

Derleme makale

Review article

Kemoterapi Alan Pediatrik Onkoloji Hastalarında Oral Mukozit Yönetimi: Kanıt Temelli Uygulamaların Değerlendirilmesi



Gizem ÇAKIR¹, Naime ALTAY², Ebru KILIÇARSLAN TÖRÜNER³

ÖZ

Oral mukozit, pediatrik popülasyonda kanser tedavileriyle ilişkili en yaygın görülen yan etkilerden biridir. Oral mukozanın eritamöz ve ağrılı ülseratif lezyonlarıyla seyretmektedir. Kanser tedavilerinde farmakolojik ve integratif tedavi yönetimlerine karşın mukozit görülme sıklığı fazladır. Oral mukozitin önlenmesinde/tedavisinde kullanılan farklı metodlar ve terapötik ajanlar bulunmaktadır. Bunlar; temel ağız bakım protokolü, antimikrobiaj ajanlar, kriyoterapi, antiseptik ajanlar, antibiyotikler, vitaminler, sitokinezler, immun regülatörler ve bitkisel yöntemlerdir. Temel ağız bakım protokollerinde medikal olmayan gargaralar önerilmektedir. Klorheksidin, normal salin, sodyum bikarbonat ve benzidamin içeren gargaraların oral mukozitin önlenmesine ilişkin kesin kanıtları yoktur. E vitamini, oral mukozit şiddetini azaltmada etkili bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Kriyoterapi, kemoterapi alan ve koopere çocuklarda mukozit derecesine göre tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir. Klorheksidin, lazer terapinin ve glutaminin çocuklarda kullanımıyla ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır ve pediatrik onkoloji hastalarında kullanımına yönelik sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarında etkinliği gösterilene kadar kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Bu derlemenin amacı, kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde önerilen ve önerilmeyen metodların ve ajanların incelenmesidir.

Anahtar kelimeler: Kanıt temelli uygulamalar, kemoterapi, oral mukozit yönetimi, pediatri, pediatri hemşireliği

ABSTRACT

Management of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients Receiving Chemotherapy: Evaluation of Evidence-Based Practices

Oral mucositis, which refers to erythematous and painful ulcerative lesions of the oral mucosa, is one of the most common adverse events associated with cancer therapies in the pediatric population. Although the pharmacologic and supportive therapy management of cancer treatment has advanced, the mucositis frequency is still increasing. Different methods and therapeutic agents are used in the prevention and treatment of oral mucositis, including basic oral care protocol, antimicrobial agents, cryotherapy, antiseptic agents, antibiotics, vitamins, cytokines, immune regulators, and herbal methods. Non-medical mouthwashes are recommended in basic oral care protocols. There is no conclusive evidence that mouthwashes contain chlorhexidine, normal saline, sodium bicarbonate, and benzydamine to prevent oral mucositis. Vitamin E can be an effective treatment method in reducing the severity of oral mucositis. Cryotherapy is a preferable treatment method according to the degree of mucositis in cooperative children receiving chemotherapy. There are different results in the literature regarding using chlorhexidine, laser therapy, and glutamine in children. It is recommended to avoid its use until its efficacy is demonstrated in systematic reviews and meta-analysis studies for its use in pediatric oncology patients. This review aims to evaluate the recommended and not recommended agents and practices in the prevention and treatment of oral mucositis in pediatric oncological patients receiving chemotherapy.

Keywords: Chemotherapy, evidence-based practice, management of oral mucositis, pediatric, pediatric nursing

¹Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye, E-mail: gizemcakir@gazi.edu.tr, Tel:+90 312 216 2655, ORCID: 0000-0002-8308-5817

²Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye, E-mail: naimealtay@gazi.edu.tr, Tel: +90 312 216 2655, ORCID: 0000-0003-1524-3390

³Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye, E-mail: ebrutoruner@gazi.edu.tr, Tel: +90 312 216 2654, ORCID: 0000-0002-3358-7616

Geliş Tarihi: 13 Ağustos 2021, Kabul Tarihi: 21 Şubat 2022

*Bu çalışma, 6-7 Şubat 2017 tarihlerinde İstanbul'da gerçekleştirilen I. Uluslararası IV. Ulusal Onkoloji Hemşireliği Konsensüs Toplantısı'nda poster bildiri olarak sunulmuştur.

