

# Kemoterapi ve Radyoterapi Uygulanan Baş-Boyun Kanserli Hastalarda Mukozit Yönetimine Yönelik Kullanılan Oral Ajanların Retrospektif Olarak İncelenmesi

Retrospective Investigation of Oral Agents Used for Management of Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Radiotherapy and Chemotherapy

(Araştırma)

*Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2017, 4(1), 15-27*

**Kübra ÇITLAK<sup>1</sup>, Sevgisun KAPUCU<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 21 Eylül 2016

Kabul Tarihi: 27 Ocak 2017

**ÖZ**

**Amaç:** Bu araştırma kemoterapi ve radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda mukozit yönetimine yönelik kullanılan oral ajanların incelenmesi amacıyla retrospektif tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde yürütölmüştür. Araştırmanın örneklemini tanı konduktan sonra tedavi amaçlı planlanmış kemoterapi ve radyoterapi kürü almak için Mayıs 2012-Mayıs 2015 tarihleri arasında klinikte yatışı olan 46 hastanın hastane kayıtları oluşturmuştur. Veriler araştırmacı tarafından geliştirilen dosya inceleme formu kullanılarak toplanmış olup, hasta dosyalarında var olan DSÖ Oral Toksikite Skalasına göre değerlendirilmif oral mukozit dereceleri bu forma eklenmiştir. Grup farklılıklarının belirlenmesinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Testi, iki sayısal değişken arasındaki ilişkiye bakmak için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya alınan baş-boyun kanserli hastaların %39.1'inin 61 yaş ve üzeri, %84.8'inin erkek, %45.7'sinin ise larenks kanseri olduğu belirlenmiştir. Tedavi sürecinde hastaların %13'ünde mukozit görölmez iken, %30.4'ünde Grade 2, %26'sında Grade 3 ve %17.3'ünde Grade 4 seviyesinde oral mukozit görölümüştür. Hastaların %4.4'ünde grade 2 oral mukozitte sukralfat-lidokain karışımı, %6.6'sında grade 3 oral mukozitte nistatin+klorheksidin+L-Glutamin kombinasyonu, %10.9'unda grade 4 oral mukozitte sadece oral L-Glutamin kullanıldığı saptanmıştır.

İletifim : citlakkubra@gmail.com

**Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda; baş-boyun radyoterapisi alanlarda oral mukozit yönetiminde kullanılan ağız bakım ajanlarının etkinliğine ilişkin randomize kontrollü çalışmaların yapılması ve rehberlere göre etkinliği kanıtlanmış ağız bakım ajanlarının etkin kullanımı önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız bakım ajanları, baş-boyun kanserleri, hemşirelik, oral mukozit, radyoterapi.

## ABSTRACT

**Aim:** This study was conducted as a retrospective descriptive study with the aim of investigating the oral agents used for management of mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy.

**Material and Methods:** The study was conducted in Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Education and Research Hospital Radiation Oncology Clinic. The sample of the study composed hospital records of 46 patients who were staying at the clinic to get radiotherapy and chemotherapy cures planned for treatment after diagnosis between May 2012 and May 2015. Data was collected by using a file review form developed by the researcher, degrees of oral mucositis which had already been evaluated according to the WHO oral toxicity scale and was present in patient files were added into the review form. Non-parametric statistics including Mann-Whitney U Test and Kruskal Wallis Test for group comparisons and Spearman's correlation analysis for relations among quantitative variables were used.

**Results:** Of the patients with head and neck cancer, 39.1% were 61 years old and older, 84.8% were men, 45.7% had laryngeal cancer. During the treatment period while mucositis was not observed in 13% of the patients, Grade 2 oral mucositis was observed in 30.4% of the patients, Grade 3 in 26% of the patients and Grade 4 in 17.3% of the patients. In 4.4% of patients having grade 2 oral mucositis mixture of sucralfat-lidocain was used, in 6.6% of patients having grade 3 oral mucositis nystatin+chlorhexidin+L-Glutamin was used and in 10.9% of patients with grade 4 oral mucositis oral L-Glutamin was used.

**Conclusion:** In the direction of results obtained in this study, it was recommended that randomized controlled studies on the effectiveness of the oral care agents used in the management of oral mucositis in the patients receiving head and neck radiotherapy should be conducted and effective use of the oral care agents, effectiveness of which are proven according to the guides, should be provided.

**Key Words:** Oral care agents, head-neck cancers, nursing, oral mucositis, radiotherapy.

## GİRİŞ

Baş-boyun kanserleri, burun ve nazofarenksin mukozal yüzeyinden başlayarak trakea ve özefagusun torakal bölümü boyunca uzanan bölgeyi kapsayan kanserler için kullanılan bir terimdir<sup>1,2</sup>. DSÖ'nün 2012 yılına ait verilerine göre 14.1 milyon yeni kanser vakası arasında baş-boyun kanseri insidansının yüz binde 9.2 olduğu bildirilmektedir<sup>3-7</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2013 yılı verilerine göre ise baş-boyun kanseri insidansının yüz binde 16.2 olduğu rapor edilmiştir<sup>8</sup>. Baş-boyun kanserleri epidemiyolojik veriler açısından en önemli kanserler arasında yer almamakla birlikte, hastalık süreci ve tedavisinde kullanılan yöntemlere bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle hastaların günlük yaşamlarında sınırlılıklara yol açan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen komplike kanser türlerinden biridir<sup>1</sup>.

Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde, tek başına veya cerrahi ve kemoterapi ile birlikte olmak üzere, sıklıkla başvurulan yöntem radyoterapidir<sup>2</sup>. Radyoterapi sonucu en sık görülen komplikasyonlar: yorgunluk, cilt değişiklikleri, ağız kuruluğu, mukozit, tat değişiklikleri, ağızda/boğazda ağrı, disfaji, odinofaji, iştahsızlık, bulantı, kusma ve emosyonel (anksiyete, depresyon, korku, stres, yalnızlık, kontrol kaybı) değişikliklerdir<sup>9</sup>. Radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda sıklıkla görülen komplikasyonlardan biri olan oral mukozit, radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi alan hastalarda daha erken dönemde başlar, daha ciddi seyrederek ve geç iyileşir<sup>9,10</sup>. Genellikle ön oral kavitede (bukkal mukoza, dudaklar ve dilin arka kısmı) gelişen mukozit, oral mukoza epitel hücrelerinin hızlı bölünmesi sebebiyle sitotoksik ajanlar tarafından kanser hücrelerine benzetilerek hasara uğrarlar<sup>10</sup>. Akkaş ve arkadaşlarının 2013 yılında baş boyun kanserli hastalarla yapmış oldukları çalışmada radyoterapi alan hastaların %90'ında ağız kuruluğu, %95'inde kilo kaybı, %82'sinde grade 1-2 mukozit görüldüğü belirtilmiştir<sup>11</sup>. Haefner ve arkadaşlarının radyoterapi alan 238 hasta ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada ise akut dönemde 131 hastada disfaji, 69 hastada dermatit geliştiği kaydedilmiştir<sup>12</sup>. Karthikeyan ve arkadaşlarının kanser tedavisi alan 121 hasta ile yaptıkları çalışmada radyoterapi alan hastaların %45'inde ciddi yorgunluk gözleendiği bildirilmiştir<sup>13</sup>. Bostanoğlu'nun radyoterapi alan baş boyun kanserli hastaların yaşadıkları semptomları belirlemek amacıyla 2014 yılında yapmış olduğu çalışmasında, radyoterapi sonrası 47 hastada ağrı, halsizlik, ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve tat değişikliği gibi semptomların görülme oranının %100 olduğu belirtilmiştir<sup>14</sup>.

Mukozit sorunu yaşayan hastalarda, güçlü ağrı kesicilerin kullanımını gerektirebilen ağrı, çiğneme ve yutma güçlüğü, beslenme bozukluğuna bağlı malnütrisyon, dehidratasyon, anoreksi ve kaşeksi gibi komplikasyonlar görülürken; enfeksiyon nedeniyle hastanede kalış süreleri uzamakta ve mortalite oranı artmaktadır. Bunun yanı sıra hastalar yaşadığı tüm bu sorunlar nedeniyle, özellikle enfeksiyona bağlı olarak tedavi kürlerini almada ve tamamlamada sorunlar yaşayabilmektedir<sup>10,15</sup>. Trotti ve arkadaşlarının radyoterapi alan baş boyun kanserli hastalarda görülen oral mukozit sıklığı ve oral mukozitin sonuçlarını belirlemek amacıyla yapmış oldukları sistematik literatür derlemesinde 33 çalışma taranmış ve çalışmaların %10'unda oral mukozitin en sıkıntılı semptomu olarak ağız içinde ağrı olduğu rapor edilmiştir. Yine aynı derlemede çalışmaların %12'sinde oral mukozite bağlı yutma zorluğu, %3'ünde oral mukozite bağlı dehidratasyon, %3'ünde oral mukozite bağlı ağrı nedeniyle opioid türevi analjezik kullanımı, %30'unda oral mukozite bağlı kilo kaybı ve %63'ünde oral mukozite bağlı tedavi dozunun atlanması ya da doz azaltılması yapıldığı belirtilmiştir<sup>15</sup>. Mukoziti olan hastalar daha fazla opioid türevi ağrı kesici kullanmakta ve besin destek ürünlerine de gereksinim duymaktadır<sup>16</sup>. Ayrıca bu hastalarda enfeksiyon oranları mukoziti olmayanlara göre daha yüksek seyrettiği için hastanede kalış süreleri uzamakta bu durumda sepsise bağlı mortaliteyi arttırmaktadır. Bunun yanı sıra hastalar yaşadığı tüm bu sorunlar nedeniyle, özellikle enfeksiyona bağlı olarak tedavi kürlerini almada ve tamamlamada sorunlar yaşayabilmektedir<sup>10</sup>. Hastanın genel durumunun bozulmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açan oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi önemlidir<sup>16</sup>.

