Kanser Tedavisine Bağlı Gelişen Oral Mukozit Yönetiminde Kanıt Temelli Tamamlayıcı Tedaviler

Complementary Therapies in the Management of Induced Oral Mucositis during Cancer Treatment

NUR İZGÜ*

Geliş Tarihi: 14.06.2016, Kabul Tarihi: 28.03.2017

ÖZ

Kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit; ağrı, beslenmede yetersizlik, kilo kaybı ve tedavinin ertelenmesi gibi birçok soruna yol açan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur. Mevcut ağız bakımı yaklaşımlarına rağmen bu sorun güncelliğini korumakta ve yeni yöntemlerin etkinliği araştırılmaktadır. Etkinliği araştırılan uygulamalar arasında tamamlayıcı tedaviler, sağlık profesyonellerinin oral mukozit yönetimine ilişkin kanıt oluşturmak amacıyla sıklıkla araştırma yaptığı alanlardan biri haline gelmiştir. Kriyoterapi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi, bitkisel yaklaşımlar ve besin destekleri, apiterapi, esansiyel yağlar ve bilişsel davranışçı yaklaşımlar oral mukozit yönetiminde etkinliği araştırılan tamamlayıcı tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır. Bu derlemede kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde etkinliği araştırılmış tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarına ilişkin araştırma örnekleri sunulmuş ve bu yöntemlerle ilgili kanıta dayalı uygulama rehberlerinde yer alan önerilere yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Hemşirelik; kanser; oral mukozit; tamamlayıcı tedaviler.*

ABSTRACT

Oral mucositis is an important problem that may cause pain, weight loss, and the delay of treatment, which can lead to a low quality of life in patients undergoing cancer treatment. Despite available mouth care approaches, the problem remains unsolved. The effects of new methods have been investigated and among these, complementary therapies have become one of the areas where health professionals conduct research to generate evidence for the management of oral mucositis. Cryotherapy, low level laser treatment, herbal methods and nutritional supplements, apitherapy, essential oils, and cognitive behavioral techniques are among these complementary therapies. This review presents examples of research studies investigating the effects of complementary therapies on oral mucositis management and includes recommendations with evidence-based practice guidelines for these methods.

Keywords: *Nursing; cancer; oral mucositis; complementary therapies.*

Kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit; oral mukoza epitelinde eritem, ödem ve atrofi ile karakterize, ülserasyona kadar ilerleyebilen bir inflamasyon süreci olarak bilinmektedir.[1] Oral mukozit insidansı, tedavinin özelliklerine ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterse de; literatürde standart doz kemoterapi uygulanan hastaların yaklaşık %5-15'inin oral mukozit deneyimlediği bildirilmiş,[2] 5-Fluouracil (5-FU) gibi yüksek riskli ilaç içeren kemoterapi rejimlerinde ise bu oranın artış gösterdiği (%40) belirtilmiştir.[3] Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan hastalarda ise mukozitin %70 gibi yüksek oranlarda görüldüğü, baş boyun radyoterapisi alan hastalarda mukozit görülme insidansının %100'e ulaştığı rapor edilmiştir.[4]

Kanser hastalarının sıklıkla deneyimlediği oral mukozit ağızda rahatsızlık hissi, ağrı, beslenmede yetersizlik, kilo kaybı ve tedavinin ertelenmesi gibi birçok soruna yol açarak; hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir sorundur.[5] Ayrıca bakteriyemi ve sepsis gibi yaşamı tehdit eden diğer

* N İzgü, Araş. Gör. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Ankara
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Nur İzgü, Arş. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Adnan Saygun Caddesi D-Blokları 1. Kat 06100-Samanpazarı / Ankara
Tel.: 0 312 324 20 13 Faks: 0 312 312 70 85
e-posta: akglnur@gmail.com

enfeksiyonlar için de risk oluşturarak hastanede kalış süresini uzatmakta ve bakım maliyetini arttırmaktadır.[6,7] Bu kapsamda, oral mukoziti önlemeye yönelik geliştirilmiş birçok yaklaşım mevcuttur.[8] Ancak, mevcut ağız bakımı yaklaşımlarına rağmen kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit değişen oranlarda görülmeye devam etmekte ve güncelliğini korumaktadır.[9-11] Bu nedenle temel ağız bakımına ek olarak farklı yöntemlerin etkinliği araştırılmaktadır.

Tamamlayıcı tedaviler kanser hastaları tarafından semptom yönetiminde sıklıkla tercih edilmekle birlikte; sağlık profesyonellerinin de semptom yönetimine ilişkin kanıt oluşturmak amacıyla araştırma yaptığı alanlardan biri haline gelmiştir. Kanser tedavisi ile ilişkili diğer semptomlarda olduğu gibi oral mukozit yönetiminde de çok sayıda tamamlayıcı tedavinin etkinliği araştırılmıştır.[11-20] Kriyoterapi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi, bitkisel yaklaşımlar ve besin destekleri, apiterapi, esansiyel yağlar ve bilişsel davranışçı yaklaşımlar bu uygulamalara örnek olarak verilebilir.[8,21,22] Bu derlemede kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde etkinliği araştırılmış tamamlayıcı ve destekleyici uygulamalara ilişkin araştırma örnekleri sunulmuş ve bu yöntemlerle ilgili kanıta dayalı uygulama rehberlerinde yer alan önerilere yer verilmiştir.