Atıf/Citation: Çakır G, Altay N, Kılıçarslan Törüner E. Kemoterapi Alan Pediatrik Onkoloji Hastalarında Oral Mukozit Yönetimi: Kanıt Temelli Uygulamaların Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2022;9(2):225-232. DOI: 10.31125/hunhemsire.1167350

GİRİŞ

Kanser tedavilerinde (kemoterapi, radyoterapi ya da hematopoetik kök hücre transplantasyonu-HSCT) farmakolojik ve integratif tedavi yönetimlerine karşın mukozit görülme sıklığı fazladır¹. Oral mukozit (OM), pediatrik popülasyonda kanser tedavileriyle ilişkili en yaygın görülen yan etkilerden biridir. Oral mukozanın eritamöz ve ağrılı ülseratif lezyonlarıyla seyretmektedir^{2,3}. Mukozit, inflamasyon, hücresel apoptozis, sitokinezler, sitotoksik tedaviler ve oral kavitede yer alan mikroorganizmalar gibi pek çok farklı faktörü içeren karmaşık bir mekanizmaya sahiptir^{4,5}. Oral mukozitin kemoterapi, epidermal büyüme faktör inhibitörü, tiro sinekinaz inhibitörü ve baş-boyun radyoterapisi alanlardaki insidansı %40-100'dür. Bu oran, malignitenin tipine, kemoterapi türüne, kemoterapötik ilaç tipine, çocuğun yaşına, nötrofil sayısına, ağız bakımına ve beslenme durumuna bağlı olarak değişmektedir⁶. Bu derlemede, kemoterapide oral mukozitin fizyopatolojisi, çocuklarda oral mukozitin tanılanması ve değerlendirilmesi, çocuklarda oral mukozitin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan farklı metodlara ve terapötik ajanlara (ağız bakım protokolü, ağız gargaraları, anti-inflamatuar ajanlar, kriyoprotektif ajanlar, biyolojik yanıt düzenleyiciler, doğal ürünler ve fiziksel terapiler) yer verilmiştir.

Amaç

Bu derlemenin amacı, kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde önerilen ve önerilmeyen metodları ve ajanları incelemektir.

Kemoterapide Oral Mukozitin Fizyopatolojisi

Kemoterapötik ajanlar, oral mukozaya ve gastrointestinal alandaki sağlıklı dokuların hızlı bir şekilde bölünmesine neden olmaktadır. Epitelial lezyonlar görülmeden önce submukozal bileşenlerde hasar meydana gelmektedir. Özellikle, fibroblastların apoptozisi ve vasküler endotelial hücre hasarı epitelial lezyonlardan önce görülmektedir³. Bunun başlıca nedeni, keratinosit büyüme faktörü gibi epitelial büyüme faktörlerinin salgılanmasındaki kayıptan kaynaklanan endotel hücre hasarıdır. Ülserasyona neden olan diğer önemli faktörler arasında, mukozal düzeyde inflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin erken salınımı bulunmaktadır^{7,8}.

Oral mukozit ciddi ağrılara neden olmaktadır. Ağrı nedeniyle çocuk yeme ve içmede güçlük yaşayabilmektedir. Ayrıca opioid alımı artılabilmekte, hospitalizasyon ile nazogastrik ya da intravenöz beslenme gereksinimi olabilmektedir. Tüm bu etkiler çocuğun yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkilemektedir⁹. Görülen komplikasyonlar kanser tedavisinde kesintiye ya da değişikliğe neden olabilmekte ya da sağ kalım ihtimalini düşürebilmektedir. Ayrıca immün sistemi baskılanmış çocuklarda sepsis yüzünden ölüm riski bulunmaktadır. Oral mukozit oluşumundan sonra tedavi ücretleri, sağlık bakım sistemine maliyeti arttırmaktadır¹⁰.

Çocuklarda Oral Mukozitin Tanılanması ve Değerlendirilmesi

Oral mukozanın kemoterapi sürecinde düzenli olarak değerlendirilmesi OM önleme ve tedavi etkinliği için gereklidir⁹. Oral mukozit değerlendirmesini yapmak için pek çok değerlendirme ölçeği bulunmaktadır¹¹. Ancak kullanımı tercih edilen ölçek, hasta popülasyonuna uygun ve geçerlik-güvenilirliği kanıtlanmış olmalıdır [Grade A]¹². Çocuklarda OM değerlendirilmesinde kullanımı tercih edilen ölçeklerin seçiminde dikkat edilmelidir. Özellikle erken çocukluk döneminde kooperasyon eksikliği nedeniyle değerlendirmek daha zor olabilmektedir². Oral mukozitin pediatrik değerlendirmelerinde kullanımının uygun olduğu kabul edilen ölçek; Uluslararası Çocuklarda Mukozit Değerlendirme Ölçeği'dir (Childrens' International Mucositis Evaluation Scale) [CHIMES]. Bu ölçek, çocuklara uygun psikometrik özelliktedir ve 4 alt boyutu vardır. Bunlar; ağız içi ya da boğazda ağrı, fonksiyon (yutma-yeme-içme), analjezik ihtiyacı (herhangi bir ağrı ve/veya ağız, boğaz ağrısı nedeniyle) ve oral mukozanın görünümüdür. Ağrı ve fonksiyonların derecelendirmesi 0 ile 5 puan arasında yapılırken, diğer sorular evet ya da hayır şeklinde cevaplanmaktadır¹³. Yavuz ve ark. (2011) tarafından Türkçe formunun geçerlilik güvenilirliği yapılan ölçeğin, çocuk hematoloji/onkoloji kliniklerinde sağlık profesyonelleri tarafından kullanımına uygun bir araç olduğu belirtilmektedir¹⁴.

