

**KEMOTERAPİ ALAN ÇOCUKLARA  
BAL İLE YAPILAN AĞIZ BAKIMININ  
MUKOZİTİN ÖNLENMESİ VE İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

**Hacer BULUT**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Fatma GÜDÜCÜ TÜFEKÇİ**

**İkinci Danışman**

**Prof. Dr. Erol ERDURAN**

**Doktora Tezi – 2013**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KEMOTERAPİ ALAN ÇOCUKLARA  
BAL İLE YAPILAN AĞIZ BAKIMININ  
MUKOZİTİN ÖNLENMESİ VE İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

**Hacer BULUT**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Fatma GÜDÜCÜ TÜFEKÇİ**

**İkinci Danışman  
Prof. Dr. Erol ERDURAN**

**ERZURUM**

**2013**

**T.C.**  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI**

**KEMOTERAPİ ALAN ÇOCUKLARA**  
**BAL İLE YAPILAN AĞIZ BAKIMININ**  
**MUKOZİTİN ÖNLENMESİ VE İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

**Hacer BULUT**

**Tez Savunma Tarihi:**

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Fatma GÜDÜCÜ TÜFEKÇİ (Atatürk Üniversitesi)

**İkinci Danışman** : Prof. Dr. Erol ERDURAN (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Yurdağül ERDEM (Kırıkkale Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Behice ERCİ (İnönü Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Duygu ARIKAN (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Yrd. Doç. Dr. Sibel KÜÇÜKOĞLU (Atatürk Üniversitesi)

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**

Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi**

**ERZURUM – 2013**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2. 1. Çocukluk Çağı Kanserleri.....	5
2. 2. Kemoterapi.....	5
2. 3. Oral Mukozit.....	6
2. 3. 1. Oral mukozitin tanımı .....	6
2. 3. 2. Oral mukozitin insidansı.....	7
2. 3. 3. Oral mukozitin risk faktörleri .....	8
2. 3. 4. Oral mukozitin sonuçları .....	10
2. 3. 5. Oral mukozitin fizyopatolojisi .....	17
2. 3. 6. Oral mukozitin belirti ve bulguları .....	23
2. 3. 7. Oral mukozitin değerlendirilmesi .....	26
2. 3. 8. Oral mukozitin yönetimi ve hemşirelik bakımı .....	26
2. 4. BAL .....	32
2. 4. 1. Balın tanımı ve genel özellikleri .....	32
2. 4. 2. Balın fiziksel ve kimyasal parametreleri .....	32
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>36</b>
3. 1. Araştırmanın Şekli .....	36
3. 2. Araştırmanın Yapılacağı Yer ve Zaman .....	36
3. 3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	36
3. 4. Veri Toplama Araçları .....	37
3. 5. Verilerin Toplanması .....	38
3. 6. Girişim .....	38
3. 7. Araştırmanın Değişkenleri.....	40
3. 8. Verilerin Değerlendirilmesi .....	41

3. 9. Araştırmanın Etik Yönü.....	41
3. 10. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği.....	42
3.11. Araştırma Planı .....	43
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>64</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>80</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>80</b>
<b>EK-2. SORU FORMU .....</b>	<b>81</b>
<b>EK-3. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ ORAL MUKOZİT İNDEKSİ.....</b>	<b>82</b>
<b>EK-4. GİRİŞİM MATERYALİ .....</b>	<b>83</b>
<b>EK-5. SAĞLIK BAKANLIĞI ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>84</b>
<b>EK-6. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>85</b>
<b>EK-7. KTÜ FARABİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ İZİN BELGESİ.....</b>	<b>86</b>
<b>EK-8. ONAM BELGESİ.....</b>	<b>87</b>
<b>EK 9. BAL KULLANIM TAKİBİ ÇİZELGESİ .....</b>	<b>88</b>

## TEŞEKKÜR

Hemşirelik eğitimim süresince desteklerini benden esirgemeyerek bilgi ve deneyimlerini aktaran ve hemşirelik felsefemi kazanmamda etkileri olan hocalarım Prof. Dr. Nurgün Platin'e, Prof. Dr. Hicran ÇAVUŞOĞLU'na, Doç. Dr. Duygu ARIKAN'a, Doç. Dr. Sevinç POLAT'a, Doç. Dr. Fatma GÜDÜCÜ TÜFEKÇİ'ye, Doç. Dr. Ayda ÇELEBİOĞLU'na,

Tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesini yönlendiren ve her türlü desteği benden esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Fatma GÜDÜCÜ TÜFEKÇİ'ye,

Tezimin değerlendirilmesinde katkılarından dolayı kıymetli hocalarım Prof. Dr. Behice ERCİ'ye ve Doç. Dr. AYDA ÇELEBİOĞLU'na, tez konumu belirlemede özellikle bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Hicran ÇAVUŞOĞLU'na,

Tez savunma sınavıma zaman ayırarak, beni onurlandıran değerli hocam Prof. Dr. Yurdagül ERDEM'e

Tez çalışmasının istatistiksel analizlerini yapmamda katkılarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a

Tez çalışmamı özel proje ile destekleyen Balparmak Şirketi'ne,

Tez çalışmam sırasında gerekli ortamı, her türlü kolaylığı ve katkıyı sağlayan Pediatri ve Hematoloji-Onkoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erol ERDURAN'a, servis sorumlu hemşiresi Emine ÖZER'e, serviste ve poliklinikte görevli hemşire arkadaşlarıma, tez çalışmamın veri tabanını sağlayan benim için çok özel ve değerli olan çocuklara ve onların ebeveynlerine,

Doktora eğitimim süresince zorluklarla baş etmemde hep yanımda olan Hacer ERDÖL, Merve AYDIN'a ve emeği geçen tüm dostlarıma,

Beni var eden; bütün yaşamım boyunca sevgi ve güvenlerini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, abim Mustafa KOBYA'ya, ablamlara ve hangi işi yaparsan yap o işte en farklı ve en iyi ol deyip hemşirelikte kalmamı sağlayan rahmetli amcam Halit KOBYA'ya,

Doktora eğitimim süresince maddi ve manevi her zaman yanımda olan sevgili eşim Aydoğan BULUT'a ve kızlarım Elif Yaren ve Cemre Esin'e, oğlum Ömer Kıvanç'a ve tüm BULUT ailesine yürekten teşekkür ederim.

**Hacer Kobya BULUT**

## ÖZET

### **Kemoterapi Alan Çocuklara Bal ile Yapılan Ağız Bakımının Mukozitin Önlenmesi ve İyileşmesine Etkisi**

**Amaç:** Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlenmesi ve iyileşmesine etkisini değerlendirmektir.

**Materyal ve Metot:** Deney ve kontrol gruplu yarı deneysel olan araştırmada, Temmuz 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında, çocuk hematoloji-onkoloji kliniği ve çocuk kemoterapi polikliniğinde kemoterapi alan, seçim kriterlerine uyan çocuklarla (S=76) çalışılmıştır. Evrenin tümü araştırmaya dahil edilmiştir. Önce gelen 39 çocuk kontrol grubuna ve daha sonra gelen 37 çocuk deney grubuna alınmıştır. Verilerin toplanmasında, çocukların özelliklerini belirleyen bir soru formu ve DSÖMDİ kullanılmıştır. Deney grubundaki çocuklara kemoterapiden sonra, her gün, klinikte rutin uygulanan standart ağız bakımına ek olarak doğal standardize edilmiş çiçek balı uygulanmıştır. Elde edilen veriler, yüzdelik dağılımlar, ortalama, ki-kare testi, varyans analizi, t testi ve Friedman testi ile analiz edilmiştir. Araştırmada etik ilkelere bağlı kalınmıştır.

**Bulgular:** Deney grubundaki çocukların mukozit düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Deney grubunda mukozit gelişen çocukların oranının kontrol grubuna göre oldukça düşük ( $p<0.001$ ) ve mukoziti iyileşen çocukların oranının oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.01$ ). Deney grubundaki çocukların mukozit iyileşme süresinin kontrol grubuna göre daha kısa (OM oluşmuş olarak araştırmaya dahil edilen bal grubunda  $14.857\pm 2.905$ , OM oluşmadan dahil edilen bal grubunda  $4.869\pm 4.341$  ve

kontrol grubunda  $19.282 \pm 1.805$  günde iyileşme görüldü) ve aradaki farkın önemli olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Doğal bir besin olan balın, diyabeti ve bal alerjisi olmayan kemoterapi alan çocuklarda, rutin tıbbi ağız bakım ürününe ek olarak, güvenli bir şekilde kullanılabileceği önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, Kemoterapi, Bal, Ağız Bakımı, Hemşirelik.