Kemoradyoterapi ve radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda, genel durumunun bozulmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açan oral mukozitin önlenmesi ve erken dönemde tedavi edilmesi önemlidir<sup>9,14</sup>. Bu amaçla benzidamin hidroklorür,

klorheksidin, karbonat, povidon iyot, palifermin, GM-CSF, karışım gargarası (sükralfat, difenhidramin, lidokain, antiasit) gibi oral ajanlar kullanılmaktadır<sup>17-19</sup>. Bu ajanların etkinliğine dair birçok çalışma ve bu çalışmaları temel alarak geliştirilmiş rehberler bulunmaktadır. Oral mukozit gelişimini önlemede kullanılan pek çok ajanın olmasına rağmen bu kullanımların kurumsal farklılıklar gösterdiği ve önerilen standart bir uygulama bulunmamaktadır<sup>20</sup>.

Ülkemizde kemoradyoterapi ve radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda oral mukozit yönetimine yönelik kullanılan oral ajanlar konusunda araştırmalara kaynak olabilecek retrospektif çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilecek sonuçların kemoradyoterapi ve radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda oral mukozit yönetimine yönelik kullanılan oral ajanların etkinliği üzerine yapılacak çalışmalara kaynak olabileceği düşünülmektedir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Araştırmanın Tipi

Araştırmanın yöntemi retrospektif tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır.

### Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Mayıs 2012 - Mayıs 2015 tarihleri arasında yatarak kemoterapi ve radyoterapi alan baş boyun kanserli hastalar oluşturmaktadır. Örneklemi ise, aynı tarihler içinde tanı konduktan sonra tedavi amaçlı planlanmış birinci kemoterapi ve radyoterapi kürü alan, mukozit yönetimine yönelik oral ajanların uygulandığı baş-boyun kanserli hastalar oluşturmıştır. Radyasyon Onkolojisi Klinik kayıtları taranarak Mayıs 2012- Mayıs 2015 tarihleri arasında yatarak radyoterapi alan toplam 65 baş-boyun kanserli hastanın arşiv numaralarına ulaşılmıştır. Bu arşiv numaraları ile klinik arşivinden ulaşılabilen hasta dosya sayısı toplam 46 olup evrenin %71'ine ulaşılmıştır. Ulaşılamayan dosyalar hastanedeki tüm klinikler sorgulandıktan sonra hastaların kendi dosyalarını yasak olmasına rağmen hastane dışına çıkarmış oldukları sonucuna varılmıştır.

### Veri Toplama Araçları

Araştırmada, araştırmacı tarafından literatür incelemesi sonucu geliştirilen; sosyodemografik, sosyal ve tıbbi özelliklerine ilişkin sorular içeren '*Dosya İnceleme Formu*' kullanılmıştır. Araştırmacı tarafından literatüre dayalı olarak<sup>7,9,20-24</sup> hazırlanan dosya inceleme formunda hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, kronik hastalık varlığı, sigara ve alkol alışkanlık öyküsü, tanısı, klinik evresi, tedavi şekilleri, radyoterapi dozu ve fraksiyon sayısı, kemoradyoterapide kullanılan kemoterapi ajanının ne olduğu, tedavi süresince beslenme şekli ve oral mukozit yönetiminde kullanılan ajan ya da ajanlara dair toplam 14 soru bulunmaktadır. Tedavi süresince hasta dosyalarında var olan DSÖ Oral Toksikite Skalasına göre değerlendirilmiş oral mukozit derecelerinden en yüksek değeri dosya inceleme formunun en son sorusunda sorgulanmıştır.

## Araştırmanın Uygulaması

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Mayıs 2012–Mayıs 2015 tarihleri arasında radyoterapi almak için yatışı olan 46 baş-boyun kanserli hastaların dosyaları araştırmacı tarafından retrospektif olarak incelenmiştir. Veriler araştırmacı tarafından 15-19 Şubat 2016 tarihleri arasında mesai saatleri içerisinde hastane arşivinde hastaların dosyaları ‘Dosya İnceleme Formu’ yönlendirmesinde incelenerek toplanmıştır. Hastalara ait hemşire gözlem formunun arka yüzünde bulunan ‘DSÖ Toksikite Skalası’na göre tedavi süresince hemşire tarafından değerlendirilip kaydedilen en yüksek oral mukozit derecesi ‘Dosya İnceleme Formu’nun en son kısmında bunun için ayrılmış yere kaydedilmiştir. Her bir hasta dosyasının incelenerek verilerin doldurulması yaklaşık 30 dakika sürmüştür.

## Verilerin Analizi

Araştırmanın verileri SPSS 20.0 paket programında; tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (sayı, yüzde, ortanca, minimum ve maksimum değerler), Kolmogorov-Smirnov ( $n>30$ ), Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U testi (Z tablo değeri), Kruskal-Wallis H Testi ( $\chi^2$  tablo değeri), Spearman Korelasyon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

## Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygun bulunmuştur. (Karar no: GO 15/714 -11). Araştırmanın yapıldığı hastaneden yazılı izin alınmıştır (Sayı no: 20033663/).

## Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma verileri DSÖ Toksikite Skalası Mayıs 2012 tarihinden itibaren araştırmanın yapıldığı hastanenin hemşire gözlemlerinde yer alması nedeniyle Mayıs 2012-Mayıs 2015 yılları ile sınırlıdır. Aynı zamanda çalışmanın retrospektif olması sebebiyle skalaların araştırmacı tarafından puanlanmaması, skala puanlarının ve tüm verilerin hasta dosyalarında alınması, hemşire gözlemlerinde değerlendirilmiş olan ağrının oral mukozit ağrısına ait olduğuna dair veri bulunmaması, oral mukozitin radyoterapi seansının kaçınıcı gününde geliştiğine dair bilginin olmaması araştırmanın sınırlılıklarını oluşturmuştur. Ayrıca baş-boyun kanserli hastaların tedavilerinin genellikle yatış gerektirmeden her gün radyoterapi seanslarına gelerek tedavi olmaları, hasta dosyalarının hastalar tarafından hastane dışına çıkarılması nedeniyle bazı hasta dosyalarına (19 hasta dosyası) ulaşılamaması evrenin tamamına ulaşmamızı engellemiştir.

## BULGULAR

Son üç yıl içinde radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastaların yaş ortalamasının  $55.24\pm 15.88$  olduğu ve hastaların %39.1’inin 61 yaş ve üzerinde, %84.8’inin erkek, %56.5’inin ilkökul mezunu olduğu saptanmıştır. Hastaların %43.5’inin en az bir kronik hastalığı olduğu, hastalardan %78.3’ünün sigara içtiği ve %15.2’sinin alkol

kullandığı belirlenmiştir. Hastaların %45.7'sinin larenks kanseri olduğu, %63'ünün hem kemoterapi hem radyoterapi aldığı, %58.6'sının 66 Gy ve üstünde radyoterapi dozu aldığı ve %58.6'sının radyoterapi dozunu 33 fraksiyon ve üstünde aldığı görülmüştür. Hastaların %47.8'inin tedavi süresince oral ve enteral ürünler ile beslendiği belirlenmiştir. Hastaların tedavi sürecinde DSÖ toksisite skalasından aldıkları puanların dağılımı incelendiğinde; hastaların %13'ünde mukozit görülmez iken, %30.4'ünde grade 2, %26'sında grade 3 ve %17.6'sında grade 4 seviyesinde oral mukozit görüldüğü saptanmıştır.

Hastaların tedavi süresinde en yüksek oral mukozit derecesinde kullandıkları oral ajanların kombinasyonlarına bakıldığında; %6.6'sında tedavi süresi boyunca hiç oral mukozit görülmediği ve herhangi bir oral ajanın kullanılmadığı görülmüştür. Hastaların %4.4'ünde grade 2 oral mukozitte; sukralfat-lidokain karışımı, %6.6'sında grade 3 oral mukozitte ise; nistatin+klorheksidin+L-glutamin kombinasyonu, %10.9'unda grade 4 oral mukozitte; sadece oral L-glutamin kullanıldığı tespit edilmiştir. En fazla oral bakım ajanı içeren “nistatin+sukralfat-lidokain+klorheksidin+benzidamin+flurbiprofen Oral Sprey+L-glutamin+sodyum bikarbonat+ ağız bakım kitinden” oluşan kombinasyonun hastaların %2.2'sinde grade 3 oral mukozitte kullanıldığı bulunmuştur (Tablo 1).

Hastaların tedavi süresince kombine olarak kullandıkları oral ajanlar incelendiğinde; hastaların %23'ünün oral L-glutamin şase, %18.8'inin nistatin, %15.8'inin klorheksidin, %12.9'unun 250 ml sukralfat + 10 ml lidokain, %9.4'ünün benzidamin hidroklorid kullandığı belirlenmiştir. Hastaların sodyum bikarbonat (%8.6), gelclair jel® (%1.4) ve flurbiprofen oral sprej ajanını (%0.7) diğer ağız bakım ajanlarına göre daha az oranda kullandıkları saptanmıştır.

Tedavi süresince kombine olarak kullanılan ağız bakım ajanlarına göre oral mukozit derecesine bakıldığında; nistatin süspansiyon kullananların %38.4'ünde grade 3, 250 ml sukralfat+10 ml lidokain kullananların %33.3'ünde grade 3, klorheksidin kullananların %40.9'unda grade 2, benzidamin hidroklorid kullananların %38.4'ünde grade 2 ve 3, oral L-glutamin şase kullananların %31.2'sinde grade 2, sodyum bikarbonat kullananların %33.4'ünde grade 3, ağız bakım kiti kullananların %38.5'inde grade 2 ve 3, gelclair jel® kullananların %50'sinde 2 ve 4, flurbiprofen oral sprej kullananların %100'ünde grade 3 oral mukozit görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kronik hastalık, sigara ve alkol kullanma öyküsüne göre WHO toksisite skalasından aldıkları puanlara bakıldığında, grublar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda, radyoterapi dozu ile fraksiyon arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0.604;p=0.000$ ). Buna göre radyoterapi dozu arttıkça, fraksiyonda orta derecede artacaktır. Aynı şekilde fraksiyon arttıkça, radyoterapi dozu da orta derecede artacaktır. Radyoterapi dozu ile en yüksek oral mukozit derecesi ve en yüksek ağrı puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0.05$ ). En yüksek oral mukozit derecesi ile en yüksek ağrı puanı arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0.425;p=0.003$ ). Buna göre en yüksek oral mukozit derecesi arttıkça, en yüksek ağrı puanı zayıf derecede artacaktır (Tablo 2).