Çocuklarda Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi

Oral mukozitin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan farklı metodlar ve terapötik ajanlar bulunmaktadır¹⁵. Bunlar; temel ağız bakım protokolü (diş temizliği, ağız çalkalama solüsyonlarının kullanımı, kanser tedavisinden önce ve süresince yapılan dental ziyaretler), antimikrobiyal ajanlar¹⁶, kriyoterapi¹⁷, antiseptik ajanlar, antibiyotikler, vitaminler, sitokinezler¹⁸, immün regülatörler ve bitkisel ilaçlardır^{15,19}.

Ağız Bakım Protokolü

Ağız bakım protokolü, pediatrik onkoloji hastalarında iyi bir ağız hijyeni için, kurum tarafından oluşturulmuş ve standardize edilmiş, oral mukozit gelişimini önlemeyi hedefleyen bir yaklaşımdır⁷. Temel ağız bakımı, diş temizliğinin yapıldığı bakım uygulamalarını kapsamaktadır. Temel ağız bakımının amacı, oral mikrobiyal floranın etkisini azaltmak ve sağlıklı oral mukozayı korumaktır². Pediatrik onkoloji hastalarında, temel ağız bakımında medikal içerikli olmayan ağız gargaralarının (normal salin, karbonatlı solüsyonlar; 4-6 kez/gün) kullanımı önerilmektedir [Kanıt düzeyi [Level of Evidence]-LoE, III] (Tablo 1)^{2,20}. Amerika'da klorheksidin (CHX) gargarasına, temel ağız bakım protokolünde yer verilmektedir¹¹. Bebek ve küçük çocuklarda gargara uygun bir yöntem olmayacağı için bunun yerine ağız gargarası emdirilmiş pamuklu çubuklar kullanılmaktadır². Ağız gargaralarını seçerken alkolsüz olmasına dikkat edilmelidir. Çocuğun lökosit ve trombosit değerleri önerilen sınırlar içindeyse iyi klinik uygulama için yumuşak kıllı diş fırçaları önerilmektedir [LoE, I]²⁰.

Ağız Gargaraları

Bu bölümde normal salin, sodyum bikarbonat, CHX ve benzidamin gargaraları açıklanmaktadır.

Normal Salin (Sodyum Klor)

Normal salin çocuklarda ağız bakım hijyeninin sağlanmasında kullanılabilir, yan etkisi olmayan bir üründür. Ancak normal salinin tek başına kullanıldığı ya da diğer ajanlarla kombinasyonunda oral mukozit yönetimindeki faydası açıkça kanıtlanamamıştır²¹. Oral mukozitin önlenmesi ya da tedavisindeki kanıtları yetersizdir. Etkisiyle ilgili karmaşıklıklar vardır. Bu yüzden kemoterapi alan çocuklarda oral mukozitin önlenmesi ya da tedavisinde kanıt düzeyi zayıftır [LoE III] (Tablo 1)⁸.

Sodyum Bikarbonat

Sodyum bikarbonat gargalarının bilinen bir yan etkisi yoktur. Kemoterapi alan çocuklarda ağız bakım hijyenini sağlanmasında kullanılabilir⁶. Hoş olmayan bir tadı vardır. Bazı çocuklar tolere edemeyebilir. Bu yüzden kullanışlı bir ürün olmayabilir. Oral mukozitin yönetimindeki faydası kanıtlanamamıştır, kanıt düzeyiyle ilgili görüş farklılıkları bulunmaktadır²¹. Eldeki verilerin yetersiz olması nedeniyle, kanser tedavisi alan çocuklarda oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kanıt düzeyi zayıftır [LoE III] (Tablo 1)⁸.

Klorheksidin Glukonat

Klorheksidin glukonat gargara, gram pozitif ve gram negatif organizmalara, anaerob, fakültatif anaerob ve mayalara karşı etkili bir antiseptik ajandır¹¹. Klorheksidin ağız gargarasının %0.12 ve %0.2 yoğunluktaki formlarının OM'nin önlenmesinde kanser tedavisi gören çocuklardaki kullanımını değerlendirmiştir⁶. Bazı ağız bakım protokollerinde yer almaktadır¹¹. Klorheksidin, gastrointestinal mukoz membrandan minimal düzeyde emilmektedir. On dört günden uzun süreli kullanımlarında şu an için bilinen bir sistemik yan etkisi bulunmamaktadır⁶. Dişlerde renklenme ve geçici tat değişikliği yan etkilerinden dolayı çocuklarda kullanımı sınırlıdır¹⁶.

