

## Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanan Hastalarda Oral Mukozite Yönelik Çalışmaların Gözden Geçirilmesi

### A Review of Oral Mucositis Studies in Post Stem Cell Transplant Patients

DİLEK YILDIRIM\*  
DİLEK BAYKAL\*\*  
GÜLBAYAZ CAN\*\*\*

Geliş Tarihi: 07.01.2016, Kabul Tarihi: 17.04.2017

#### ÖZ

Kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların büyük kısmında oral mukozit, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli sorunlardan biridir. Hastanın beslenmesini olumsuz etkileyerek, parenteral beslenmenin ve ağrıya neden olarak opioid tedavilerin başlanmasına neden olur. Hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına neden olarak, hastane maliyetlerinin artmasına yol açmaktadır. Bazı hastalarda uzun süreli tedavi sonuçlarını da olumsuz etkileyebilmektedir. Yönetiminde, nakil öncesi hastanın diş hekimliğine yönlendirilerek diş bakımının yapılması, düşük doz lazer tedavi (DDLTL) uygulanması, nakil sırasında temel ağız bakımının sürdürülmesi ve kriyoterapinin uygulanması etkinliği gösterilmiş non-farmakolojik yaklaşımlardır.

Farklı çalışmalarda, kapsamlı ağız bakımının düzenli yapılması, var olan oral mukozitlerin şiddetini ve süresini azalttığı, DDLTL şiddetli oral mukozitin gelişimini engellediği ve oluşan mukozitin iyileşme sürecini hızlandırdığı, tek başına DDLTL uygulanması ile kıyaslandığında DDLTL ile birlikte kriyoterapinin uygulanmasının oral mukozitlerin iyileştirilmesinde daha yararlı olduğu saptanmıştır.

Bu derleme kök hücre transplantasyonu tedavisi uygulanan hastalarda oral mukozite yönelik çalışmaların gözden geçirilmesi amacıyla yazılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kök hücre transplantasyonu, oral mukozit, oral mukozit tedavisi.

#### ABSTRACT

Oral mucositis is one of the most important issues affecting the quality of life in the majority of patients undergoing stem cell transplantation. It negatively affects the nutrition of the patient and leads to the administration of parenteral nutrition as well as opioid therapies due to the onset of pain, a prolonged hospital stay, and an increase in hospital costs. It may also adversely affect long-term treatment results in some patients. Non-pharmacological approaches such as administering low-dose laser treatment (LDLT), maintaining basic oral care during transfer, and administering cryotherapy have been shown to be effective in oral care management.

In different studies, it was found that regular oral care decreases the severity and duration of existing oral mucositis, LDLT prevents the development of severe oral mucositis and accelerates the mucositis recovery process, and cryotherapy with LDLT is more effective in the treatment of oral mucositis compared to LDLT alone.

This review has been written to overview oral mucositis studies in post stem cell transplant patients.

**Keywords:** Stem cell transplantation; oral mucositis; oral mucositis treatment.

\* D Yıldırım, Arş. Gör.  
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İstanbul  
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:  
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Halkalı Cad. No:2 Halkalı Küçükçekmece/İstanbul  
Tel: 0 212 692 97 33 Faks: 0 212 693 82 29  
e-posta: d.atıcı1987@hotmail.com

\*\* D Baykal, Öğr. Gör.  
Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Ebelik Bölümü, İstanbul  
e-posta: dbaykal@hotmail.com

\*\*\* G Can, Prof. Dr.  
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi  
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul  
e-posta: gulbeyaz@istanbul.edu.tr

**H**ematopoetik kök hücre transplantasyonu, hematolojik hastalıklarda tümör hücrelerinin eradikasyonunu sağlayacak dozda uygulanan radyoterapi ve/veya kemoterapinin ardından hastaya sağlam hematopoetik kök hücrelerin verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Amaç hastaya uygulanan tedavilerle baskılanan hematopoezin yeniden oluşumunun sağlanmasıdır.<sup>(1)</sup>

