Kemoterapi Alan Hastalarda Görülen Oral Mukozitin Önlemesi ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Kanıta Dayalı Uygulamalar

Current Approaches to Oral Mucositis Prevention and Treatment In Patients Receiving Chemotherapy: Evidence-Based Practices

(Derleme)

Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi (2015) 70–77

Kübra ÇITLAK*, Sevgisun KAPUCU*
* Hacettepe Üniversitesi, Hemşirelik, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 12 Haz 2014
Kabul Tarihi: 16 Şub 2015

ÖZ

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, kanserli hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini önlerken hızlı bölünebilme özelliğine sahip oral mukoza epitel hücrelerinin büyüme ve olgunlaşmasını da baskılayarak primer mukozal bariyeri bozmaktadır. Mukoza bariyerinde bozulma, epitel hücrelerde zayıflama, eritem, ödem, kanama, ülserasyonlarla karakterize olan oral mukozit kanser hastalarında ses kısıklığı, konuşma güçlüğü, çiğneme ve yutma güçlüğüne yol açmaktadır. Mukozitin yol açtığı bu olumsuz etkiler hastaların beslenmesini olumsuz yönde etkiler iken, aynı zamanda tedavi dozunun azaltılmasına veya atlanmasına da sebep olabilmektedir. Oral mukozit üzerinde yapılan birçok çalışmalara rağmen, mukozitin önleme ve tedavisinde standart bir tedavi veya bakım uygulaması yoktur. Hemşirelik bakımının önemli bir parçası olan ağız bakımı ve kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukoziti önleme ve tedavisinde kullanılan güncel yaklaşımlar konusunda meslektaşlarımızı bilgilendirmek amacı ile bu derleme makale yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Kanser, Kemoterapi, Oral Mukozit, Tedavi Yöntemleri, Hemşirelik Bakımı.*

ABSTRACT

Chemotherapy used in cancer treatment disrupts primary mucosal barriers by also suppressing the growth and differentiation of the rapidly dividing epithelial cells of the

İletişim : sevgisun@hacettepe.edu.tr

mucosa while preventing the proliferation and progress of cancerous cells. Oral mucositis, characterized with mucosal barrier disruption, erythema, edema, bleeding and ulceration, leads to hoarseness, difficulty in speech, chewing and swallowing. While these adverse effects of mucositis negatively affect the patients' nutrition, they also cause reduction or skip of treatment dose. In spite of many studies focusing on oral mucositis, there is no standard prevention or treatment practice for it. This review paper was prepared with the objective of informing our colleagues on current practices in mouth hygiene which is an important element of nursing care, and current practices on oral mucositis prevention and treatment in patients receiving chemotherapy.

Key Words: *Cancer, Chemotherapy, Oral Mucositis, Methods of Treatment, Nursing Care*