Konuk-Şener ve ark. (2019), CHX, E vitamini ve balın pediatrik popülasyonda OM yönetimindeki etkisini araştırmışlardır. Klorheksidin uygulanan grupta OM derecesi, E vitamini ve bal uygulanan gruba göre yüksek bulunmuştur (p<0.05). E vitamini uygulanan grupta ise bal uygulanan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucuna göre, OM yönetiminde E vitamini en etkili ajan, sonra bal ve en az etkili ajan ise CHX'tir²². Klorheksidin oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanımıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır^{7,23}. Görüş farklılıkları ve yetersiz kanıtlar nedeniyle klinik uygulama rehberlerinde kullanımı önerilmemektedir⁸. Dişlerde ve oral mukozada meydana getirdiği renklenmelerden ve tat değişikliği yan etkilerinden dolayı OM'nin önlenmesinde kullanılmamalıdır [LoE 1]. Oral mukozitin önlenmesinde ve tedavisinde kullanımını destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır (Tablo 1)²³. Ancak, oral mikrobiyal flora ve plak üzerindeki etkileri sayesinde oral mukozanın hasarını azaltabileceğinden çocuklarda tercih edilebilmektedir²⁴.

Benzidamin

Benzidamin hidroklorid, non-steroidal anti-inflamatuar bir ajandır. Benzidamin, OM'nin önlenmesinde ve tedavisinde

anti-mikrobiyal, anti-fungal ve analjezik etkileri nedeniyle tercih edilebilmektedir^{7,11}. Altı yaşından büyük çocuklar, benzidamini tolere edebileceğinden daha küçük yaşlarda kullanımı uygun değildir²⁵.

Miller ve ark. (2012), kemoterapi alan ve OM gelişen çocuklarda benzidamin ve klorheksidin etkilerini karşılaştırmışlardır. Karşılaştırma sonucuna göre CHX, benzidamine göre ciddi OM'yi önleme ve mukozitle ilişkili ağrıyı azaltmada daha etkili bulunmuştur (p<0.05)¹¹. Bazı çalışmalarda %0.15 benzidaminin, %0.2 klorheksidine göre ciddi OM'yi önlemede daha az etkili olduğu belirtilmektedir^{6,25}. Kanserde Çok Uluslu Destekleyici Bakım Birliği'nin (Multinational Association of Supportive Care in Cancer- MASCC) ve Uluslararası Oral Onkoloji Topluluğu'nun (International Society of Oral Oncology- ISOO), pediatrik popülasyon için hazırladığı güncel rehberde, benzidaminin CHX'e üstünlüğünü gösteren kesin bir açıklama bulunmadığı belirtilmektedir²⁶. Benzidamin gargaranın, radyoterapi alan kanser hastalarında OM önlenmesine ilişkin yüksek kanıtları bulunmaktadır [LoE 1] (Tablo 1)²⁵. Benzidaminin kemoterapi alan çocuklardaki OM önlenmesinde kullanılmasına ilişkin kanıtlar yeterli değildir⁶.

Kriyoprotektif Ajanlar

Kriyoprotektif ajanlar, gastrointestinal sistemde mukus üretimi ve kan akışını stimüle etmektedir. Bu bölümde kriyoprotektif ajanlardan E vitamini ve glutamin açıklanmaktadır.

E Vitamini

E vitamini, kriyoprotektif ve anti-inflamatuar özellikleri olan antioksidandır²⁷. E vitamini, genellikle iyi bir şekilde tolere edilmektedir. Ancak çok düşük alerjik etkisi olabilmektedir. E vitamini serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini sınırlandırabilmektedir. Hücre membranını koruyarak mukozit ciddiyetini azaltmaktadır²⁸. Kemoterapi ve radyoterapi alan çocukların oral mukozit yönetiminde vitamin supplantleri kullanılabilir. Vitaminler, tablet, kapsül ya da pastil formda bulunmaktadır. Farklı formlar değişik düzeyde fayda göstermektedir⁷. Khurana ve ark. (2013), E vitamini ve piknogenolu (çam kabuğu ekstresi) kontrol grubuyla (CHX) karşılaştırmışlardır. İyileşme, E vitamini ve piknogenol uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. E vitamini ve piknogenol arasında iyileşme bakımından bir fark bulunmamıştır. Ancak ciddi OM tedavisinde piknogenol etkili sonuç vermemiştir¹⁵.

Kemoterapi, radyoterapi ya da HSCT tedavisi alan çocukların oral mukozit derecesini azaltmada topikal E vitamini uygulanmasının istatistiksel olarak önemli düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir (p <0.001). Oral mukozit yönetiminde topikal E vitamini uygulaması, sistemik E vitamini uygulamasından daha etkilidir²⁹. E vitamini oral mukozit derecesini azaltmada etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilebilmektedir [Grade B] (Tablo 1)³⁰.

Glutamin

Glutamin, plazmadaki en çok bulunan aminoasittir ve hücre proliferasyonunu arttırmada kullanılan bir üründür³¹.

Glutamin, gastrointestinal hücrelerin büyüme, fonksiyon ve yenilenmesini düzenlemektedir¹¹. Glutamin, sıklıkla hücrelerin hızlı bir şekilde bölünmesini sağlamada kullanılmaktadır. Kanser tanılı çocuklarda glutamin eksikliği gelişebilir ve bu durumdan komşu dokuların fonksiyonları olumsuz bir şekilde etkilenebilmektedir²⁹. Glutamin tatlı bir ürün olduğu için klinik uygulamada çocuklarda kullanımı kolay olabilmektedir.