Oral mukozit (OM), kemoterapi ve radyoterapi alan kanser hastalarında görülen ülseratif ve inflamatuvar bir süreçtir.<sup>(2-4)</sup> Tedavi başlangıcıyla ağızda ve dudaklarda oluşan kuruluk, hassasiyet, ağrı varlığı ile oral mukozit hastalar tarafından hissedilmeye başlanır. Genelde tedavi uygulamasından sonraki 5.-8. günlerde oluşan mukozitler 6.-12. günlerde en üst düzeye ulaşarak hastanın yeterli beslenmesini engelleyebilir ve genel iyilik durumunu bozabilir. Ancak 12.-16. günlerde iyileşme gösterebilir.<sup>(4,5)</sup>

Kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların %75-100'ünde oral mukozit, farklı şiddette görülmektedir.<sup>(6)</sup> Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHN) yapılan ve yoğun kemoterapi ve radyoterapi alan 171 hastada oral mukozitin %87 oranında geliştiği ve 10.-11. günlerde pik yaptığı belirlenmiştir.<sup>(5)</sup> HKHN yapılan hastaların çoğunda uzun ve kısa dönem oral komplikasyonlar görülmüştür.<sup>(7)</sup> Lenfoma, multipl myelom ve lösemi tanılı otolog ve allojenik kemik iliği transplantasyon hastası ile yapılan çalışmada, oral mukozit gelişme durumu incelendiğinde 4 hastada oral mukozit gelişmediği, 15 hastada grad I, 5 hastada grad II, 5 hastada grad III, yalnızca 1 hastada ise grad IV oral mukozit geliştiği görülmüştür.<sup>(8)</sup>

Mukozit, hastanın yaşam kalitesini düşürür, infeksiyon gelişimine zemin oluşturur. Tüm bunlarla birlikte mukozite ilişkin komplikasyonlar hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini, ağrıyı kontrol etmek için narkotik kullanımını ve parenteral beslenme gereksinimini artırır.<sup>(5)</sup> Uzun süreli tedavi sonuçlarını da olumsuz etkiler.<sup>(6)</sup> HKHN yapılan hastalarda mukozitler ve buna bağlı yutma sırasında oluşan ağrı ile yutma güçlüğü arasında pozitif yönde anlamlı ilişki görülmüştür.<sup>(9)</sup>

Literatürler incelendiğinde HKHN uygulanan hastalarda mukozitlerin ilaç toksisitesi ve diğer etkenlerle ilişkisini içeren çalışmalar olduğu görülmüştür. Prospektif bir çalışmada Otolog (n=31) ve Allojenik (n=34) kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar 2 grupta incelenmiştir. Gruplardaki hastaların her birinin oral mukozaları transplantasyon öncesinde, transplantasyondan 1 hafta sonra ve transplantasyondan 100 gün sonra olmak üzere 3 kez değerlendirilmiştir. Her bir oral mukoza değerlendirmesinde puanlama, hafif, orta, ciddi riskli olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarda 2. ve 3. değerlendirmede immun supresyonda alınan ilaç toksisitesiyle ilişkili olarak oral mukozit yaygın görülmüştür.<sup>(10)</sup> Allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan myeloid lösemi tanılı 48 hasta ile yapılan yarı deneysel çalışmada, Busulfan (3 gün busulfan, FB3) tedavisi alan hastalarda (n=27) Mephalan (FM140) tedavisi alan

hastalara (n=21) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p=0.013) daha şiddetli stomatit görülmüştür.<sup>(11)</sup>

Otolog kök hücre transplantasyonu öncesi yüksek doz kemoterapi alan multiple myelom (MM) ve non hodking lenfoma (NHL) tanılı hastalarda oral mukozit insidansı, süresi, mukozit şiddetini etkileyen etkenler transplantasyondan 30 gün sonrasına kadar değerlendirilmiştir. MM hastalarının %46'sı ve NHL hastalarının %42'sinde şiddetli oral mukozit görülmüştür. Görülme süresi ortalama 5.3 gün, en üst seviyede görüldüğü günler sırasıyla 12. ve 14.-15. günlerdir. Şiddetli oral mukozit ve süresi yüksek doz kemoterapi alma ile önemli oranda ilişkilidir.<sup>(12)</sup>

HKHN yapılan hastalarla yürütülen çalışmalara bakıldığında temel ağız bakımı, oral kriyoterapi veya düşük-düzeyleli lazer tedavisi oral mukoziti önleme ve tedavisinde etkin yaklaşımlar arasındadır.<sup>(13)</sup>