Giriş

Kemoterapi kanserin tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemler arasında yer alır ve kanserli hücrelerin gelişmesini ve çoğalmasını önlemek amacıyla kullanılır[1]. Kemoterapi kanserli hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini önlerken normal hücrelere de zarar vermektedir[1,2]. Kemoterapinin bu sitotoksik zararından en fazla etkilenen oral mukoza epitel hücreleridir[3]. Oral mukoza epitel hücreleri diğer hücrelere göre daha hızlı bölünebilme özelliğine sahip olduğu için kemoterapik ajanlar oral mukoza hücrelerinin büyüme ve olgunlaşmasını baskılayarak ağız ve boğazdaki primer mukozal bariyeri bozmaktadır. Bunun sonucu olarak gelişen oral mukozit mukoza bariyerinde bozulma, epitel hücrelerde zayıflama, eritem, ödem, kanama, sık ülserasyonlar, ses kısıklığı, konuşma güçlüğü, çiğneme ve yutma güçlüğü ile karakterizedir[1-3]. Oral mukozit gelişmesine yol açan kemoterapi ilaçları; metotreksat, 5-florourasil gibi antimetabolitler, daktinomisin, adriamisin, bleomisin gibi antibiyotikler ve vinblastin gibi alkaloidlerdir[3]. Oral mukozit görülme oranı, hemopoetik kök hücre transplantasyonu için yüksek doz kemoterapi alan hastalarda %85-95, baş-boyun kanseri olan ve radyasyon ile birlikte kombine kemoterapi alan hastalarda ise %98'dir[3]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen oral mukozit derecelendirmesine göre oral mukozit, başlangıç enflamatuar/vasküler fazı (Evre I), epitelyal faz (Evre II), ülseratif/bakteriyolojik faz (Evre III) ve iyileşme fazı (Evre IV) olmak üzere dört fazlı bir fonksiyon bozukluğudur[4]. Genel olarak kemoterapi uygulamasından bir hafta sonra ortaya çıkar ve 21 gün sonra iyileşir[3]. Ancak hastanın mukozit sorunu yaşadığı dönemlerde, hastalarda narkotik kullanımını gerektiren ağrı, çiğneme, yutma güçlüğü ve konuşma bozukluğuna yol açması sonucu dehidratasyon, malnütrisyon, anoreksi, kaşeksi meydana gelir ve hastaların günlük yaşam fonksiyonları ve beslenmesi olumsuz yönde etkilenir[1,2]. Mukozitler ağrı nedeniyle opioid analjezik kullanımını ve beslenme sorunu nedeniyle total parenteral beslenmeye geçişi artırmaktadır[5,6]. Ayrıca oral mukozit enfeksiyonlara giriş kapısı oluşturduğu için fırsatçı enfeksiyonların gelişmesini, sepsis nedeniyle mortaliteyi ve hastanede yatış süresini uzatarak tedavinin maliyetini artırır[3,6]. Bunlara ek olarak bu durum hastanın mukoziti iyileşene kadar tedavi dozunun atlanmasına veya tedavi dozunun azaltılmasına da neden olabilir. Mukozitin yukarıda belirtilen olumsuz etkileri sonucunda, hastaların yaşam kalitesi önemli derecede azalır iken aynı zamanda tedaviye yanıt almada olumsuzluk ve hayati tehlike yaratan durumların gelişmesi de söz konusu olmaktadır[5]. Hasta bakımında primer rol oynayan ekibin en önemli üyesi olan hemşireler ağız bakımından ve mukozitin önlenmesinden sorumludurlar. Hemşirelerin hastada mukozit gelişmesini önlemede ve geliştiğinde takibi ve tedavisinde etkin

bakım verebilmesi için konu hakkında bilgi birikimine ve gelişmeleri takip edebilme potansiyeline sahip olmaları gerekir. Hemşirelik bakımının önemli bir parçası olan ağız bakımı konusunda güncel bilgilerin bir araya getirildiği ve kanıta dayalı uygulamalar ile zenginleştirildiği bu derleme makalenin meslektaşlarımızım bilgilendirilmesi konusunda yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu makalenin amacı kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukoziti önleme ve tedavisinde kullanılan güncel yöntemler ve etkinlikleri konusunda bilgi vermektir.

Oral Mukozitin Yönetiminde Kullanılan Yaklaşımlar

1. Temel Ağız Bakımı

Ağız bakımında amaç, oral mikrobiyal floranın etkisini azaltmak ve fırsatçı enfeksiyonların gelişmesini önlemektir. Bunun için sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, yeterli ve dengeli beslenme, hidrasyon, tedavi öncesinde periodental değerlendirmenin ve tedavinin yapılması, rutin olarak floridli diş macunu ile dişlerin fırçalanarak ağız bakımının sağlanması gerekmektedir[1,2,7].

Kanser tedavisi alan hastalarda mukozayı irrite edecek sıcak-soğuk yiyecekler, asitli içecekler, acılı-ekşili-baharatlı yiyecekler, alkol ve sigaradan uzak durulması önerilmektedir. Tedavi süresince hastaların ağız içi mukozası ve dudaklar mukozit belirtileri yönünden hergün değerlendirilmelidir[1,2,6].

2. Farmakolojik Yaklaşımlar

Klorheksidin: Klorheksidin geniş spektrumlu, antimikrobiyal ve antiseptik bir ajandır ve gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ve mantarlar üzerinde etkilidir. Tadı hoş değildir, uzun süreli kullanımda dişlerde renk değişikliği yapabilir ve %9.6 oranında alkol içermesi sebebiyle ağızda yanma yapabilir[8].

Madan ve arkadaşları 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada 76 hastaya %0.12'lik klorheksidin (6 hafta boyunda günde iki kez ve 10 ml)'in radyoterapi alan baş ve boyun kanserli hastalarda ağzın çalkalanması şeklinde kullanıldığında, epitel dokuya zarar verdiği, ağızda yanma ve ağrıya neden olduğu ve ayrıca da oral mukoziti önleyici etkisinin olamadığını göstermişlerdir[9].