Kriyoterapi

Kriyoterapi, kemoterapi ajanlarının oral mukozaya dağılımını engellemek amacı ile oral kavitenin soğutulmasını içeren, kolay uygulanabilen ve maliyeti düşük bir uygulamadır.[11] Uygulamanın oral mukozada vazokonstruksiyona neden olarak, bölgeye olan kan akımını yavaşlattığı ve bu şekilde kemoterapi ilaçlarının oral mukoza üzerindeki etkisini azalttığı bildirilmiştir.[11,23,24] Araştırma sonuçları özellikle 5-FU gibi yarılanma ömrü kısa ilaç tedavisi alan hastalarda kriyoterapinin oral mukoziti önlediği ve oral mukozit şiddetini azalttığı yönündedir.[11,23-25] HKHN uygulanan hastalarla yapılan klinik araştırmalar da kriyoterapinin oral mukozit insidansını ve beslenme sorunlarını azalttığını, hastanede yatış süresini kısalttığını göstermiştir.[26] Araştırmalarda oral kriyoterapi buz küplerinin ağızda bekletilmesi ya da soğuk su ile ağız çalkalanması yöntemi ile uygulanmıştır.[11,23-25] Ancak literatür incelendiğinde, hangi yöntemin daha üstün olduğunu karşılaştıran klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Oral mukozit yönetimi için hazırlanan klinik rehberlerde; 5-FU uygulanan kanser hastalarında ve yüksek doz melfalan tedavisi alıp, HKHN uygulanan hastalarda oral mukozitin önlenmesinde kemoterapi infüzyonundan 5 dakika önce başlayarak 30 dakika boyunca oral kriyoterapi uygulaması önerilmekte, ancak nasıl uygulanacağı konusunda bir öneri bulunmamaktadır.[27]

Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi

Oral mukozitlerin yönetiminde düşük yoğunluklu lazer tedavisi yara iyileşmesini sağlamakta, ağrı ve inflamasyonu azaltmaktadır.[12,21] Etki mekanizması henüz aydınlatılmamış olsa da; reaktif oksijen türlerinin miktarını ve/veya proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir.[28-29] Ancak özel bir donanım gerektirmesi, pahalı ve zaman alıcı olması bu yöntemin dezavantajları olarak bildirilmiştir.[29] Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin kullanıldığı randomize kontrollü klinik araştırmalarda; tedavinin oral mukozit sıklığını ve şiddetini azalttığı belirtilmiştir.[12,30] Ayrıca yapılan araştırmalar düşük yoğunluklu lazer tedavisinin oral mukozite bağlı gelişen ağız kuruluğu ve ağrı şiddetini azalttığına ilişkin sonuçlar içermektedir.[12,31,32] Her kemoterapi seansı öncesinde oral mukozaya 630 nanometre(nm) dalga boyu ve 30 megawatt (mW) güçle düşük yoğunluklu lazer tedavisinin uygulandığı klinik bir araştırmada, uygulamanın oral mukoziti önlediği, ağız kuruluğu ve ağrı gibi semptomların şiddetini azalttığı rapor edilmiştir.[12] Bir diğer klinik araştırmada, kemoterapiye bağlı oral mukozit gelişmiş hastalara, birbirini takip eden beş gün boyunca 830 nm dalga boyu ve 250 mW güçle uygulanan düşük yoğunluklu lazer tedavisinin oral mukozadaki ağrı şiddetini hafiflettiği bildirilmiştir.[31] Güncel bir diğer araştırmada ise; HKHN planlanan hastalara hazırlama rejiminin ilk gününden başlayarak nakilden sonraki beşinci güne kadar düşük yoğunluklu lazer tedavisi 650 nm dalga boyu ve 100 mW güçle uygulanmıştır. Araştırmada oral mukozit insidansı açısından plasebo ve müdahale grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı, ancak lazer tedavisinin oral mukozit şiddetini anlamlı düzeyde azalttığı rapor edilmiştir.[32] Literatür incelendiğinde; düşük yoğunluklu lazer tedavisinin dozu ve uygulama sıklığı açısından standart bir yaklaşımın olmadığı görülmüştür.[12,31,32] Oral mukozit yönetimi için hazırlanan klinik rehberlerde de; yüksek doz kemoterapi ile eşzamanlı total vücut ışınlaması yapılan/yapılmayan ve HKHN uygulanan hastalarda düşük yoğunluklu lazer tedavisi kullanımı önerilmekte, ancak dozu ve uygulama sıklığı ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.[27]

Bitkisel Yaklaşımlar, Besin Destekleri, Vitaminler

Papatya (Matricaria Chamomile)

Papatya ülseratif lezyonların tedavisinde yıllardır geleneksel olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. İçerdiği bileşiklerin antienflamatuar, antibakteriyel, spazmolitik, sedatif ve antifungal özelliğe sahip olduğu klinik öncesi araştırmalarda gösterilmiştir.[33] Literatürde papatyanın oral mukozada granulasyon ve epitelizasyonu hızlandırdığı belirtilmekle birlikte, kanser tedavisine bağlı oral mukozit üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmaların sayısı sınırlıdır ve birbirleriyle çelişen sonuçlar içermektedir.[14,34] Klinik öncesi bir araştırmada, papatyanın ratlarda 5-FU ilişkili oral mukozit tedavisinde iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir.[35] Baş boyun bölgesi kanseri bulunan ve kombine kemoradyoterapi uygulanan 68 hasta ile yapılan gözlemsel bir araştırmada ise papatya içerikli solüsyonla yapılan ağız bakımının radyoterapi ve kemoterepi ilişkili oral mukozit başlangıcını geciktirdiği ve oral mukozit