**Tablo 1. Tedavi Süresince En Yüksek Oral Mukozit Derecesinde Kullanılan Ağız Bakım Ajanlarının Kombinasyonları (n: 46)**

<b>Ağız Bakım Ajanlarının Kombinasyonları</b>	<b>Oral Mukozit Derecesi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Oral bakım ajanı kullanılmamış	Grade 0	3	6.6
L-Glutamin	Grade 4	5	10.9
Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+Sodyum Bikarbonat	Grade 2	1	2.2
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+L-Glutamin+ Sodyum Bikarbonat	Grade 4	1	2.2
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Benzidamin +Sodyum Bikarbonat+Ağız Bakım Kiti*	Grade 4	1	2.2
Nistatin+L-Glutamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 4	1	2.2
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Benzidamin+L-Glutamin	Grade 4	1	2.2
Sukralfat-lidokain	Grade 2	2	4.4
Sukralfat-lidokain+Klorheksidin	Grade 0	1	2.2
Nistatin+Benzidamin+L-Glutamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 2	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+L-Glutamin+Gelclair jel®+Ağız Bakım Kiti	Grade 2	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+L-Glutamin	Grade 3	3	6.6
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+Benzidamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 2	1	2.2
Klorheksidin+L-Glutamin+Sodyum Bikarbonat	Grade 3	1	2.2
L-Glutamin+Sodyum Bikarbonat+Ağız Bakım Kiti	Grade 1	1	2.2
Klorheksidin+L-Glutamin	Grade 2	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+L-Glutamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 2	1	2.2
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+L-Glutamin	Grade 0	1	2.2
Nistatin+Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+Benzidamin+L-Glutamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 3	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+L-Glutamin+Benzidamin+Sodyum Bikarbonat	Grade 2	1	2.2
Sodyum Bikarbonat	Grade 1	1	2.2
Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+L-Glutamin+Gelclair jel®	Grade 4	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+Benzidamin+L-Glutamin	Grade 2	1	2.2
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+L-Glutamin	Grade 3	1	2.2

**Tablo 1. Tedavi Süresince En Yüksek Oral Mukozit Derecesinde Kullanılan Ağız Bakım Ajanlarının Kombinasyonları (n: 46) (Devam)**

<b>Ağız Bakım Ajanlarının Kombinasyonları</b>	<b>Oral Mukozit Derecesi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sukralfat-lidokain+Ağız Bakım Kiti	Grade 3	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+Benzidamin+L- Glutamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 2	1	2.2
Nistatin+Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+Benzidamin+Flurbiprofen Oral Sprey+ L- Glutamin+Sodyum Bikarbonat+Ağız Bakım Kiti	Grade 3	1	2.2
Nistatin+Klorheksidin+L- Glutamin+Sodyum Bikarbonat	Grade 3	1	2.1
Nistatin+Benzidamin	Grade 4	1	2.1
Nistatin+Klorheksidin+L- Glutamin	Grade 2	1	2.1
Nistatin+Sodyum Bikarbonat	Grade 3	1	2.1
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Benzidamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 3	1	2.1
L- Glutamin+Sodyum Bikarbonat	Grade 1	1	2.1
Nistatin+Benzidamin+L- Glutamin+Ağız Bakım Kiti	Grade 3	1	2.1
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+Benzidamin+L- Glutamin	Grade 3	1	2.1
Sukralfat-lidokain+L- Glutamin	Grade 2	1	2.1
Nistatin+ Sukralfat-lidokain+Klorheksidin+L- Glutamin+Sodyum Bikarbonat	Grade 4	1	2.1

\*Ağız Bakım Kitinde bulunan temizleme solüsyonu klorheksidin glukonat içermektedir.

**Tablo 2. Nicel Değişkenlerin Birbirleriyle Olan İlişkisinin Dağılımı**

<b>Korelasyon (n=46)</b>	<b>Yaş</b>	<b>Radyoterapi Dozu</b>	<b>Fraksiyon</b>	<b>En Yüksek Oral Mukozit Derecesi</b>	<b>En Yüksek Ağrı Puanı</b>
Yaş	r=1.000 -	r=-0.071 p=0.641	r=0.089 p=0.555	r=-0.180 p=0.232	r=0.008 p=0.956
Radyoterapi Dozu	r=-0.071 p=0.641	r=1.000 -	r=0.604 p=0.000	r=0.194 p=0.195	r=0.154 p=0.306
Fraksiyon	r=0.089 p=0.555	r=0.604 p=0.000	r=1.000 -	r=0.236 p=0.114	r=0.248 p=0.096
En Yüksek Oral Mukozit Derecesi	r=-0.180 p=0.232	r=0.194 p=0.195	r=0.236 p=0.114	r=1.000 -	r=0.425 p=0.003
En Yüksek Ağrı Puanı	r=0.008 p=0.956	r=0.154 p=0.306	r=0.248 p=0.096	r=0.425 p=0.003	r=1.000 -