MASCC=ISOO klinik uygulama rehberine göre kemoterapi alan kanserli hastalarda, hematopoetik kök hücre nakli yapılan hematolojik malignansili hastalarda ve radyoterapi alan baş-boyun tümörlü hastalarda mukozitin önlenmesi ve tedavisinde klorheksidin önerilmemektedir[10].

Benzidamin Hidroklorid: Lokal analjezik, anestetik, antimikrobiyal ve non steroidal antiinflamatuar özelliklere sahiptir. Benzidamin hidroklorür tümör nekrosis faktör-α ve interlökin-1ß gibi proinflamatuar sitokinleri inhibe eder. MASCC/ISOO klinik uygulama rehberine göre 50 gray dozuna kadar radyoterapi alan ve beraberinde kemoterapi almayan baş-boyun kanserli hastalarda oral mukozitlerin insidansının ve şiddetinin azaltılmasında benzidamin hidroklorür önerilmiştir. Ayrıca, antimikrobiyal ve anestezik özellikleri nedeniyle benzidamin hidroklorür mukozitlere bağlı ağrının azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir[2,3,10].

Sodyum Bikarbonat: Sodyum bikarbonat irritan ve dehidrate edici olmayan ağızda alkali ortam yaratan bir gargaradır. Sodyum bikarbonat oral mukozit riski en az olduğu vakalarda tercih edilmelidir. Benzidamin hidroklorür, sodyum bikarbonat ve karadut şurubu ile yapılan bir çalışmada sodyum bikarbonatın anestezik etkisinin olmaması sebebiyle boğaz ağrısı yaşayan hasta sayısının en fazla görüldüğü grup olmuştur[2,3].

Serum Fizyolojik: %0.9'luk NaCl oral mukozayı irrite etmez ve tükrük pH'sını değiştirmez. Sodyum klorürün granülasyon dokusunun oluşmasına ve iyileşmenin sağlanmasına yardım ettiği düşünülmektedir [2,11,12].

Pilokarbin/Suni Tükrük: Pilokarbin tükrük sekresyonunu stimule eden kolinerjik agonisttir. Radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda, total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın hematopoetik kök hücre nakli öncesi yüksek doz kemoterapi alan hastalarda ağız kuruluğunu önlemek için suni tükrük olarak kullanılmaktadır. Tükrüğün antibakteriyel özelliğine sahip değildir, ancak oral rahatlığın sürdürülmesinde yararlıdır. Bu yüzden MASCC=ISOO klinik uygulama rehberine göre oral mukoziti önlemek için kullanılmaz[2,10,13].

Povidon iyodin: Topikal olarak bakteri, mantar, protozoa ve bazı virüsler üzerinde etkilidir. Fakat mukoziti önleme ve tedavisinde kullanımına yönelik yapılmış çalışma bulunmamakta ve klinik uygulama rehberlerinde yer almamaktadır[2,10,14].

Destek Maddeler/Hücre Koruyucular: Kemoterapi ve radyoterapi oksidatif bir süreç olduğu için açığa çıkan serbest radikaller antioksidanlarla nötralize edilebilmektedir. Antioksidan görevi olan beta-karoten, A ve E vitaminleri; hücre koruyucu özelliği olan sükralfat süspansiyonu, amifostinin, sodyum hiyalüronat, prostaglandin E2 mukoziti önleme ve tedavisinde etkinliğini kanıtlayan çalışmalar yetersiz olmakla beraber MASCC=ISOO klinik uygulama rehberi kullanımını önermemektedir[2,10,15,16,17].

L-Glutamin: Vücutta en çok bulunan aminoasitlerden olup büyüme ve intestinal işlevin idamesi için vazgeçilmez bir diyet bileşenidir. Yüksek doz kemoterapi alan akut lösemili hastalarda oral glutamin ve intravenöz glutamin tedavisinin mukozit gelişimi üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada oral glutamin tedavisi verilen 35 hastanın 30 tanesinde hafif mukozit gelişirken 5 tanesinde ağır mukozit gelişmiştir. Buna karşılık intravenöz glutamin tedavisi uygulanan 35 hastanın tamamında hafif mukozit gelişirken ağır mukozit gelişmediği görülmüştür[18].