şiddetini azalttığı rapor edilmiştir. Ancak bu araştırmada uygulama sıklığı ve solüsyonun içeriği ile ilgili ayrıntılı bir bilgiye yer verilmemiştir.[34] Faz III, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik araştırma sonucu ise, kemoterapinin ilk gününden başlamak üzere 14 gün boyunca günde üç kez papatya suyu (100 mililitre su ve 30 damla papatya ekstresi) kullanılarak ağız çalkalama yöntemi ile yapılan ağız bakımının oral mukozit şiddetini azaltmadığı yönündedir.[14] Klinik araştırma sayısının sınırlı olması ve sonuçların birbiri ile çelişmesi, kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde papatyanın kullanımı ile ilgili kanıtların yetersiz olduğunu göstermektedir. [27]

Aloe Vera

Aloe vera, homeopati ve bitkisel tıpta geleneksel olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. İçerdiği bileşiklerin siklooksijenaz yolağını ve prostoglandin E2 üretimini inhibe ederek antienflamatuar etki gösterdiği belirtilmiştir. Buna ek olarak aloe veranın içerdiği antiseptik ajanlar (lupeol, salisilik asit, üre nitrojeni, fenoller ve sülfür) sayesinde antiseptik, antibakteriyal, antiviral ve antifungal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.[36] Aloe vera bu özelliklerinden dolayı yanık/yaraların tedavisinde ve radyasyon dermatitinin hafifletilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.[37] Yapılan çift kör plasebo kontrollü klinik bir araştırmada; radyoterapinin ilk gününden başlamak üzere tedavi sonlanıncaya kadar hastalardan 20 mililitre aloe vera jelini günde dört kez ağızda çalkalayıp yutmaları istenmiş ve araştırma sonucunda uygulamanın baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi ilişkili oral mukoziti önlemede etkili olmadığı belirtilmiştir.[15] Çift kör plasebo kontrollü bir diğer klinik araştırmada, hastalardan tedavinin ilk gününden başlamak üzere tedavi sonlandıktan sonraki sekizinci haftaya kadar günde üç kez 15 mililitre aloe vera suyunu oral yolla almaları istenmiş ve araştırma sonucunda uygulamanın oral mukozit insidansını azalttığı bildirilmiştir.[38] Sistematik bir derlemede ise, aloe veranın kanser tedavisine bağlı gelişen mukozit yönetiminde kullanımı ile ilgili zayıf kanıtların olduğu, iyi tasarlanmış, geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmalara gereksinim duyulduğu rapor edilmiştir.[6]

Kalendula Officinalis

Kalendula officinalis geleneksel olarak kullanılan bakterisidal, antiseptik, anti-enflamatuar ve antioksidan etkileri olduğu bilinen tıbbi bir bitkidir. Literatürde kalendula officinalisin farmakolojik olarak aktif bileşikler (kumarinler, faradiol, oleanolik asit, karotenoidler, flavonoidler vb) içerdiği bildirilmiştir.[39] Yapılan araştırma sonuçları kalendula officinalis ekstresinin radyoterapiye bağlı gelişen cilt reaksiyonlarının şiddetini azalttığını göstemiştir.[40,41] Klinik öncesi bir araştırmada ratlara uygulanan kalendula officinalis ekstresinin 5-FU ilişkili oral mukozit iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiş,[39] klinik bir araştırmada ise tedavinin ilk gününden itibaren tedavi sonlanana kadar jel formundaki %2'lik kalendula officinalis ekstresi (5mililitre) ile günde üç kez yapılan gargaranın radyoterapi ilişkili oral mukozit şiddetini azalttığı belirtilmiştir.[16] Kalandula officinalisin antioksidan özelliği göz önünde bulundurulduğunda, serbest oksijen radikallerini azaltarak oral mukozitin başlangıç fazını önlediği ya da geciktirdiği düşünülebilir.[39] Araştırma sonuçları, kalendula officinalisin mukozit yönetiminde yarar sağladığına ilişkin sonuçlar içerse de, araştırma sayısının sınırlı olması ve uluslararası klinik uygulama rehberlerinde yer almaması, bitkinin klinik kullanımı ile ilgili kanıtların yetersiz olduğunu göstermektedir.[16,27]

Karadut (Morus nigra L.)