Chang ve ark. (2017) çalışmasında, intravenöz glutamin uygulamasının OM insidansını düşürdüğü, ciddi OM görülmediği ve hiçbir yan etkisinin olmadığı belirtilmiştir¹⁸. MASCC/ISOO'nun güncel rehberinde, HSCT alan çocuklarda, OM gelişimini önlemede parenteral glutaminin etkisinin görülmediği, ancak oral glutaminin ciddi oral mukoziti ve mukozitle ilişkili ağrıyı azaltmada etkili olabileceği belirtilmiştir. Glutaminin çocuklarda kullanımına ilişkin farklı sonuçlar bulunmaktadır. Klinik uygulamaya ilişkin kesin sonuçlara ulaşabilmek için pediatrik popülasyonda nitelikli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Tablo 1)²⁶.

Biyolojik Yanıt Düzenleyiciler

Palifermin ve granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) biyolojik yanıt düzenleyicilerdendir. Ancak GM-CSF'in pediatrik popülasyonda faydalarına ilişkin yeterli kanıtlar olmadığı için OM yönetiminde kullanılabilecek ajan palifermindir⁸. Bu nedenle, bu bölümde palifermin açıklanmaktadır.

Palifermin

Palifermin, Escherichia Coli'den rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen keratinosit büyüme faktörünün bir formu olan insan kesik rekombinantıdır⁷. Palifermin, gastrointestinal sistem boyunca epitel hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü uyararak mukoziti önler³⁰. Gholizadeh ve ark. (2016), palifermin ve CHX'in OM yönetimindeki etkisini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya göre palifermin kemoterapiyle ilişkili mukozitin ciddiyetini ve insidansını azaltmada CHX'ten daha etkilidir¹⁶. Palifermin pediatrik onkoloji hastalarında OM'nin azaltılmasında etkili bulunmaktadır³². Ancak, sadece HSCT tedavisi alan çocuklarda kullanımı önerilmektedir (Tablo 1)¹¹.

Doğal Ürünler

Bal, propolis özü ve balmumu gibi arı ürünleri kemoterapi alan onkoloji hastalarında oral mukozit yönetiminde kullanılmaktadır. Bu bölümde, bal uygulaması açıklanmaktadır.

Bal

Arı ürünlerinden bal, geniş spektrumlu biyolojik özellikler sunar. Yara iyileşmesinde etkilidir ve anti-mikrobiyal özelliği bulunur³³. *Manuka balı dışındaki* bal ürünlerinin anti-bakteriyel etkisi vardır. Balın etkisi bitkisel kaynaklıdır. Bal, yüksek şeker, düşük pH ve su bazlı bir yapıdadır. Hidrojen peroksit etkisi oluşturduğu düşünülmektedir³⁴. Balın tedavide kullanım maliyeti yüksek değildir ve yan etkisi az sıklıkla görülmektedir. Çocukların tolere edebileceği bir üründür².

Balın oral mukozit tedavisinde etkili olduğunu ve mukozit derecesini azalttığını gösteren çalışmalar

bulunmaktadır^{35,36}. Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda, balın ciddi OM'yi önlemede etkili olduğu ($p<0.05$) ve daha hızlı iyileştiği ($p<0.01$) belirtilmiştir^{33,36,37}. Al Jaouni ve ark. (2017), topikal bal uygulaması ile hastanede yatış süresi boyunca OM gelişme oranında ve OM ilişkili ağrı düzeyinde azalma olduğunu belirtmişlerdir¹. Kemoterapi alan çocuklarda OM'nin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabilmektedir^{2,38}. Ancak bu bilgiye ilişkin güçlü kanıtları gösteren veriler bulunmamaktadır³⁹. Eldeki kanıtlara göre; balın oral mukozit derecesini azaltmada kullanım önerisi zayıftır [*Grade B*] (Tablo 1)³⁰.

Fiziksel Terapiler

Bu bölümde OM yönetiminde fiziksel terapilerden lazer ve kriyoterapi açıklanmaktadır.

Lazer

Lazer terapisinin iyileştirme mekanizmasında birden çok faktör rol almaktadır. Bunlar; serbest oksijen radikallerini azaltmak, lokal büyüme faktörlerin salınımını arttırmak, fibroblastların proliferasyonunu ve mitokondrial ATP üretimini arttırmaktır³¹. Profilaktik düşük doz lazer terapisinin (LLLT) pediatrik ve genç onkoloji hasta popülasyonunda mukozit şiddetini azalttığı belirtilmektedir⁴. Terapötik LLLT'de mukozitle ilişkili oral ağrıyı rahatlattığı ifade edilmektedir^{28,40}. Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda faydalarının gösterilmesiyle birlikte, MASCC/ISOO tarafından LLLT, HSCT tedavisi alan yetişkin onkoloji hastalarında mukozitin önlenmesinde uygulanmasını önermektedir. Ancak pediatrik popülasyonda lazer terapisinin etkisini kanıtlayan veriler sınırlıdır (Tablo 1)⁴¹.