MASCC=ISOO klinik uygulama rehberine göre intravenöz glutamin tedavisi total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın hematopoetik kök hücre nakli uygulanmadan önce yüksek doz kemoterapi alan hastalarda mukoziti önlemek için kullanılmaması önerilmektedir[10].

Sitokin Benzeri Ajanlar ve Büyüme Faktörleri: Büyüme faktörlerinin antisitotoksik aktivitesinin; kanser tedavilerinin mukozadaki etkisini durdurabilmesi, keratinosit ve fibroblast büyümesini artırabilmesi ve nötrofil ve makrofajların diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu kolaylaştırması yoluyla doku tamiri ve iyileşmesi sağlanabilmektedir. Bu amaçla granülosit-koloni-uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj-koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF) topikal veya gargara şeklinde kullanılmaktadır[2].

Kaytan ve arkadaşlarının radyoterapi alan oral mukozitli hastalarla yapmış oldukları çalışmaya göre mukozit tedavisinde ağız içi çalkalama solüsyonu olarak GM-CSF uygulamasının grade 3-4 mukoziti olan 22 hastanın 14'ünde etkili olduğu bulunmuştur[20].

Buna karşılık MASCC=ISOO klinik uygulama rehberine göre alojenik veya otolog kök hücre nakli için yüksek doz kemoterapi alan hastalarda GM-CSF ile gargara yapılması önerilmemektedir[20].

Kemoterapi ile beraber radyoterapi alan baş ve boyun kanserli hastalarda Palifermin (keratinosit büyüme faktörü) ile plesobonun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise Paliferminin mukozitin derecesini azalttığı bulunmuştur[19]. MASCC=ISOO kilinik uygulama rehberine göre total vücut ışınlaması ve yüksek doz kemoterapi sonrasında otolog kök hücre nakli uygulanan hematolojik malignansili hastalarda transplant sonrası 3 gün boyunca 60 microgram/gün paliferminin oral mukoziti önlemek için kullanımı önerilmektedir[10].

3. Farmokolojik Olmayan Yaklaşımlar:

Kriyoterapi: Kriyoterapi ağıza alınan buz küpleri veya stikleri sayesinde oral kavitenin soğumasını ve vazokonstrüksiyonu sağlayan bir tedavi yöntemidir. Yarılanma ömrü kısa olan ve bolus olarak verilen 5-Fu ve yüksek doz melphelan gibi ilaçların uygulanmasından 5 dakika önce başlanıp 30 dk boyunca oral kaviteye uygulanır[2]. Yarılanma ömrü uzun olan antineoplastik ajanlarda (Methotrexat ve Doxorubicin gibi), 5-Fluorouracil'i (5-FU) infüzyon şeklinde alan kanser hastalarında, kombine kemoterapi tedavisi alan hastalarda, ağız kanseri, baş ve boyun kanseri olan hastalarda kriyoterapi yararlı değildir[21].

Katrancı ve arkadaşlarının 5-FU bolus infüzyonu alan hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada oral kriyoterapi uygulanan 30 hastanın sadece 1 tanesinde grade-3 mukozit geliştiği gözlenmişken grade-4 mukozit gelişimi gözlenmemiştir[21].

MASCC=ISOO klinik uygulama rehberi bolus 5-FU kemoterapisi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için 30 dk. oral kriyoterapi uygulanması önermektedir. Aynı zamanda rehbere göre hematopoetik kök hücre nakli öncesi total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın yüksek doz melphelan alan hastalarda oral mukoziti önlemek için kriyoterapi uygulanması önerilmektedir[10].

Düşük Doz Lazer Tedavisi: Hematopoetik kök hücre transplantasyonundan önce yüksek doz kemoterapi ya da kemoradyoterapi uygulanan hastalarda düşük doz lazer tedavisinin yara iyileşmesini sağlamakta, ağrı ve inflamasyonu azaltmakta, tükrük bezini uyarmakta olup ayrıca kollajen sentezini arttırmakta, oral mukozada hücre proliferasyonunu ve epitelizasyonu uyarmaktadır. Ancak bu tedavi, pahalı teknoloji ve özel eğitim gerektirmektedir[2,22].