Karadut şurubu/pekmezi ağız yaralarının iyileştirilmesinde ve boğaz enfeksiyonlarında geleneksel olarak kullanılmaktadır.[42] Literatürde karadutun bileşiminde bulunan flavonollerin antifungal ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve bitkiye kırmızı rengini veren antisiyonin güçlü bir antioksidan olduğu belirtilmiştir.[42-44] Yapılan literatür taramasında karadutun kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde etkinliğini araştıran iki çalışmaya rastlanmıştır.[10,17] Kemoterapi alan kanser hastalarında karadut şurubu, sodyum bikarbonatlı gargara ve benzidamin hidroklorürün etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; günde dört kez 5 mililitre karadut şurubu ile yapılan gargaranın oral mukozit ağrısı ve ağız kuruluğunu önlemede etkili olduğu belirtilmiştir.[10] Baş boyun radyoterapisi alan hastalarla yürütülen klinik bir araştırmada ise, hastalardan tedavi aldıkları her gün tedaviden 15-20 dakika önce, 15-20 dakika sonra ve tedavi seansından 6 saat sonra olacak şekilde günde üç kez 20 mililitre karadut pekmezi ile ağızlarını çalkalamaları ve yutmaları istenmiştir. Araştırma sonucunda karadutun mukoziti önlemede etkili olduğu, mukozit şiddetini ve ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir.[17]

Hurma Ağacı Poleni (Phoenix dactylifera L, Palmae)

Hurma ağacı poleni oral mukoza epitelinde doğal olarak bulunan natürel yağlar, kolesterol ve yağ asitlerini (palmitik asit, linoleik asit vb) içerir. Ayrıca içerdiği karotinoidlerin güçlü antioksidan etkisi olduğu; yapısında bulunan estrone, estradiol gibi maddeler sayesinde hücre yenilenmesini kolaylaştırıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir.[18] Bu özelliklerinden dolayı hurma ağacı poleninin kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Literatür incelendiğinde, hurma ağacı poleninin oral mukoziti önleyici etkisini araştıran pilot bir çalışmaya rastlanmıştır. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olduğu araştırmada; hurma ağacı poleni süspansiyonu ile günde bir kez yatmadan önce yapılan ağız bakımının, oral mukozit insidansını ve mukozite bağlı gelişen ağrıyı azalttığı rapor edilmiş, ancak kullanılan solüsyonun miktarı hakkında bir bilgi verilmemiştir Araştırma sonucunda bulguların geçerliliğini arttıracak örneklem büyüklüğü daha geniş klinik araştırmalara gereksinim duyulduğu belirtilmiştir.[18]

Kefir

Fermante edilmiş bir süt ürünü olan kefirin çok sayıda probiyotik bakteri içerdiği bilinmektedir. Literatürde kefirin antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip olduğu, immün sistemi uyardığı belirtilmiştir.[45,46] Yapılan literatür taramasında kefirin oral mukozit yönetiminde kullanımı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmıştır. Araştırma sonucu, günde iki kez yemeklerden sonra alınan ve ağızda çalkalandıktan sonra yutulan 250 mililitre kefirin kemoterapi ilişkili oral mukoziti önlemede etkili olmadığı yönündedir.[13]

Antioksidan vitaminler

Konvansiyonel tedavinin klinik sonuçlarını iyileştirme ve yan etkilerini azaltma umuduyla kanser hastalarının vitamin ve mineralleri yaygın olarak kullandıkları bilinmektedir.[47] Antioksidatif etkisi bulunan vitaminlerin kanser tedavisinin semptomlarını hafifletmede kullanımı tartışmalı olmakla birlikte oral mukozit yönetiminde etkilerini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır.[19,47] Yapılan bir araştırmada serum retinol (A vitamini) düzeyinin oral mukozit şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkisi olduğu belirtilirken serum alfa-tokoferol (E vitamini) düzeyi ile anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. [48] Baş-boyun radyoterapisi alan hastalarla yürütülen çift kör randomize kontrollü bir araştırmada hastalardan 400 miligram E vitaminini ağızda eritip 5 dakika boyunca oral kavite içerisinde tuttuktan sonra yutmaları istenmiştir ve bu uygulama radyoterapi tedavisi boyunca seanslardan hemen önce yapılmıştır. Araştırma sonucunda E vitamininin oral mukoza üzerinde radyoprotektif etkilerinin olduğu ve oral mukozit şiddetini azalttığı rapor edilmiştir.[49] Ancak E vitamininin oral mukozit yönetiminde etkisi olmadığını belirten araştırma sonuçları da bulunmaktadır.[47,50,51] Çift kör plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, kemoterapi seansından 24 saat sonra başlayacak şekilde 2 hafta boyunca günde bir kez topikal yolla uygulanan 2 mililitre E vitamininin kemoterapi ilişkili oral mukoziti önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir.[50] Sistematik bir derlemede E vitamininin kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde kullanımı ile ilgili kanıtların yetersiz olduğu ve kanıt düzeyi yüksek araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.[52]

Esansiyel Yağların Kullanımı (Aromaterapi)