## Temel Ağız Bakımı

Temel ağız bakımı ülkemizde kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda oral mukozitlerin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. MASSC/ISOO her yaşta ve tüm kanser hastalıklarının tedavisinde oral mukozitleri önlemek için temel ağız bakım protokollerinin uygulanmasını kanıt III düzeyinde önermektedir.<sup>(14)</sup> HKHN yapılan hastalarda temel ağız bakımının oral mukozitler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Santos ve arkadaşları<sup>(15)</sup> HKHN uygulanan hastalara transplantasyon öncesi verilen profesyonel ağız bakımının oral mukozit gelişimine etkisini ölçmeyi amaçlamışlardır. HKHN uygulanan 70 hasta 35 deney grubu, 35 kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Deney grubunda 30 kişide (25 kişide grad 1 veya 2), kontrol grubunda ise 34 kişide oral mukozit gelişmiştir (5 kişide grad 3 veya 4). Ağız bakım uygulamasının mukozit şiddetini azaltma ve gelişen oral mukozitin süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır.

Braber ve arkadaşları<sup>(16)</sup> HKHN uygulanan 96 hastada oral yakınmaların verilen profesyonel oral bakımla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada 47 hastaya verilen özel tavsiyelerle diş bakımları hastanede yattıkları sürece ve sonrasında da devam ettirilmiştir. 90 hastada oral mukozit gelişmiştir. Bu hastaların %59'unda kısa süreli oral yakınmalar (tat dalgalanmaları, ağız kuruluğu), %28'sinde ise uzun süreli yakınmalar (ağız kuruluğu, hassasiyet) söz konusu olmuştur. Gelişen mukozit skorları ya da hastanede yatış süresi arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

## Düşük Doz Lazer Tedavisi

Düşük enerjili lazer uygulamasının, MASCC/ISOO klinik uygulama rehberine göre total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın HKHN uygulaması öncesi yüksek doz kemoterapi alan

hastalarda düşük doz lazer tedavisi oral mukoziti önlemek için kullanılması kanıt II düzeyinde önerilmektedir.<sup>(14,17)</sup> HKHN yapılan hastalarda oral mukozit üzerindeki olumlu etkilerini doğrulayan çalışmalar mevcuttur.

Silva ve arkadaşlarının<sup>(17)</sup> randomize kontrollü çalışmalarında HKHN uygulanan yüksek dozda kemoterapi alan hastalarda total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın düşük doz lazer terapisinin (DDLTL) oral mukozitin şiddetine, inflamatuvar medyatörlerin seviyelerine (kan-tükürük) etkisini araştırmışlardır. "HKHN uygulanan 30 hasta" (15 kontrol ve 15 DDLTL uygulanan) tedavinin ilk gününden nakil sonrası 7. güne kadar gözlemlenmiştir. DDLTL uygulanan hastaların %72.8'inde oral mukozit gelişimi grad 0-1'de kalırken, %27.2'sinde grad 2 mukozit geliştiği görülmüştür. Grad 3 veya 4 mukozite ise hiç rastlanmamıştır. Kontrol grubunda ise %57.1'inde grad 2-3 ve %42.9'unda mukozit gelişmemiştir. DDLTL Hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalarında kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitlerin şiddetini azaltmada klinik olarak etkili olduğu, özellikle de grad 3.-4. mukozit gelişimini açık bir şekilde önlediği sonucuna varılmıştır.

Eduardo ve arkadaşlarının<sup>(18)</sup> kriyoterapi ve DDLTL'nin oral mukozitler üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada, 71 yüksek doz melphalan (>140mg/m<sup>2</sup>) tedavisi uygulanan HKHN hastası, lazer uygulanan grup (n=17), kriyoterapi+lazer uygulanan grup (n=54) olarak randomize şekilde ikiye ayrılmıştır. Ayrıca kontrol grubu (n=33) da oluşturulmuştur. Kriyoterapi ile birlikte lazer tedavi uygulanan grupta daha az oral mukozit geliştiği, gelişen oral mukozitlerin grad 1 ve iyileşme süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Lazer tedavisi uygulanan grupta grad 3 mukozit yalnızca 1 hastada ve grad 4 mukozit ise hiçbir hastada görülmüştür. Kontrol grubunda ise grad 3-4 oral mukozit gelişmiştir. Çalışma sonucunda yalnızca lazer tedavisine göre lazer ile kriyoterapinin birlikte uygulanmasının daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Düşük doz lazer tedavisinin (DDLTL) oral mukozitler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla meta analiz çalışması yapılmıştır. Meta analizde 80 randomize kontrollü çalışma (n=1144) incelenmiştir. Profilaktik olarak yapılan DDLTL şiddetli mukozit riskini azaltmaktadır. Ayrıca beklenen maksimum mukozit gelişiminde mukozit şiddetini, şiddetli mukozit süresini ve şiddetli ağrı insidansını kök hücre transplantasyonu ve kanser hastalarında anlamlı olarak azaltmaktadır. Ancak DDLTL'nin optimal özelliklerini ve klinik ortamda uygulanabilirliğini ortaya koyacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.<sup>(19)</sup>