## ABSTRACT

### **The Effect of Oral Care with Honey to Children Undergoing Chemotherapy on Prevention and Healing of Mucositis**

**Aim:** To assess the effect of oral care with honey to children undergoing chemotherapy on prevention and healing of mucositis.

**Material and method:** In the study was conducted a quasi-experimental type, it were studied with children undergoing chemotherapy in department of pediatric hematology-oncology and chemotherapy outpatient clinic between July 2010-December 2011, and met the selection criteria (N=76). The all of the universe was included in the study. The 39 children in the first were included in the control group and 37 children after the control group were included in the experimental group. The data were collected using a questionnaire and the WOMAI. The standardized natural flower honey was applied to children in the experimental group after chemotherapy, every day, in addition to the standard oral care routine clinical. The data obtained were analyzed by percentage distributions, means, chi-square test, t test, variance analysis, and friedman test. In the study, it was depended on ethical principles.

**Results:** It was found that the levels of mucositis of children in the experimental group was significantly lower than the control group, and the difference between groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ). It was determined that the proportion of children developed mucositis was very low and proportion of children improved mucositis in the experimental group was quite high than the control group. It was detected that the mucositis recovery period of children in the experimental group was shorter than in the control group, and difference between groups was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** It is suggested that honey, which is a natural nutrient, can be safely used in children undergoing chemotherapy without diabetes and allergic to honey in addition to routine medical oral care product.

**Key Words:** Child, Chemotherapy, Honey, Nursing Oral Care.

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

**ALL:** Akut lenfoblastik lösemi

**AML:** Akut myeloblastik lösemi

**c-JUN :** Amino-terminal kinası

**DSO/ WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

**DSÖMDİ:** Dünya Sağlık Örgütü Mukozit Değerlendirme İndeksi

**G-CSF:** Granülosit koloni stimüle edici faktör

**GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimülan faktörün

**KT:** Kemoterapi

**KGF-1:** Keratinosit growth faktör-1

**ISOO:** International Society for Oral Oncology

**IV:** İntravenöz

**İL:** İnterlökinleri

**MAPK:** Mitojen-activated protein kinaz

**MMP:** Matrix metallopro teinase

**MASCC:** Association of Supportive Care in Cancer

**MTX:** Methotrexate

**NCICTC:** Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri

/National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event

**NF-κB:** Transkripsiyon faktör aktivasyonu

**NHL:** Non hodgin lenfoma

**OM:** Oral mukozit

**ROT:** Reaktif oksijen türlerinin

**RT:** Radyoterapi

**RTOG:** Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)

**TNF-a:** Tumor nekrosis faktor-a

**TPN:** Total parenteral beslenme

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2. 1. Oral mukozitin fizyopatolojisi.....	9
Şekil 2. 2. Oral mukozitin beş evredeki patolojik süreci.....	20
Şekil 2. 3. Oral mukozit evreleri.....	24
Şekil 4. 1. Bal grubu ve kontrol grubunda hafif mukozit gelişen çocukların dağılımı ..	51
Şekil 4. 2. Bal grubu ve kontrol grubunda şiddetli mukozit gelişen çocukların dağılımı ..	52

## TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2. 1.</b> Oral mukozite yol açan kemoteropötik ilaçlar.....	9
<b>Tablo 3.1.</b> Grupların kontrol değişkenleri yönünden denkliği.....	40
<b>Tablo 4. 1.</b> Bal grubu ve kontrol grubundaki çocukların tanıtıcı özellikleri yönünden karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4. 2.</b> Bal grubu ve kontrol grubundaki çocukların hastalık ve tedavi özellikleri yönünden karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4. 3.</b> Bal grubu ve kontrol grubundaki çocukların ağız bakımı özellikleri yönünden karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 4. 4.</b> Bal grubu ve kontrol grubundaki çocukların mukozit ürünü kullanma durumu yönünden karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 4. 5.</b> Bal grubu ve kontrol grubundaki çocukların araştırmadan önce geçmiş mukozit öyküleri yönünden karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 4. 6.</b> Bal grubuna mukoziti oluşmadan dahil edilen ve kontrol grubundaki çocukların araştırma sırasındaki mukozit düzeyleri yönünden grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 4. 7.</b> Bal grubuna mukoziti oluşmuş olarak dahil edilen ve kontrol grubundaki çocukların izlemler sırasındaki mukozit düzeyleri yönünden grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 4. 8.</b> Bal ve kontrol grubundaki çocukların mukozit iyileşme durumu yönünden karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 4. 9.</b> Bal grubu ve kontrol gruplarındaki çocukların mukozit iyileşme süreleri yönünden karşılaştırılması.....	55