## TARTIŞMA

Baş-boyun kanserli hastalarda yapılan çalışmalar ve literatür<sup>9-11,14,20,21,25-27</sup> incelendiğinde, radyoterapi ve kemoradyoterapiye bağlı olarak en sık görülen komplikasyonun oral mukozit olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda yüksek oranda grade 2 seviyesinde oral mukozit görüldüğü saptanırken, Epstein ve arkadaşlarına göre baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapi ve kemoradyoterapi süresince daha çok grade 3 oral mukozit görülmektedir<sup>22</sup>.

Araştırmamızda hastaların %6.6'sında tedavi süresi boyunca hiç oral mukozit görülmediği ve herhangi bir oral ajanın kullanılmadığı belirlenmiştir. Hastaların %4.4'ünde grade 2 oral mukozitte sukralfat-lidokain karışımı, %6.6'sında grade 3 oral mukozitte nistatin+klorheksidin+L-glutamin kombinasyonu, %10.9'unda grade 4 oral mukozitte sadece oral L-glutamin kullanıldığı tespit edilmiştir. En fazla oral bakım ajanı içeren nistatin+sukralfat-lidokain+klorheksidin+benzidamin+flurbiprofen oral sprey+L-glutamin+sodyum bikarbonat + ağız bakım kitinden oluşan kombinasyon hastaların %2.2'sinde grade 3 oral mukozitte kullanıldığı bulunmuştur. Bu durumun tedavi sürecinde oral mukozit şiddeti artıkça mukozit yönetimi için mevcut kullanılan oral bakım ajanı veya ajanlarına eklemeler yapılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Literatürde<sup>28-35</sup> bu kombinasyonların kullanımı ve etkinliğine ilişkin çalışmalara rastlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların mukozit yönetiminde L-glutamin şase, nistatin, klorheksidin, benzidamin hidroklorid, sukralfat - lidokain karışımı, sodyum bikarbonat, ağız bakım kiti, gelclair jel®, flurbiprofen oral sprey gibi oral ajanlardan oluşan değişik kombinasyonlar kullanıldığı görülürken literatürde<sup>24,28-30</sup> bu oral ajanların tek başına kullanımına dair etkinlik çalışmaları bulunmaktadır. MASCC=ISOO rehberine göre; özellikle klorheksidinin oral mukoza epiteline zarar verdiği, ağız içinde yanma ve ağrıya neden olduğu, oral mukozit önleme ve tedavisinde etkili olmadığı için oral mukozit yönetiminde kullanımının önerilmediği görülmektedir<sup>28</sup>. Can'ın 2010 yılına ait konsensusunda da baş-boyun radyoterapisi uygulanan hastalarda klorheksidin kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir<sup>29</sup>. Demir Doğan'ın yapmış olduğu çalışmasında nistatin kullanan 42 radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastanın %26.8'inde grade 3 oral mukozit geliştiği kaydedilmiştir<sup>24</sup>. Shebani ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, radyoterapi alan baş- boyun kanserli hastalarda oral mukozit önleme ve yönetiminde benzidamin gargarası kullanan hasta grubunda dördüncü haftadan itibaren oral mukozit derecesinin, istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı belirtilmiştir<sup>30</sup>.

Meredith ve arkadaşlarının tarafından 1997 yılında sukralfat, difenhidramin, lidokain, antasit kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmada, bu karışımı kullanan hastalarda ciddi mukozit görülmediği bildirilmiştir<sup>31</sup>. Çalışmamızda ise, sukralfat - lidokain karışımı kullanan hastaların, kullanmayanlara göre en yüksek oral mukozit derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun hastalarda oral mukozit şiddeti arttığında sukralfat - lidokain karışımının kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sukralfat-lidokain karışımı radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda oral mukozit tedavisinde ve mukozite bağlı ağrının giderilmesinde kliniklerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bazı kliniklerde bu karışımın içerisine antihistaminik şurup ve

nistatin süspansiyon eklenmekte ve hastalara yemeklerden önce yutarak ya da gargara yaptırılarak kullanımları önerilmektedir. Buradaki amaç, mukozite bağlı ağrıyı azaltıp hastaların yemek yiyebilmelerini sağlamaktır. Fakat radyasyon onkolojisinde bir gelenek haline gelen ve ağız kuruluğunu hafiflettiği bilinen bu karışıma dair literatürde yer alan çalışmalar yetersiz olması sebebiyle MASCC=ISOO rehberi de sukralfatın kullanımını önermemektedir<sup>28</sup>. Can'ın 2010 yılına ait konsensusunda baş-boyun radyoterapisi alan hastaların oral mukozit tedavisinde sukralfat kullanılmayacağı bildirilmektedir<sup>29</sup>.