## Kriyoterapi

Kriyoterapi, ağıza buz parçacıklarının uygulanmasına dayalı bir yöntemdir. Tedavi sırasında ağıza alınan buz ağız içindeki ısının düşmesine neden olarak, antineoplastik ajanların oral mukozoya ulaşmasını engelleyen lokal vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Bu da hastada mukozit gelişme riskini azaltır.<sup>(20)</sup>

MASCC/ISOO klinik uygulama rehberi bolus 5-FU kemoterapi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için 30dk. oral kriyoterapi uygulanması önermektedir. Aynı zamanda rehber göre hematopoetik kök hücre transplantasyonu öncesi total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın yüksek doz melphalan alan hastalarda oral mukoziti önlemek için kriyoterapi uygulanması kanıt 3 düzeyinde önerilmektedir.<sup>(14,20)</sup>

Svanberg ve arkadaşları<sup>(21)</sup> caphosol (kalsiyum, fosfat içeren oral gargara) ve kriyoterapi uygulamalarının HKHN'de oral mukozitte koruyucu etkisini karşılaştırmışlardır. Randomize kontrollü çalışmada allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan 40 hasta çalışmaya katılmıştır. Kontrol grubundakilere kriyoterapi, deney grubundakilere ise caphosol uygulaması yapılmıştır. Her iki grupta uygulamaya başlama gününde ve tedavi süresince oral mukozit gelişimleri, ağrıları, ağrı kesici ilaç kullanma durumları, total parenteral nutrisyon gereksinimleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Lu ve arkadaşlarının<sup>(22)</sup> hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda oral kriyoterapi uygulama zamanlamasının mukozit gelişiminin engellenmesine etkisini araştırdıkları randomize kontrollü araştırmaya 37 hasta katılmıştır. 2 deney ve kontrol grubundan oluşturulmuş çalışmada, deney grubundakilere oral kriyoterapi uygulaması yapılmıştır. Deney 1. grubuna kriyoterapiye ilaçların uygulanmaya başlandığı andan sonlanana kadar devam edilmiştir. Deney 2. grubuna ise ilaç uygulamasının yarısında kriyoterapi uygulamasına başlanılmıştır. Her üç grup arasında mukozit insidansı, şiddeti ve süresi arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak en az kusma görülen bireyler deney 2 grubunda yer almışlardır.

## Diğer Uygulamalar

HKHN yapılan hastalarda oral mukozitlerin önlenmesi, tedavisine yönelik birçok yaklaşım bulunmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarından bazıları şu şekildedir.

Allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda günde 1 kez 50mg çiğneme şeklinde kullanılan miconazol (antifungal) tabletin, kemoterapi tedavisine bağlı mukozitleri azalttığı, mukozit oluşumunu önlediği, antibiyotik ve intravenöz antifungal kullanım süresini azalttığı, dışkı örneklerindeki kontaminasyonu azalttığı görülmüştür.<sup>(23)</sup>

Otolog ve allojenik kök hücre nakil hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmada, Camelia Sinensis (bir tür çay) yaprak ekstresinin günde 4 kez 20ml gargara olarak kullanılmasıyla oral mukozitlerin önemli derecede oluşumunun önlediği, şiddetinin azaldığı ve süresinin kıaldığı bulunmuştur.<sup>(24)</sup>