MASCC=ISOO klinik uygulama rehberine göre total vücut ışınlaması olsun ya da olmasın hematopoetik kök hücre nakli uygulaması öncesi yüksek doz kemoterapi alan hastalarda düşük doz lazer tedavisi oral mukoziti önlemek için kullanılması önerilmektedir. Rehbere göre baş ve boyun kanseri olan kemoterapi almaksızın radyoterapi uygulanan hastalarda oral mukoziti önlemek için düşük doz lazer tedavisi uygulanabilir[10].

Khouri ve arkadaşlarının allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada 22 hastanın 12'sine düşük doz lazer terapisi uygulanmış ve DSÖ'nün oral mukozit değerlendirme skalasına göre 12 hastanın mukozit scoru ortalama 1.75± 0.45 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %40'ında herhangi bir

lezyon gelişmezken %75'inde oral ağrı için analjezik kullanılmadığı rapor edilmiştir[22].

Eduardo ve arkadaşlarının hematopoetik kök hücre nakli uygulamasında melphelan alan hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmaya göre lazer tedavisiyle birlikte oral kriyoterapi uygulanan 54 hastada grade-3 ve 4 oral mukozit hiç görülmezken sadece bir hastada grade-2 oral mukozit görülmüştür[23].

Arı Sütü: Arı sütünün epitel hücre yenileme, antiinflamatuar, antioksidan, antitümöral, antimikrobiyal, antiviral, antifungal, alerjik reaksiyonların baskılanması, hücre hasarının önlenmesi, iyileşme ve gelişmeyi hızlandırıcı özllikleri nedeniyle oral mukozitin iyileşme süresini kısaltmaktadır. Bulut Erdem'in diyabet hastalığı ve nötropenisi olmayan kemoterapiye bağlı oral mukoziti olan 103 yetişkin hastayla yapmış olduğu çalışmada 51 hastaya 2x500 mg mukozit üzerine arı sütü uygulanmış ve mukozit iyileşme süresi 2.1±1.4 gün olarak bulunmuştur[1].

Karadut Şurubu: Karadut şurubunun bileşiminde bulunan papyriflavonal A, kuraridin, saphoraflavanone D ve saphoraiso flavanone A iyi bir antifungal ve güçlü antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Candida türlerinden ozellikle Candida Albicans üzerinde antifungal aktivite göstermektedir. Yine yapısında bulunan 2- Arylbenzofurans metisilin dirençli stafilokoklar üzerinde antimikrobiyal etki göstermektedir. Karadut şurubunun özellikle bademcik iltihaplarının giderilmesinde, ağız ve diş yaralarının iyileştirilmesinde kullanıldığı bilinmektedir[24].

Çubukçu ve Çınar'ın kemoterapi alan ağız yarası olmayan kanser hastalarıyla yaptıkları çalışmada karadut şurubu kullanan 30 hastanın 23'ünde oral mukozit gözlenmemiştir. Aynı zamanda ağız kuruluğu ve boğaz ağrısı karadut şurubu kullanan hasta grubunda beklenenden daha az görülmüştür[3]. Doğan ve Can'ın baş boyun radyoterapisi alan 38 deney 42 kontrol grubu hastada her gün radyoterapiden 15 dakika önce, 15 dakika sonra ve tedavi bittikten 6 saat sonra olmak üzere günde 3 kez 20 ml Karadut pekmezi verdiği çalışmalarında mukozitin %38 oranında önlendiği bildirilmiştir[25].