Esansiyel yağların antienflamatuar, antiseptik, antibakteriyal ve antifungal etkileri olduğu bilinmektedir.[53] Literatürde esansiyel yağların cilt ve mukoza enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmekle birlikte oral mukozit yönetiminde kullanımı ile ilgili az sayıda araştırma mevcuttur ve örneklem büyüklükleri sınırlıdır.[22,33,54,55] Melaleuca alternifolia (çay ağacı), citrus bergamia (bergamot), ve pelargonium graveolens (ıtır çiçeği) esansiyel yağ karışımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm yağlar birer damla olacak şekilde yarım bardak suya eklenerek karıştırılmış ve hastalardan günde 5 kez bu solüsyonla gargara yapmaları istenmiştir. Araştırma sonucunda, karışımın radyoterapi ilişkili oral mukoziti önlemede etkili olmadığı bulunmuştur.[54] Bir diğer araştırmada; hastaların kemoterapinin ilk gününden itibaren 14 gün boyunca mentha piperita (nane) esansiyel yağı içeren solüsyonla (10 damla) ağızlarını çalkalamaları sağlanmış ve uygulamanın oral mukozit insidansını azalttığı belirtilmiştir.[22] Leptospermum scoparium (manuka) ve Kunzea ericoides (kanuka) esansiyel yağının 1:1 oranında 10-15 ml suya birer damla karıştırılarak yemeklerden 30 dakika önce ya da sonra gargara şeklinde uygulandığı bir başka çalışmanın sonuçları ise uygulanan esansiyel yağ karışımının radyoterapi ilişkili oral mukoziti önlemede etkisinin olmadığı, ancak mukozit gelişme sürecini geciktirdiği yönündedir.[55]

Apiterapi

Bal

Antibakteriyel, analjezik ve epitelizasyonu uyarıcı etkisi olduğu bilinen bal; yanık, cerrahi yaralar ve oral enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir üründür.[33] Literatürde balın asidik pH'sı (3.2-4.5), yüksek glikoz içeriği ve içerdiği enzimler sayesinde doku onarımını hızlandırdığı, içerdiği antioksidan bileşikler sayesinde sitokin salınımını arttırdığı ve antimikrobiyal etki sağladığı öne sürülmüştür.[56,57] Oral mukozit yönetiminde balın etkinliğini inceleyen araştırma sonuçları balın radyoterapi ve kemoterapi ilişkili oral mukozit şiddetini azalttığı yönündedir.[20,58,59] Güncel bir çalışmada baş boyun kanseri olan hastalardan rutin bakıma ek olarak tedaviden 15 dakika önce, 15 dakika sonra ve 6 saat sonra olacak şekilde üç kez 20 mililitre balı ağızda çalkalamaları ve daha sonra yutmaları istenmiştir. Araştırma sonucunda uygulamanın, radyoterapi ilişkili oral mukozit ağrısını hafiflettiği bildirilmiştir.[60] Diğer güncel bir araştırmada; bal ve kahve karışımının (300 gram bal ve 20 gram hazır kahve) kemoterapi ilişkili oral mukozit tedavisinde sadece bal (300 gram bal) uygulanan gruba göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Araştırmada ağız bakım materyalleri süspansiyon şeklinde hastalara verilmiş ve bir hafta boyunca her 3 saatte bir 10 mililitre solüsyon ile gargara yapıp yutmaları sağlanmıştır.[59] Mukozit yönetiminde balın kullanımı ile ilgili araştırmalar olumlu sonuçlar içermektedir. Ancak oral mukozit yönetimi için hazırlanan klinik rehberlerde; balın mukozit yönetiminde kullanımına ilişkin bir öneri bulunmamaktadır.[27] Bu konuda yapılan sistematik derleme ve meta analizler balın klinik kullanımını destekleyecek kanıtların yetersiz olduğu yönündedir.[6,57,61,62] Onkoloji hemşireliğinde kanıt dayalı bakım konsensus raporunda ise, balın oral mukoziti önlemede etkisiz olduğu, ancak tedavide kullanımının oral mukozit şiddetini azalttığı belirtilmiştir.[63]

Arı Sütü

Genç işçi arılarda bulunan sefalik bezlerden salgılanan arı sütü, arı larvalarının beslenmesi için gerekli bir salgıdır. Arı sütünün, içerdiği bileşikler sayesinde antioksidan, antienflamatuar ve an-

tibakteriyel aktiviteye sahip olduğu, ayrıca epitelizasyonu hızlandırarak yara iyileşme sürecini kısalttığı bildirilmiştir.[64-66] Bu etkileri nedeniyle arı sütünün kanser tedavisine bağlı gelişen mukozit yönetiminde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Klinik öncesi araştırma sonuçları; arı sütünün antioksidan etki sağladığını ve topikal olarak uygulanan arı sütünün oral mukozit tedavisinde kullanılabileceğini destekler niteliktedir.[67,68] Klinik araştırmalar incelendiğinde; arı sütünün oral mukozit yönetiminde etkisini değerlendiren iki çalışmaya rastlanmıştır. Farklı kanser türlerinde kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarla yürütülen yarı deneysel bir araştırmada, hastalardan günlük doz 1 gram olacak şekilde günde iki kez 30 saniye boyunca arı sütü ile ağızlarını çalkalamaları ve yutmaları istenmiştir, araştırma sonucunda standart bakıma ek olarak uygulanan arı sütünün oral mukozit iyileşme süresini kısalttığı belirtilmiştir.[64] Küçük bir örneklem grubuyla yürütülen tek kör randomize kontrollü bir diğer çalışmada ise tedavi boyunca hastalara günde üç kez 1 gram merhem formundaki arı sütü oral mukozaya topikal olarak uygulanmıştır, araştırma sonucunda profilaktik olarak kullanılan arı sütünün radyoterapi ilişkili oral mukozit şiddetini azalttığı ve iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiştir.[69]