Polyvinylpyrrolidone-sodium sodium hyaluronate gel (Gelclair) kullanımının allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan ve oral mukoziti olan hastalarda (n=37) oral kavitede mikrobiyal kolonizasyona etkisini ve toleransını değerlendirmek amacıyla

yapılan bir çalışmada, Gelclair'in günde en az 3 kez kullanımının klorheksidin, benzymanine, salvia kullananlara göre oral kavitede mikrobiyal kolonizasyonu özellikle Enterococcus ve Candida kolonizasyonunu azalttığı, etki süresinin de daha uzun olduğu (mukozada olumlu etkisinin) saptanmıştır.<sup>(25)</sup> Bu uygulama klinik uygulama rehberlerinde de yer almamaktadır. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberine göre kemoterapi alan kanserli hastalarda, hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hematolojik malignanslı hastalarda mukozitin önlenmesi ve tedavisinde klorheksidin önerilmemektedir.<sup>(14,20)</sup>

Hodgson ve arkadaşlarının<sup>(26)</sup> kızılotesi fototerapinin HKHN uygulanan hastalarda oral mukozit ağrısının iyileştirilmesine etkisini araştırdığı çalışmada HKHN uygulanan 80 kişiye ulaşılmıştır. HKHN uygulanan, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi alan hastalara ağız dışından uygulanan kızıl ötesi fototerapinin belirgin şekilde hasta bildirimine dayalı ağrıyı azalttığı sonucuna varılmıştır.

Elad ve Thierer<sup>(27)</sup> hematolojik hastalarda topikal klorheksidin uygulamasının oral mukozit tedavisinin maliyet etkinliğini araştırdığı çalışmada, klorheksidin kullanımının HKHN uygulanan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır. Klorheksidin düşük fiyatı ve minimal yan etkileri dolayısıyla günlük olarak klorheksidinli gargara HKHN uygulanan hastalara önerilmiştir.

Bourdelin ve arkadaşları<sup>(28)</sup> HKHN uygulanan hastalarda oral mukozitleri önlemeye yönelik %1.4 klorheksidin solüsyonu (n=49) ve iyonik solüsyonu (n=42) uygulanmıştır. Yüzde 1.4 klorheksidin solüsyonunun oral mukozit gelişimini önlemede 2 kat daha etkili olduğu saptanmıştır.

Mutters ve arkadaşları<sup>(29)</sup> HKHN uygulanan hastalarda oral mukozitlerin önlenmesine yönelik randomize şekilde yaptıkları çalışmada, bir gruba polietilen glikol içeren gargara, bir gruba %0.1 klorheksidin gargara bir gruba da %0.1 oktenidindihidroklorür içeren gargara uygulanmıştır. Tüm gargaraların mukozitlerin önlenmesinde etkili olduğu saptanmıştır.

Hayashi ve arkadaşları<sup>(30)</sup> hematolojik hastalığı olan 36 katılımcıyla yaptıkları çalışmada, deney ve kontrol grubu oluşturmuşlardır. Deney grubunda (n=25) polaprezinc in sodium alginate süspansiyonu 0.5 gr 20 ml'de olacak şekilde hazırlanmış ve günde 4 kere 5 ml süspansiyondan alınıp 2dk. boyunca gargara yapıldıktan sonra yutulması istenmiştir. Bu uygulamaya transplantasyon sonrası da bir aya kadar devam ettirilmiştir. Kontrol grubundaki hastalara (n=11) ise Azulene solüsyonu %4 konsantrasyonunda hazırlanmıştır. Bu solüsyonu da yine aynı şekilde günde 4 kere ve transplantasyon sonrası bir ay kadar devam ettirmeleri istenmiştir. Yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi uygulanan HKHN hastalarında yapılan bu araştırmada, deney grubunda kontrol grubuna göre orta-şiddetli düzeyde oral mukozit gelişiminin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p<0.01). Aynı şekilde oral mukozite bağlı ağrının da daha az olması nedeniyle lokal

analjezik gereksiniminin de anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (p<0.025). Katılımcıların kserostomi (p=0.450) ve tat değişikliği (p=0.697) gibi yakınmalarının da daha az olduğu bulunmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldığı görülmektedir.