Kriyoterapi

Buz küpleri uygulaması, oral mukozada kemoterapötik ajanların etkisiyle oluşan hasarı azaltabilmektedir. Buz küpleri, oral mukozada vazokonstriksiyon meydana getirerek kan akışını yavaşlatmaktadır³¹. Kriyoterapi, ucuz ve profilaktik bir terapi yöntemidir⁴². Bu terapinin klinik uygulamalarda bir yeri olmasına karşın hastalarda rahatsız edici bir deneyime neden olabilmektedir. Walladbeği ve ark. (2018), uygulamada ağız içi sıcaklığı 20°C'ye düşürmenin klinik avantajı olabileceğini belirtmişlerdir⁴³. Mishra ve Nayak (2017), pediatrik hasta grubunda sade buz küpleri ve aromalı (bal ve fesleğen) buz küpleri uygulamalarını OM gelişimi bakımından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucuna göre, aromalı buz küplerini alan çocuklarda OM gelişimini önleme girişimleri daha etkili sonuçlar vermiştir ($p<0.001$)¹⁷.

Kriyoterapi, kemoterapi alan hastalarda OM insidansını ve derecesini azaltabilir [*LoE 1*]. Joanna Briggs Enstitüsü (JBI), OM'nin önlenmesi için kemoterapi tedavisi sırasında buz küpü uygulamasını 30 dakika süreyle önermektedir [*Grade B*]⁴². Kriyoterapi, kemoterapi alan ve koopere çocuklarda tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir. Pediatrik popülasyondaki kanıtların yetersiz olması nedeniyle güçlü bir öneride bulunmak eldeki verilerle mümkün değildir⁵.

Tablo 1. Pediatrik Onkolojide Oral Mukozit Yönetimindeki Metodlar ve Ajanlar

Kaynak	Ajanlar	Yönetimi	Kanıt düzeyi ve öneri derecesi	Tedavi türü
Al Jaouni ve ark., 2017	Ağız bakım protokolleri	Önleme	III	Kemoterapi/ Radyoterapi/HSCT
Sydor, 2019	Benzidamin	Önleme /Tedavi	I	Radyoterapi
Slade, 2019	Topikal E vitamini	Tedavi	Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Grade B	Kemoterapi/ Radyoterapi/HSCT
Miranda-Silva ve ark., 2020	Glutamin	Önleme	Pediatrik popülasyonda kanıt yok	HSCT
Miller ve ark., 2012	Palifermin	Önleme	Kanıt düzeyi belirtilmemiş	Sadece HSCT tedavisi alan hastalarda
Slade, 2019	Bal	Önleme /Tedavi	Yüksek düzey kanıt yok, Grade B	Kemoterapi
Lalla ve ark., 2014	Lazer	Önleme	Pediatrik popülasyonda kanıt yok, Grade B	HSCT
Sung ve ark., 2017	Kriyoterapi	Önleme	Pediatrik popülasyonda kanıt yok, Grade B	Kemoterapi
Hong ve ark., 2019	Normal salin	Önleme/Tedavi	III (Önerilmemektedir)	Kemoterapi
Hong ve ark., 2019	Sodyum bikarbonat	Önleme/Tedavi	III (Önerilmemektedir)	Kemoterapi
Marin, 2019a	Klorheksidin	Önleme/Tedavi	I (Önerilmemektedir)	Kemoterapi/ Radyoterapi/HSCT

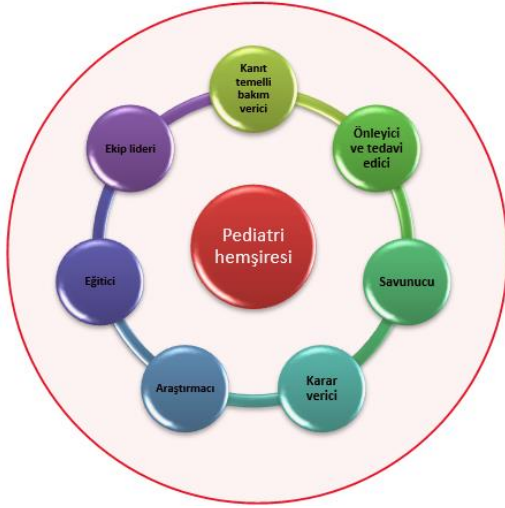
Grade, öneri düzeyini göstermektedir; I, II, III ise kanıt düzeyini göstermektedir⁴