Ayrıca çalışmamızda hastaların sadece %8.6'sının sodyum bikarbonat kullandığı saptanmış olup, kullananların %33.4'ünde grade 3 oral mukozit geliştiği ve %83.4'ünde ağrı şiddetinin 1-5 puan arasında olduğu tespit edilmiştir. MASCC=ISOO klinik uygulama rehberine göre oral mukozit önlemede kullanımı önerilmektedir<sup>28</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda sodyum bikarbonatın etkinliği vurgulanır<sup>29,33,35</sup> iken, bazılarında ise etkin olmadığı<sup>21,32,34</sup> belirtilmiştir. Madan ve arkadaşlarının baş-boyun radyoterapisi alan kanserli hastalarla yapılan deneysel çalışmasında, hastalar dört gruba ayrılmış (klorheksidin, povidon iyot ve sodyum bikarbonat kullananlar ve kontrol grubu) ve en etkin ajanın sodyum bikarbonat olduğu saptanmıştır<sup>36</sup>.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kronik hastalık, sigara ve alkol kullanma öyküsüne göre WHO toksisite skalasından aldıkları puanların farklı olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde Papadeas ve arkadaşlarına göre yaş ile mukozit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır<sup>37</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda ise, oral mukozit gelişimde kadın cinsiyet, genç veya ileri yaş, kronik hastalıklardan özellikle diabetes mellitus, sigara ve alkol kullanım öyküsünün etkili olduğu belirtilmiştir<sup>38,39-44</sup>. Ancak eğitim durumunun mukozit ile ilişkilendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda en yüksek oral mukozit derecesi ile en yüksek ağrı puanı arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup, oral mukozit derecesi arttıkça hastaların ağrı skalasından aldıkları puan da zayıf derecede arttığı görülmüştür. Literatür ve yapılan diğer çalışma sonuçları da bizim araştırma sonucumuzu desteklemektedir<sup>24,45-49</sup>.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda son üç yıl içerisinde radyoterapi ve kemoterapi alan baş-boyun kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ünde grade 2 düzeyinde oral mukozit görüldüğü tespit edilmiştir. Tedavi sürecinde hastalarda görülen oral mukozitin yönetiminde ise, doktor istemiyle yönlendirilen L-glutamin şase, nistatin, klorheksidin, benzydamin hidroklorid, sukralfat - lidokain karışımı, sodyum bikarbonat, ağız bakım kiti, gelclair jel®, flurbiprofen oral sprey gibi oral bakım ajanlarından oluşan değişik kombinasyonların kullanıldığı ve hemşireler tarafından oral mukozit şiddetini ve mukozite bağlı komplikasyonların kaydını içeren kayıt bir formunun bulunmadığı saptanmıştır.

Radyoterapi ve kemoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda görülen oral mukozitin etkin yönetiminin sağlanabilmesi için;

- Hemşireler tarafından oral mukozit şiddetini ve mukozite bağlı komplikasyonların kaydını içeren kayıt formunun kullanılması,
- Kanser hastalarında özellikle baş-boyun radyoterapisi alanlarda oral mukozit yönetiminde kullanılan ağız bakım ajanlarının etkinliğine ilişkin randomize kontrollü çalışmaların yapılması,

- Hemşireler tarafından oral mukozit şiddetini ve mukozite bağlı komplikasyonların önlenmesinde yol gösterici rehberlerin geliştirilmesi önerilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Öztürk E. Radyoterapi Alan Baş Ve Boyun Kanserli Hastalarda Yaşam Kalitesi Ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2011.
2. Hu K, Han P, Harrison LB. Current Management of Oral cavity/oropharynx/Hipoharynx Cancer. In: Haffty, B.G., Wilson, L.D. (eds), Radiation Oncology. Jones and Publishers 2009; 251-278.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et.al. Cancer incidence and mortality patterns in europe: estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer 2013; 49(6): 1374-1440.
4. Cancer facts and statistics (internet). Erişim adresi: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/index>. (Erişim tarihi: 12.04.2015).
5. WHO 2020 cancer statistics Prediction (internet). Erişim adresi: [http://globocan.iarc.fr/Pages/burden\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx). (Erişim tarihi: 04.03.2016).
6. GLOBOCAN 2012: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Erişim adresi: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). (Erişim tarihi: 12.04.2015).
7. World Health Statistics 2012 (internet). Erişim adresi: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf?ua=1&ua=1). (Erişim tarihi: 12.04.2015).
8. Sağlık Bakanlığı. 2009 Türkiye kanser istatistikleri (internet). Erişim tarihi: [http://kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2009kanseraporu-1.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu-1.pdf). (Erişim tarihi: 11.04.2015).
9. Sis Çelik A. Radyoterapi sonucu gelişen yan etkiler ve hemşirelik yaklaşımı. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014; 3(3): 933-947.
10. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Seminars in Radiation Oncology 2009; 19: 29-34.
11. Atasever Akkaş E, Yücel B, Kılıçkap S, Akgül Babacan N, Altuntaş EE. Baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. Cumhuriyet Tıp Dergisi, 2013; 35: 66-75.
12. Haefner MF, Lang K, Krug D, Koerber SA, Uhlmann L, Kieser M ve et. al. Prognostic factors, patterns of recurrence and toxicity for patients with esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemo-radiotherapy. Journal of Radiation Research 2015; 1-8. Doi: 10.1093/jrr/rrv022.
13. Karthikeyan G, Jumrani D, Prabhu R, Manoor UK, Supe SS. Prevalence of fatigue among cancer patients receiving various anticancer therapies and its impact on quality of Life: A cross-sectional study. Indian Journal of Palliative Care 2012; 18: 165-75.
14. Bostanoğlu K. Radyoterapi Alan Baş Boyun Kanserli Hastaların Yaşadıkları Semptomların Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2014.
15. Trotti A, Bellmb LA, Epstein JB, Framee D, Fuchs HJ, Gwede CK et. al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiotherapy and Oncology 2003; 66: 253-262.
16. Tekinsoy Kartın P. Radyoterapi Uygulanan Baş Boyun Kanserli Bireylerde Oral Mukozit Önleme Protokolünün Yaşam Kalitesine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2010.
17. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. Contemporary Clinical Dentistry 2011; 2(1): 8-12.