Sonuç ve Öneriler

Kemoterapi alan kanser hastalarında oral mukozit yönetiminin yer aldığı tıp, diş hekimliği ve hemşirelik literatüründe mukoziti tamamen önlemeye yönelik standart bir tedavi veya bakım uygulamaları yoktur. Günümüzde, oral mukozit önleme ve tedavisine ilişkin çok sayıda araştırma olmasına rağmen hiçbir ajanın tam olarak etkin olduğu gösterilmemiş ve standart tedavi olarak kabul edilememiştir. Bunun nedeni farklı ağız bakım rejimlerinin uygulanması ve semptomların giderilmesi için kullanılan ajanların etkinliğinin değişkenlik göstermesidir. Bununla beraber semptomların hafifletilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artılması bakımından bu ajanların kullanılması hastalarda yararlı etkilere sahip olabilmektedir. Oral mukoziti önleme ve tedavisine ilişkin kullanılacak yöntemlere dair rehberlerin geliştirilmesi ve kullanılan ajanların daha büyük örneklem üzerinde etkinliğini gösteren araştırmaların yapılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Bulut Erdem Ö. Kemoterapi alan yetişkin hastalarda arı sütü ile yapilan ağiz bakiminin mukozit derecelerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2012.
2. Kepçioğlu N. Kemoterapi uygulanan hematolojik maligniteli hastalarda oral mukozit riskinin ve bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Haliç Üniversitesi, 2012.
3. Ünal Çubukçu N, Çınar S. Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Oral Mukozitler Önlenebilir mi? Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2012; 2(4): 155-163.
4. Sonis S T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncology 2009; 45(12): 1015-1020.
5. Güngörmüş Z, Bulut Erdem Ö. Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Oral Mukozit. Acı Badem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014; 5(1): 24-30.
6. Peterson D, Lalla R. Oral mucositis: the new paradigms. Current Opinion in Oncology 2010; 22: 318–322.
7. Martinez J M, Pereira D, Chacim S, Mesquita E, Sausa I, Martins Â et.al. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. Supportive Care in Cancer, Springer Berlin Heidelberg publisher 2014; URL: http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-014-2199-y, 13 Mayıs 2014.
8. Antunes H, Sá de Ferreira E, De Faria L, Schirmer M, Rodrigues P, Small I et al. Streptococcal bacteraemia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: The role of tooth brushing and use of chlorhexidine. Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal 2010; 15: e303–309.
9. Madan P D, Sequeira P S, Shenoy K, Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2008; 4: 3–8.
10. MASCC=ISOO Evidence-based clinical practice guidelines for mucositis secondary to cancer therapy. URL: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc%20isoo%20mucositis%20guidelines%20summary%201feb2014.pdf, 14 Mayıs 2014.
11. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulias V E, Niscola P et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013; 21: 3179-3189.
12. Bhatt V, Vendrell N, Nau K, Crumb D, Roy V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Journal of Oncology Pharmacy Practice 2010; 16: 195–204.
13. Jensen S B, Jarvis V, Zadik Y, Barasch A, Ariyawardana A, Hovan A et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013; 21: 3223-3232.
14. Saunders D P, Epstein J B, Elad S, Allemano J, Bossi P, Van de Wetering M D 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.
15. Buentzel J, Micke O, Adamietz I A, Monnier A, Glatzel M, De Vries A. Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2006; 64: 684–91.
16. Nottage M, McLachlan S A, Brittain M A, Oza A, Hedley D, Feld R. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. Support Care Cancer 2003; 11: 41–7.
17. Alvariño-Martín C, Sarrión-Pérez M G. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving

chemotherapy. Journal of Clinical and Experimental Dentistry 2014; 6(1): e74-e80.

18. Demir A D. Yüksek doz kemoterapi alan akut lösemi hastalarında oral ve intravenöz glutamin tedavisinin mukozit gelişimi üzerine etkisinin karşılaştırılması. Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2011.
19. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L et al. Palifermin Decreases Severe Oral Mucositis of Patients Undergoing Postoperative Radiochemotherapy for Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Journal of Clinical Oncology 2011; 29(20): 2815-2820.
20. Kaytan E, Leblebicioğlu B, Coşar R, Taş Ş, Koyuncu H, Öngen B ve ark. Efficacy of granulocyte macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis. Türk Onkoloji Dergisi 2010; 25(1): 20-27.
21. Katrancı N, Ovayolu N, Ovayolu Ö, Sevinç A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy e A randomized controlled trial. European Journal of Oncology Nursing 2012; 16: 339-344.
22. Khourı V Y, Stracıerı A B P L, Rodrıgues M C, Moraes D A, Pıeronı F, Sımões B P et al. Use of Therapeutic Laser for Prevention and Treatment of Oral Mucositis. Brazilian Dental Journal 2009; 20(3): 215-220.
23. Eduardo F P, Bezinelli L M, Lopes R M G, Sobrinho J J N, Hamerschlak 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. Hematological Oncology 2014; URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2133/pdf, 14 Mayıs 2014.
24. Yigit N, Yigit D, Ozgen U, Aktaş E. Anticancidal activity of black mulberry. Turkish Microbiological Society 2007; 37(3): 169-173.
25. Demir Doğan M. Baş-Boyun Radyoterapisi Alan Hastalarda Karadut Pekmezinin Oral Mukozitleri Önleme Etkisi İstanbul Üniversitesi SBE. Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul, 2014