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis* 2013;19(5):456-64.

36. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer* 2007;43(8):1269-75.
37. Chang YH, Yu MS, Wu KH, Hsu MC, Chiou YH, Wu HP, et al. Effectiveness of parenteral glutamine on methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Nutr Cancer* 2017;69(5):746-51.
38. Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsley S, et al. The effect of high-dose enteral glutamine on the incidence and severity of mucositis in paediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(1):134-40.
39. Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the gruppo Italiano trapianto di midollo osseo nurses group. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(6):347.
40. Sato A, Saisho-Hattori T, Koizumi Y, Minegishi M, Iinuma K, Imaizumi M. Prophylaxis of mucosal toxicity by oral propantheline and cryotherapy in children with malignancies undergoing myeloablative chemo-radiotherapy. *Tohoku J Exp Med* 2006;210: 315–20.
41. Eghbali A, Taherkhanchi B, Bagheri B, Sedeh BS. Effect of chewing gum on oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a randomized controlled study. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015;6(1):9-14.
42. Gandemer V, Le Deley MC, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, et al. Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(2):86–94.
43. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman LS et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced mucositis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001;92:684–90.

44. Sencer SF, Zhou T, Freedman LS, Ives JA, Chen Z, Wall D, et al. Traumeel S in preventing and treating mucositis in young patients undergoing sct: a report of the children's oncology group. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(11):1409-14.
45. Mujica V, Orrego R, Pérez J, Romero P, Ovalle P, Zúñiga-Hernández J, et al. The role of propolis in oxidative stress and lipid metabolism: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;11 pages, Article ID 4272940.
46. Tomažević T, Jazbec J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complement Ther Med* 2013;21(4):306-12.
47. Eren M, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilişkili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün ağız bakımındaki yeri. *UHOD* 2007;2(17):70-8.
48. Chermetz M, Gobbo M, Ronfani L, Ottaviani G, Zanazzo GA, Verzegnassi F, et al. Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent* 2014;24(6):441-9.
49. Quinn B. Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy: a review of current data. *Eur J Cancer* 2013;22:564-79.
50. Raphael MF, Den Boer AM, Kollen W, Mekelenkamp H, Abbink H, Kaspers L, et al. Caphosol, a therapeutic option in case of cancer therapy-induced oral mucositis in children? *Support Care in Cancer* 2014;22(1):3-6.