Oral Mukozit Yönetiminde Pediatri Hemşiresinin Rolü ve Sorumlulukları

Oral mukozit yönetiminde karar verirken hemşirenin klinik deneyimleri çok değerlidir¹. Çocuğun yaşına, bireysel özelliklerine, sağlık durumuna ve tedavisine özgün önleme/tedavi yöntemine karar vermek yararlı olmaktadır. Oral mukozit önleme çalışmalarında temel hedef ağız sağlığını korumak ve enfeksiyon riskini azaltmaktır. Hemşire, OM gelişmesi durumunda uygun tedavi planıyla iyileşmeyi sağlamakta, ağrı ve beslenmeyle ilişkili komplikasyonları yönetmektedir⁴⁴. Pediatri hemşiresi, çocuğun ağız ve diş sağlığının yönetiminde NANDA taksonomi-II'ye göre "oral muköz membranda bozulma", "dentisyonda bozulma" ve "enfeksiyon riski" tanımlarını ele almaktadır⁴⁵. Oral mukozit yönetimi, Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması'nda, ağız sağlığını iyileştirme, kemoterapide ağız sağlığını koruyucu önlemleri alma, ağız sağlığını sürdürme ve enfeksiyon kontrolünü sağlama; Hemşirelik Sonuçları Sınıflaması'nda oral doku bütünlüğünün ve ağız sağlığının sürdürülmesi, enfeksiyon şiddeti, bağışıklık durumunun belirlenmesi olarak yer almaktadır⁴⁶. Pediatri hemşiresinin OM yönetimindeki rolleri, ebeveyn ve çocuğa eğitim vermek, semptom yönetiminde ekip liderliği yapmak, ebeveyn-çocuk-ekibe rehberlik etmek, çocuğa fiziksel ve psikososyal bakım vermek, etkili tedavi için araştırma yapmak, çocuğun bakım ve tedavi sürecinde savunuculuğunu yapmak ve uygun tedaviye karar vermektir. Hemşire, rol ve sorumluluklarını yerine getirirken ekiple iş birliği halinde olmanın öneminin

farkındadır (Şekil-1). Buna göre pediatri hemşiresinin sorumlulukları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Çocuk ve ebeveynlerin ağız sağlığı ve OM gelişimiyle ilgili bilgi düzeyini arttırmak
- Ağız sağlığı ve periyodik ağız-diş muayenesinin önemini tartışmak
- Oral kavite muayenesini yapmak ve kanama, ülserasyon, ağrı yönünden değerlendirmek ve tanılamak
- Çocuğa uygun OM değerlendirme ölçeğini kullanmak
- Çocuğun mevcut durumuna (trombosit ve nötrofil değerleri vb.) uygun ağız bakım planı geliştirmek
- Çocuğun durumuna göre ağız hijyen sıklığını belirlemek
- Oral doku hasarını arttıracak ürün ve besinleri (ticari ağız solüsyonları, alkol içeren ürünler, turunçgiller, baharatlı ve aşırı sıcak ya da soğuk yiyecekler) almasını önlemek
- Ajanların seçiminde güncel ve kanıt düzeyi yüksek önerileri takip etmek
- Çocuklarda kullanımı önerilen ya da önerilmeyen ajanları bilmek
- Oral mukozit ile ilişkili ağrı yönetimini sağlamak
- Oral mukozit ile ilişkili beslenme değişikliğini (yumuşak ya da sıvı besinler, enteral ve parenteral beslenmeye geçiş) yönetmek^{2,6,12,41,45-48}.



Şekil 1. Pediatri Hemşiresinin Oral Mukozit Yönetimindeki Rolü
(literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur.)

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, çocuğun aldığı kanser tedavisine göre OM yönetimine yönelik tedavi ve bakım yaklaşımları değişmektedir. Oral mukozit yönetimde kullanılan ürünlerin ve/veya yaklaşımların bazılarının kanıt düzeyi yüksek, bazılarının ise düşüktür. Pediatri hemşiresi OM yönetimde uygun rehberlerin (MASCC/ISOO Kanıtı Dayalı Uygulama Rehberleri) önerilerini ve ağız bakım protokollerini dikkate almalıdır. Pediatri hemşirelerinin, OM yönetimde kullanacağı yaklaşımlara karar verirken güncel gelişmeleri takip etmesi ve yapılan çalışmaların niteliğini ve sonuçlarını analiz-sentez edebilmeleri önerilmektedir. Pediatri hemşireleri çocuklara özgü standart bakım protokollerini geliştirebilmek için alana yönelik araştırma ve sürekli gelişimi benimsemelidir.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Katılımcı Onamı: Derleme makaledir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar katkıları:

Çalışma dizaynı: GÇ, ET, NA

Literatür araştırması: GÇ, NA, ET

Makale yazımı: GÇ, NA, ET

Conflict of Interest: Not reported.

Funding: None.

Exhibitor Consent: The study is a review.

Author contributions:

Study design: GC, ET, NA

Literature search: GC, NA, ET

Drafting manuscript: GC, NA, ET

KAYNAKLAR

1. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: Putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18(6):80-96.
2. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Al-Raddadi R, Al Muhayawi S. et al. Effects of honey on

oral mucositis among pediatric cancer patients undergoing chemo/radiotherapy treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:5861024.