Palifermin, epitelyal proliferasyon ve mukozal kalınlaşmaya yardımcı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla epitelyal büyüme faktörlerinin mukozitin iyileşmesinde etkili rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Palifermin, immun sistemin yeniden yapılanmasını hızlandırır ve HKHN uygulanan hastalarda greft versus host hastalığı gelişimini inhibe eder. Allojenik HKHN uygulanan hastalarda oral mukoziti hafifletir. Şiddetli oral mukoziti önlemeye yönelik HKHN uygulanan hastalarda Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan ilk ajandır.<sup>(31)</sup>

Blijlevens ve arkadaşları<sup>(12)</sup> paliferminin etkisini yüksek doz Melphalan alan olog HKHN hastalarında oral mukozit şiddetini değerlendirmek üzere yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 277 hastayı dahil etmişlerdir. Plasebo (n=57), pre-yüksek doz melphalan (YDM) alan hasta (n=107) ve pre/post yüksek doz melphalan hasta (n=107) grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Bu üç grup arasında oral mukozit şiddeti, insidansı arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Oral mukozite bağlı opioid kullanımının pre/post YDM grubunda plasebo grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle kuvvetli opioid kullanımının pre YDM grubunda düşük olduğu saptanmıştır (p=0.04).

Goldberg ve arkadaşları<sup>(32)</sup> paliferminin etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 251 allojenik HKHN hastasına ulaşmışlardır. Bu kişilere standart pre ve post palifermin tedavisi (60mcq/kg/gün) uygulanmıştır. Palifermin uygulanan ve uygulanmayan gruplar kendi içlerinde ikiye ayrılmıştır. Bu gruplar total vücut ışınlanması (TVI) uygulanan ve kemoterapi alan hastalardan oluşturulmuştur. Bu gruplarda oral mukozit gelişimine bağlı hasta kontrollü analjeziye ve total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisine gereksinim duyma durumlarına bakılmıştır. Palifermin uygulanan TVI grubunda daha az hasta kontrollü analjeziye gereksinim duyulduğu, TPN tedavisi ve hastanede yatış süresinin de daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır.

Nguyen ve arkadaşları<sup>(33)</sup> allojenik HKHN uygulanan TVI ve etoposide alan toplam 129 kişiye ulaşılmıştır. Palifermin uygulanan gruba (n=99) ve kontrol grubuna (n=30) hasta alınmıştır. Palifermin uygulanan grubun %95'inde kontrol grubunun ise %100'ünde oral mukozit gelişimi gözlemlenmiştir. Grad 3 ve 4 oral mukozit palifermin grubunda %34 iken, kontrol grubunda %80 oranında görülmüştür. Palifermin kullananlarda ortalama mukozit süresi 13 gün iken, kontrol grubunda 18 güne kadar çıkmaktadır. Hasta kontrollü analjezi kullanımına gereksinim ise palifermin grubunda oldukça azdır. Bu çalışma sonucunda palifermin uygulamanın oral mukozit şiddetini, süresini ve analjezik kullanım gereksinimini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.



Jahangard-Rafsanjani ve arkadaşları<sup>(34)</sup> selenyumun oral mukoziti engellemeye yönelik çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada toplam 74 HKHN uygulanan hastaya ulaşımlardır. Selenyum 200 mcg günde 2 kere uygulanmış ve HKHN başlanılan günden transplantasyon sonrası 14. güne kadar izlem devam ettirilmiştir. Selenyum uygulanan (n=37) ve kontrol (n=37) grupları arasında oral mukozit insidansı arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken mukozit gelişen hastalarda mukozit şiddetinin selenyum grubunda daha az olduğu görülmüştür. Öyle ki selenyum grubunda grad 4 mukozit hiçbir hastada görülmemiştir. Çalışmanın sonucu olarak allojenik HKHN uygulanan hastalarda selenyum desteğinin oral mukozit şiddetini azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