18. 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.
19. Kaytan E, Leblebicioğlu B, Coşar R, Taş Ş, Koyuncu H, Öngen B ve et. al. Efficacy of granulocyte macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010; 25(1): 20-27.
20. Çıtlak K, Kapucu S. Kemoterapi Alan Hastalarda Görülen Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2015; 2(1): 70-77.
21. Ünal Çubukçu N, Çınar S. Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Oral Mukozitler Önlenebilir mi? *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012; 2(4): 155-163.
22. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L et. al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. *CA: A Cancer Journal of Clinics* 2012; 62: 400-422.
23. Çukurova İ, Özkul MD, Çerçi İ, Arslan İB, Demirhan E. Baş boyun kanserli hastalarda etiyolojik ve epidemiyolojik faktörler. *Türk Otolarengoloji Arsivi* 2007; 45(4): 217-223.
24. Demir Doğan, M. Baş-Boyun Radyoterapisi Alan Hastalarda Karadut Pekmezinin Oral Mukozitleri Önleme Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği, Doktora Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2014.
25. Van Der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkens RJHM, Van Der Schaaf A, Chouvalova O, Vemer-van den Hoek JGM. et. al. Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 115: 56-62.
26. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106(2): 329-336.
27. Ferri FF. (Ed.). Stomatitis/Mucositis. In Ferri's Clinical Advisor (digital version), 20016; 1163-1163. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323280471007319>. (Erişim tarihi: 18.02.2016).
28. MASCC=ISOO Evidence-based clinical practice guidelines for mucositis secondary to cancer therapy. Erişim adresi: <http://www.mascc.org/assets/GuidelinesTools/mascc%20isoo%20mucositis%20guidelines%20summary%201feb2014.pdf>. (Erişim tarihi: 22.04.2015).
29. Can G. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Bakım, 2010 İstanbul Konsesusu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s. 57-64.
30. Shebanı KM, Mafi AR, Moghaddam S, Taslımı F, Amıran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2015; 11: 22-27.
31. Meredith R, Salter M, Kim R, Spencer S, Weppelmann B, Rodu B. et.al. Sucralfate For Radiation Mucositis: Results Of A Double-Blind Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1997; 37(2): 275-279.
32. 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 of Systematic Reviews* 2011; 13(4): CD000978.
33. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM. et. al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2000; 90(1): 39-47.
34. McGuire DB, Fulton J, 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. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21: 3165-3177.
35. Can G. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıttan Uygulamaya, Konsensus 2014. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.

36. Madan PD, Sequeira PS, 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.
37. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. *European Journal of Oncology Nursing* 2007; 11: 60–65.
38. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 277-284.
39. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncology* 2010; 46(6): 452–456.
40. Coracin FL, Santos PS, Gallottini MH, Saboya R, Musqueira PT, Barban A. ve et. al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics* 2013; 68(6): 792–796.
41. Napenas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2007; 103(1): 48–59.
42. Laheij AM, De Soet JJ. Can the oral microflora affect oral ulcerative mucositis? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2014; 8(2): 180–187.
43. Velez I, Tamera LA, Mintz S. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy. *Quintessence International* 2004;35: 129-136.
44. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 540-554.
45. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106(2): 329-336.
46. Sideras K, Hallemeier CL, Loprinzi CL. Oral Complications. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. (Ed.) *Abeloff's Clinical Oncology* (digital version) (5th ed.) 2014; 635-647. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9781455728657000436?scrollTo=%23refInSituBib5>. (Erişim tarihi: 18.02.2016)
47. Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, De Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Current Oral Health Reports* 2015; 2: 202–211.
48. Cheng KK, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1477–1485.
49. Murphy B, Beaumont J, Isitt J, Garden A, Gwede C. Mucositis-Related Morbidity and Resource Utilization in Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiation Therapy With or Without Chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; 38(4), 522-532.