3. Judit N, Agnes J, Ildiko M. Oral mucositis as the most common complication of children cancer therapy. *Review of the literature*. *AKJournals*. 2018;159(13):495-502.
4. El Bousaadani A, Eljahd L, Abada R, Rouadi S, Roubal M, Mahtar M. Prevention and treatment of mucositis in children with oral cancers: Practical recommendations. *Cancer Radiother*. 2016;20(3):226-30.
5. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(1):7-16.
6. 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;5(2):106-12.
7. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy, *J Clin Exp Dent*. 2016;8(2):201-9.
8. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-67.
9. Nemes J, Jenei Á, Márton I. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. *Review of the literature*. *Orv Hetil*. 2018;159(13):495-502.
10. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: Oral cryotherapy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12, Art No: CD011552:1-96.
11. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;7(4):340-50.
12. Fong E. Oral Mucositis: Assessment. *JBI Recommended Practice*. 2019:4.
13. Tomlinson D, Gibson F, Treister N, Baggott C, Judd P, Hendershot E, et al. Refinement of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES): child and parent perspectives on understandability, content validity and acceptability. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14(1):29-41.
14. Yavuz B, Bal-Yılmaz H, Karaman N. Kanserli çocuklarda uluslararası çocuk mukozit değerlendirme ölçeği

- Türkçe formunun geçerlilik güvenilirlik çalışması. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2011;26(4):157-62.
15. 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.
 16. Gholizadeh N, Mehdipoo 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 (Shiraz)*. 2016;17(4):343-7.
 17. Mishra L, Nayak G. Effect of flavoured ice chips in reduction of oral mucositis among children receiving chemotherapy. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2017;43(107):25-8.
 18. 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):751-65.
 19. 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.
 20. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(6):78-84.
 21. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3165-77.
 22. Konuk Sener D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The effect of oral care with chlorhexidine, vitamin e and honey on mucositis in pediatric intensive care patients: A randomized controlled trial. *J Pediatr Nurs*. 2019;45: 95-101.
 23. Marin T. Oral mucositis: Chlorhexidine mouthwash. *JB I Evidence Summary*. 2019a:2.
 24. Nashwan AJ. Use of chlorhexidine mouthwash in children receiving chemotherapy: A review of literature. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28(5):295-9.
 25. Sydor A. Oral mucositis prevention: Benzydamine. *JB I Recommendation Practice*. 2019:3.
 26. Miranda-Silva W, Gomes-Silva W, Zadik Y, Yarom N, Al-Azri AR, Hong CHL, Ariyawardana A, Saunders DP, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in paediatric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021;29(7):3539-62.
 27. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27:3997-4010.
 28. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7-17.
 29. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, Kumari CS, Lakshmi MA, Palat G, et al. Role of vitamin E and vitamin A in oral mucositis induced by cancer chemo/radiotherapy- a meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):6-9.
 30. Slade S. Oral mucositis: Treatment. *JB I Evidence Summary*. 2019:2.
 31. Padmini C, Bai KY. Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient. *ISRN Hematology*. 2014;ID 895721:1-11.
 32. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehtar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(3):e27403.
 33. Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saied 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. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(3):285-92.
 34. Bucekova M, Jardekova L, Juricova V, Bugarova V, Di Marco G, Gismondi A, et al. Antibacterial activity of different blossom honeys: New findings. *Molecules*. 2019;24(8):1573-93.
 35. Elsass FT. A sweet solution: The use of medical-grade honey on oral mucositis in the pediatric oncology patient. *Wounds*. 2017;29(12):115-7.
 36. Kobya-Bulut H, Guducu-Tufekci F. Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. *Complement Ther Med*. 2016;29:132-40.
 37. Singh R, Sharma S, Kaur S, Medhi B, Trehan A, Bijarania SK. Effectiveness of topical application of honey on oral mucosa of children for the management of oral mucositis associated with chemotherapy. *Indian J Pediatr*. 2019;86(3):224-8.
 38. Munstedt K, Männle H. Using bee products for the prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer treatment. *Molecules*. 2019;24(17):3023.
 39. Friend A, Rubagumya F, Cartledge P. Global health journal club: Is honey effective as a treatment for chemotherapy-induced mucositis in paediatric oncology patients? *J Trop Pediatr*. 2018;64:162-8.
 40. 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.
41. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM. MASCC=ISOO Clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;15:1453-61.
 42. Marin T. Oral mucositis: Cryotherapy. *JBIC Evidence Summary.* 2019b:1-2.
 43. Walladbegi J, Smith SA, Grayson AK, Murdoch C, Jontell M, Colley HE. Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents: an in vitro study. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(5):477-83.
 44. Esper P. Identifying strategies to optimize care with oral cancer therapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2013;17(6):629-36.
 45. Carpenito-Moyet, L.J. *Hemşirelik Tanıları El Kitabı* F. Erdemir, çev. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2012. ISBN: 978-975-420-885-6.
 46. Bulechek GM, Butcher HK, Dochterman JM, Wagner C. *Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması (NIC)*. 6. Baskı. F. Erdemir, S. Kav, A. Akman-Yılmaz, editörler. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri; 2017.
 47. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol.* 2013;49(2):102-7.
 48. Çıtlak K, Kapucu, S. Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: kanıta dayalı uygulamalar. *HUHEMFAD.* 2015;2(1):70-7.