## Sonuç

İncelenen literatürler ışığında HKHN uygulanan hastalara verilen profesyonel ağız bakımı gelişen oral mukozitlerin şiddetini ve süresini azaltmaktadır. DDLT şiddetli oral mukozitin gelişimini engellemekte ve oluşan mukozitin iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Yalnızca DDLT uygulamasına göre ise DDLT+kriyoterapi uygulaması oral mukozit gelişen hastalarda daha yararlı olduğu saptanmıştır. DDLT aynı zamanda ortalama ağrı skorunu, opioid analjeziklere olan gereksinimi ve planlanmamış tedaviye ara vermeleri de azaltmaktadır. Bu uygulamalar dışında Miconazol tablet, Camelia sinensis ve topikal klorheksidin kullanımı mukozit gelişimini azaltırken, oral selenyum takviyesi mukozit şiddetini, polaprezinc in sodium alginate ise mukozit şiddetini ve lokal analjezik gereksinimi azaltmaktadır. Keratinocyte Growth Factor-1 (KGF-1/palifermin) yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi alan otolog kök hücre nakil hastalarında oral mukozitleri önlemede kullanılabileceği MASCC/ISOO tarafından kanıt II düzeyinde tavsiye edilmektedir.<sup>(15)</sup> İncelenen çalışmalarda, Palifermin kullanan melphalan tedavili hastalarda tedaviye erken başlamak opioid kullanımını azaltmaktadır. Ayrıca palifermin TVI uygulanan hastalarda da daha az hasta kontrollü analjeziye ve total parenteral nutrisyona gereksinim duyulmasına yardımcı olmaktadır. Böylelikle hastanede yatış süresi de kısalmaktadır. MASCC/ISOO rehberine göre hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalarında total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın bu rehber tarafından da önerilen temel ağız bakımı, kriyoterapi ve DDLT'si oral mukozitler üzerinde etkilidir. Yine MASCC/ISOO granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) içeren ağız gargaralarının allojenik ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan, yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozitleri önlemede kullanılmaması gerektiğini kanıt II düzeyinde tavsiye etmektedir.<sup>(14)</sup> Oral mukoziti önleme ve tedavisine ilişkin kullanılacak yöntemlere dair rehberlerin geliştirilmesi ve kullanılan ajanların daha büyük örneklem üzerinde etkinliğini gösteren araştırmaların yapılması önerilmektedir.<sup>(20)</sup>

İncelenen literatürler ışığında HKHN uygulanan hastalara profesyonel ağız bakımı, GM-CSF içeren ağız gargaraları, micozanel tab., Camelia sinensis, topikal klorheksidin, oral selenyum takviyesi, polaprezinc in sodium alginate ve DDLT'nin kriyoterapi ile birlikte kullanımı önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A position paper from the joint task force of the multinational association of supportive care in cancer/international society of oral oncology (MASCC/ISOO) and the european society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223-36. doi: 10.1007/s00520-014-2378-x.
2. 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. doi:10.1002/cncr.20163.
3. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: A guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004;21:281-87. doi: 10.1177/1043454204265840.
4. Can G. Onkoloji Hemşireleri Derneği Uygulama Rehberleri Komisyonu Mukozit Cep Rehberi. 1. Baskı. İstanbul: Onkoloji Hemşireliği Derneği Yayını; 2009.
5. Yılmaz MÇ. Mukozit yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2007;4:241-6. Available from: [http://uhod.org/pdf/PDF\\_303.pdf](http://uhod.org/pdf/PDF_303.pdf)
6. 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. doi: 10.1002/cncr.20162.
7. Tinoco-Araujo JE, Orti-Raduan ES, Santos D, et al. Oral health-related quality of life before haematopoietic stem cell transplant. *Clin Oral Investig*. 2015;19(9):2345-9. doi: 10.1007/s00784-015-1464-x.
8. Patussi C, Sassi LM, Munhoz EC, Zaninotti RT, Schussel JL. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. *Braz Oral Res*. 2014;28(1):1-7. doi:10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0050.
9. Fall-Dickson JM, Mock V, Berk RA, Grimm PM, Davidson N, Gaston-Johansson F. Stomatitis-related pain in women with breast cancer undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer Nurs*. 2008;31(6):452-61. doi: 10.1097/01.NCC.0000339244.58914.4a.
10. Barracha RH, Souza MP, Silvaa DP, Lopez PS, Montovani JC. Oral changes in individuals undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(2):141-7. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.04.004.
11. Raida L, Rusinakova Z, Faber E, et al. Comparison of reduced conditionings combining fludarabine with melphalan or 3-day busulfan in patients allografted for myeloid neoplasms. *International Journal of Hematology*. 2014;100(6):582-91. doi: 10.1007/s12185-014-1684-x.
12. Blijlevens N, de Chateau M, Krivan G, et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48:966-71. doi: 10.1038/bmt.2012.257.
13. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-31. doi: 10.1002/cncr.22484.
14. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592.
15. Santos PS, Coracin FL, Barros JC, Dulley FL, Nunes FD, Magalhães MG. Impact of oral care prior to hsc on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant*. 2011;25(2):325-8. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01283.x.
16. Bosden Braber J, Potting CM, Bronkhorst EM, Huysmans MC, Blijlevens NM. Oral complaints and dental care of hematopoietic stem cell transplant patients: A qualitative survey of patients and their dentists. *Support Care Cancer*. 2015;23:13-9. doi: 10.1007/s00520-014-2297-x.

17. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015;30:117-26. doi: 10.1007/s10103-014-1624-2.
18. De Paula Eduardo F, Bezinelli LM, Da Graça Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlag N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: A prospective clinical study. *Hematol Oncol.* 2014;5:1-12. doi: 10.1002/hon.2133.
19. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *PLus One.* 2014;9(9):1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0107418.
20. Çıtlak K, Kapucu S. Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: Kanıt dayalı uygulamalar. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.* 2015;2(1):70-7. Available from: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/hunhemsire/article/view/5000154797>.
21. Svanberg A, Öhrn K, Birgegard G. Caphosol mouthwash gives no additional protection against oral mucositis compared to cryotherapy alone in stem cell transplantation. A pilot study. *European Journal of Oncology Nursing.* 2015;19(1):50-3. doi: 10.1016/j.ejon.2014.07.011.
22. Lu Y, Zhu X, Depei W. Oral cryotherapy for the prevention of mucositis following myeloablative conditioning and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;122(21):5466. doi: 10.1038/sj.bmt.1705590.
23. Orvain C, Moles-Moreau MP, François S, et al. Miconazole mucoadhesive buccal tablet in high-dose therapy with autologous stem cell transplantation (HDT/ASCT)-induced mucositis. *Support Care Cancer.* 2015;23:359-64. doi: 10.1007/s00520-014-2365-2.
24. Carulli G, Rocco M, Panichi A, et al. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: A prospective, randomized study with a mouthwash containing camelia sinensis leaf extract. *Hematology Reports.* 2013;5(1):21-5. doi: 10.4081/hr.2013.e6.
25. Vokurka S, Skardova J, Hruskova R, et al. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. *Med Sci Monit.* 2011;17(10):572-6. doi: 10.12659/MSM.881983.
26. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, et al. Amelioration of oral mucositis pain by nasa near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:1405-15. doi: 10.1007/s00520-011-1223-8.
27. Elad S, Thierer T. Cost-effective analysis of topical chlorhexidine in hematologic patients at risk for oral mucositis. *Clin Oral Invest.* 2015;19(8):1843-50. doi: 10.1007/s00784-015-1438-z.
28. Bourdelin M, Daguindau E, Larosa F, et al. Mucositis after allogeneic stem cell transplantation: risk factors, clinical consequences and prophylaxis. *Pathol Biol (Paris).* 2015;63(2):106-10. doi: 10.1016/j.patbio.2014.11.001.
29. Mutters NT, Neubert TR, Nieth R, Mutters R. The role of octenidol, glandomed and chlorhexidine mouthwash in the prevention of mucositis and in the reduction of the oropharyngeal flora: A double-blind randomized controlled trial. *GMS Hyg Infect Control.* 2015;10:1-7. doi: 10.3205/dgkh000248.
30. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, et al. Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Research.* 2014;34(12):7271-8. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/0a6c/b31f44492eccc25f475548c1248295c4a843.pdf>
31. Vadhan-Raj S, Goldberg DJ, 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. doi: 10.1111/jcmm.12169.
32. Goldberg JD, Zheng J, Castro-Malaspina H, et al. Palifermin is efficacious in recipients of tbi-based but not chemotherapy-based allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(1):99-104. doi: 10.1038/bmt.2012.115.
33. Nguyen DT, Shayani S, Palmer J, et al. Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-institution retrospective evaluation. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3141-7. doi: 10.1007/s00520-015-2688-7.
34. Jahangard-Rafsanjani Z, Gholami K, Hadjibabaie M, et al. The efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT: A randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation.* 2013;48:832-6. doi: 10.1038/bmt.2012.250.