Propolis

Bal arıları tarafından yapılan ve reçine kıvamında olan propolis sağlık için yararlı etkileri olduğu bilinen bir üründür.[70,71] İçeriğinde polifenoller, fenolik aldehitler, kumarinler, amino asitler, steroidler ve inorganik bileşikler gibi birçok doğal bileşik bulunmaktadır. Literatürde propolisin antimikrobiyal, antioksidan, antienflamatuar, immünmodulatör etkilerinin olduğu belirtilmiştir.[70] Klinik öncesi araştırma sonuçları, propolisin içerdiği polifenollerin antioksidan ve radyoprotektif etki sağladığı yönündedir.[71] Faz II yarı deneysel klinik bir çalışmada mukozaya yapışma özelliği bulunan propolis içerikli jelin tedavi boyunca günde üç kez 10 gram kullanıldığında radyoterapi ilişkili oral mukoziti önlemede etkili olabileceği ancak etkinliğinin kanıtlanması için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir.[70] Üç kör plasebo kontrollü bir diğer klinik araştırmada; %3 oranında propolis içeren 15 mililitre ağız çalkalama suyu ile radyoterapi tedavisi boyunca günde üç kez ağız bakımı yapıldığında oral mukozit insidansının plaseboya göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirtilmiştir.[72] Propolisin mukozit tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı çift kör randomize kontrollü bir diğer klinik araştırmada ise günde iki kez topikal olarak 0.38 gram propolis uygulanan grupla standart bakım uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.[72] Oral mukozit yönetiminde propolisin etkisinin değerlendirildiği araştırmalar sınırlı sayıdadır ve kullanımına ilişkin uluslararası klinik rehberlerde bir öneri bulunmamaktadır.[27]

Zihin ve Beden Temelli Tedaviler

Literatürde bilişsel davranışçı yaklaşımların, hipnoz ve relaksasyon tekniklerinin kanser ağrısında fayda sağladığı belirtilmekle birlikte bu yöntemlerin kemoterapi ve radyoterapi ilişkili oral mukozite bağlı gelişen ağrıdaki etkisini inceleyen araştırmalar sınırlı sayıdadır. Sistematik bir derlemede hipnoz ve relaksasyon tekniklerinin oral mukozit ağrısını hafifletmede anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.[6]

Sonuç

Kanser tedavisine bağlı gelişen oral mukozit yönetiminde etkinliği araştırılan çok sayıda tamamlayıcı tedavi bulunmaktadır. Kanıta dayalı klinik uygulama rehberlerinde kriyoterapi ve düşük yoğunluklu lazer tedavisinin mukoziti önlemede kullanımı önerilmektedir. Bitkisel yaklaşımlar ve besin desteklerine ilişkin kanıtların ise yetersiz olduğu belirtilmekte ve klinik kullanımlarını destekleyecek bir öneri bulunmamaktadır. Onkoloji hemşireliği kanıta dayalı bakım konsensus raporunda balın mukoziti önlemde etkisi olmadığı mukozit şiddetini azaltmada kullanılabileceği önerilmiştir. Tamamlayıcı tedavilerin oral mukozit yönetiminde kullanımı ile ilgili örneklem büyüklüğü daha geniş randomize kontrollü klinik araştırmaların yürütülmesi kanıt oluşturmada katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fall-Dickson JM, Berger AM. Oral complications. Managements of adverse effects of treatment. In: DeVita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 8th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 2655-2668.
2. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer, 2004; 100(Suppl. 9):2026–2046. doi:10.1002/cncr.20163
3. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. J Clin Oncol. 1999; 17(8):2412–2418. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2412
4. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. CA Cancer J Clin. 2001; 51(5):290-315. doi: 10.3322/canjclin.51.5.290
5. Ebstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. Semin Oncol. 2004; 20(1):30-37
6. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 8:1-80. doi: 10.1002/14651858.CD001973.pub4
7. Mengxue He. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment. Clin Nurse Spec. 2011; 25(6):284-85. doi: 10.1097/NUR.0b013e318233e951
8. Can, G. (2007). Gastrointestinal sorunlar. İçinde: Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi. İstanbul: 3P-Pharma Publication Planning; 2007: 81-101
9. Panahi Y, Ala S, Safedi M, Okhovatian A, Bazzaz N, Naghizadeh MM. Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. Eur J Cancer Care. 2010; 19(3):308-312. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01042.x
10. Çubukçu NÜ, Çınar S. Kemoterapi alan kanserli hastalarda oral mukozitler önlenebilir mi? Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2012; 2(4):155-163. http://e-dergi.marmara.edu.tr/marusbed/article/view/5000003676

11. Katrancı N. Ovayolu N. Ovayolu Ö, Sevinç A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy-a randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs. 2012; 16(4):339-44. doi: 10.1016/j.ejon.2011.07.008
12. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. Acta Med Iran. 2013; 51(3):157-162. http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/4471
13. Topuz E, Derin D, Can G, et al. Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer. Invest New Drugs. 2008; 26 (6):567-572. doi:10.1007/s10637-008-9171-y
14. Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Prospective evaluation of chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. Cancer. 1996; 77:522-525. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960201)77:3<522::AID-CNCR14>3.0.CO;2-6
15. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation related mucositis in patients head and neck neoplasms. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys. 2004; 60(1):171-177. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.012
16. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, et al. Antioxidant capacity of Calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. Daru. 2013; 21(1):18. doi:10.1186/2008-2231-21-18
17. Demir M, Can G, Meral R. The effectiveness of the black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced mucositis: a randomised controlled study in head and neck cancer patients. Eur J Oncol Nurs. 2014; 18(Suppl.1):S1–S22. doi:10.1016/S1462-3889(14)70036-5
18. Elkerm Y, Tawashi R. Date palm pollen as a preventative intervention in radiation and chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. Integr Cancer Ther. 2014; 13(6):468-72. doi: 10.1177/1534735414547110
19. 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):167-170. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+ effectiveness+of+vitamin+%22E%22+in+the+treatment+of+oral+mucositis+in+children+receiving+chemotherapy
20. Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. J Indian Med Assoc. 2012; 110 (7):453-456. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23520669
21. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. Curr Opin Oncol. 2012, 24:363-370. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352e aa3
22. Ashktorab T, Yazdani Z, Mojab F, Majd H, Madani H. Preventive effects of an oral rinse peppermint essence on chemotherapy-induced oral mucosistis. Journal of Semnan University of Medical Sciences. 2010; 12(1):8-13. http://koomeshjournal.semums.ac.ir/ browse.php?a_id=953&sid=1&slc_lang=en
23. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos Ch. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. Eur J Oncol Nurs. 2007; 11:60-65. doi./10.1016/j.ejon.2006.05.002
24. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-Fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. Cancer. 2008; 112(7):1600-1606. doi: 10.1002/cncr.23328
25. Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson LJ. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. J Clin Nurs 2005; 14(6):750-753. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01156.x
26. Svanberg A, Öhrn K, Birgegard K. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition-a randomised controlled trial. J Clin Nurs. 2010; 19:2146–2151. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03255.x
27. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. The mucositis guidelines leadership group of the multinational association of supportive care in cancer and international society of oral oncology (MASCC=ISOO). 2014; Cancer. 120(10):1453-1461. doi: 10.1002/cncr.28592
28. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C 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(1):117-126. doi: 10.1007/s10103-014-1624-2
29. Çıtlak K, Kapucu S. Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlemesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: Kanıta dayalı uygulamalar. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2015; 2(1):70-77. http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ hunhemsire/article/view/5000154797/5000140005
30. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. Braz Dent J. 2009; 20(3):215-220. doi: 10.1590/S0103-64402009000300008
31. Nes AG, Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. Int Nurs Rev. 2005; 52:68-72. doi: 10.1111/j.1466-7657.2004.00401.x
32. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. Support Care Cancer. 2016; 24(3):1035-1042 doi: 10.1007/s00520-015-2881-8
33. Aghamohamamdi A, Hosseinimehr SJ. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. Integr Cancer Ther. 2016; 15(1):60-68. doi: 10.1177/1534735415596570
34. Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. J Prosthet Dent 1991; 66(3):361-369. doi: 10.1016/0022-3913(91)90264-W
35. Pavesi VC, Lopez TC, Martins MA, Sant'Ana Filho M, Bussadori SK, et al. Healing action of topical chamomile on 5-fluoracil induced oral mucositis in hamster. Support Care Cancer. 2011; 19(5):639-646. doi: 10.1007/s00520-010-0875-0
36. Sahu PK, Giri DD, Singh R, Pandey P, Gupta S, Shrivastava AK, et al. Therapeutic and medicinal uses of Aloe vera: A review Pharmacology & Pharmacy. 2013; 4:599-610. doi: 10.4236/pp.2013.48086
37. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013; 21:3209-3221. doi: 10.1007/s00520-013-1869-5
38. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, et al. The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. Asian Biomedicine. 2009; 3(4):375-382. https://www.researchgate.net/publication/267721093_The_ efficacy_of_ oral_Aloe_vera_juice_for_radiation_induced_mucositis_in_head_and_neck_cancer_patients_A_double-blind_placebo-controlled_study
39. Tanideh N, Tavakoli P, Saghiri MA, et al. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical Calendula officinalis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115(3):332-338. doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.450
40. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. Curr Oncol. 2010; 17:94-112.44. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913836/pdf/conc-17-4-94.pdf
41. Chandran PK, Kuttan R. Effect of Calendula officinalis flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. J Clin Biochem Nutr. 2008; 43(2):58-64. doi: 10.3164/jcbn.2008043
42. Akkol EK, Süntar I, Keleş H, Sezik E, Gürler G. Bioassay-guided isolation and characterization of wound healer compounds from Morus nigra L. (Moraceae). Rec. Nat. Prod. 2015; 9(4):484-495. http://www.acgpubs.org/RNP/2015/Volume9/Issue% 201/59-RNP-1308-391.pdf
43. Yiğit N, Yiğit D, Özgen U, Aktaş AE. Karadut (Morus nigra L.)'un antikandidal aktivitesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2007; 37(3):169-173. http://tmc.dergisi.org/pdf/pdf_TMC_293.pdf
44. Tomas M, Toydemir G, Boyacıoğlu D, Hall R, Beekwilder J, Capanoglu E. The effects of juice processing on black mulberry antioxidants. Food Chem. 2015; 186:277-284. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.11.151
45. Rodrigues KL. Gaudino Capito LR, Tavares Carvalho JC, Evangelista J, Schneedorf JM. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract. Int J Antimicrob Agents. 2005; 25:404-408. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.09.020
46. Vinderola G, Perdigon G, Duarte J, Farnworth E, Matar C. Effects of the oral administration of the products derived from milk fermentation by kefir microflora on immune stimulation. Journal of Dairy Research. 2006; 73(4):472-479. doi: 73:472-479. 10.1017/S002202990600197X

47. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. Am J Med. 1992; 92(5):481-484. doi: 10.1016/0002-9343(92)90744-V
48. High KP, Legault C, Sinclair JA, Cruz J, Hill K, Hurd DD. Low plasma concentrations of retinol and alpha-tocopherol in hematopoietic stem cell transplant recipients: the effect of mucositis and the risk of infection. Am J Clin Nutr. 2002; 76(6):1358-1366. http://ajcn.nutrition.org/content/76/6/1358.full.pdf+html
49. Ferreira PR, Fleck JR, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. Head Neck. 2004; 26(4):313-321. doi: 10.1002/hed.10382
50. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S. 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):1269-1275. doi: 10.1016/j.ejca.2007. 02.001
51. Cuba LF, Salum F, Cherubini, K, Zancanaro de Figueiredo MA. Antioxidant agents: A future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis? Altern Thr Health Med. 2015; 21(2):36-41. https://www.Researchgate.net/publication/274401334_Antioxidant_Agents_A_Future_Alternative_Approach_in_the_Prevention_and_Treatment_of_Radiation-induced_Oral_Mucositis
52. Manzi Nde M, Silveira RC, Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. J Adv Nurs. 2016; 72(4):735-746. doi: 10.1111/jan.12867
53. Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. Fitoterapia. 2006; 77(4):279-285. doi: 10.1016/j.fitote.2006.03.013
54. Gravett P. Aromatherapy treatment of severe oral mucositis. Int J Aromather. 2000; 10:52-53. doi: 10.1016/S0962-4562(00)80009-0
55. Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils Leptospermum scoparium (manuka) and Kunzea ericoides (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: A randomized, placebo controlled feasibility study. Eur J Oncol Nurs. 2009; 13(2):87–93. doi: 10.1016/j.ejon.2009.01.002
56. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012; 50(3):221-226. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.03.005
57. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. Adv Skin Wound Care. 2012; 25:23-28. doi: 10.1097/01.ASW.0000410687.14363.a3
58. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010; 39(12):1181-1185. doi: 10.1016/j.ijom.2010.05.014
59. Raeessi MA, Raeessi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, et al. "Coffee plus honey" versus " topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2014; 14:293. doi: 10.1186/1472-6882-14-293
60. Samdariya S, Shirley Lewis, Heena Kauser, Iqbal Ahmed, and Dewesh Kumar. A randomized controlled trial evaluating the role of honey in reducing pain due to radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. Indian J Palliat Care. 2015; 21(3): 268–273. doi: 10.4103/0973-1075.164892
61. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A. et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 13(4):CD000978. doi: 10.1002/14651858. CD000978.pub2
62. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD. et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013; 21:3191-3207. doi: 10.1007/s00520-013-1871-y
63. Can G. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Bakım İstanbul Konsensusu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010: 57-64.
64. Erdem Ö, Güngörmüş Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. Holist Nurs Pract. 2014; 28(4):242-246. doi: 10.1097/HNP.0000000000000033
65. Cihan YB, Deniz K. The effects of royal jelly against radiation-induced acute oral mucositis. International Journal of Hematology and Oncology. 2014; 1(24):36-44. http://www.uhod.org/pdf/PDF_596.pdf
66. Watanabe S, Suemaru K, Takechi K, Kaji H, Imai K, Araki H. Oral mucosal adhesive films containing royal jelly accelerate recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis. J Pharmacol Sci. 2013;121(2):110-118. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/121/2/121_12181FP/_pdf
67. Kaynar L, Çetin A, K. Hacıoğlu S, Eser B, Koçyiğit İ, Canöz Ö. et al. Efficacy of royal jelly on methotrexate-induced systemic oxidative stress and damage to small intestine in rats. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2012; 9(3):412-417. doi: 10.4314/ajtcam.v9i3.17
68. Suemaru K, Cui R, Li B, Watanabe S, Okihara K, Hashimoto K. et al. Topical application of royal jelly has a healing effect for 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamsters. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2008, 30(2):103-106. doi: 10.1358/mf.2008.30.2.1159655
69. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Moro Y, Kohno N. The effect of topical application of royal jelly on chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: A preliminary study. Int J Otolaryngol. 2014; Article ID 974967:1-5. doi:10.1155/2014/ 974967
70. Noronha VR, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. Curr Clin Pharmacol. 2014; 9(4):359-64. doi: 10.2174/1574884709666140205210051
71. Javadzadeh BA, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z. et al. Preventing and therapeutic effect of propolis in radiotherapy induced mucositis of head and neck cancers: A triple-blind, randomized, placebo-controlled trial. Iran J Cancer Prev. 2015; 8(5):e4019. doi: 10.17795/ijcp-4019
72. Tomazevic 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):306-312. doi: 10.1016/j.ctim.2013 .04.002