# 1.GİRİŞ

Çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan tedavilerin etkinliği giderek artmaktadır. Ancak, tedavilerin iyileştirici etkilerinin yanında, mukozit, bulantı, kusma, nötropenik ateş, ishal, saç kaybı, iştahsızlık, ağrı gibi istenmeyen durumlara da yol açmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

Oral Mukozit (OM) ağız mukozasının inflamasyonu ve ülserasyonudur.<sup>1-</sup>  
<sup>5</sup> Tedavi protokolünde yer alan kemoterapötik ilaçlar (özellikle alkelleyici ilaçlar ve antimetabolitler), ilaç dozu, uygulama sıklığı, lösemide uygulanan indüksiyon tedavisi, mevcut kanserin tipi (yüksek riskli Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut myeloblastik Lösemi (AML) ve Non Hodgkin Lenfoma (NHL)), kemik iliğinin baskılanma derecesi, oral mukozite yatkınlığı belirleyen faktörlerdendir.<sup>2,4,6-9</sup> Standart doz kemoterapilerin % 40'ında, yüksek doz kemoterapilerin % 50'sinden fazlasında oral mukozit görülmektedir. Özellikle, çocuklara yapılan kombine kemoterapilerde, bu oran % 90'na yükselmektedir.<sup>6,10,11</sup> Pediatrik kanser hastalarında mukozit gelişme oranı yetişkinlere göre üç kat fazla olduğu tespit edilmiştir.<sup>2,7,8,12</sup>

Mukozitin başlangıç belirtileri kemoterapinin 2. ve 3. günlerinde görülmektedir. Mukozit kemoterapinin 7. ve 14. günler arasında pik noktasına ulaşmakta ve enfeksiyon gelişmemesi durumunda 14. günden itibaren iyileşmektedir. Enfeksiyon gelişmesi durumunda, öncelikle, mukozada kırmızılık, ödem ve lezyonlar görülmekte, daha sonra bu lezyonlar ağrılı geniş ülserlere dönüşmektedir.<sup>2,4,5,7,12-14</sup> Mukozitte, ağız mukoza derisinde dökülme, ülserasyon, tükrük üretiminde azalma, kanama, ağrı, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ağız yolu ile beslenmeyi sınırlamaktadır.<sup>5,7,14-16</sup> Bu durumda, çocuk sıvı besinleri bile tolere edememektedir. Çocuğun yemek yemesi, konuşması, yutkunması giderek güçleşmekte ve ağız yolu ile beslenemediği için total parenteral beslenme (TPN) zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, çocuk TPN'nin neden olabileceği pek çok komplikasyonla karşı karşıya kalabilmektedir.<sup>5,7,15</sup>

Mukozadaki ülserlerin bakteriyel kontaminasyonu septisemi için ciddi risk oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda, ciddi septisemilerin % 25-50'sinde oral odak gösterilmiştir. Bu durum, hastanın tedavisini sınırlandırarak, tedavi programında aksamaya yol açarak kanserin kontrolünde başarısızlığa neden olabilmekte ve mortaliteyi artırmaktadır.<sup>5,8,12,14</sup> Aynı zamanda, çocuğun hastanede yatma süresinin uzamasına ve tedavinin maliyetinin artmasına neden olmaktadır.<sup>14</sup> Bütün bu nedenlerden dolayı oral mukozit başa çıkılması özellikle de oluşmasını engelleyen girişimlerin bulunması gereken önemli bir komplikasyondur.

Günümüzde OM tedavi etmek için farmakolojik ve nonfarmakolojik seçenekler oldukça fazladır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda OM önlenmesinde ve tedavisinde sodyum bikarbonat, serum fizyolojik, povidon iyot, benzidamin, glutamin, çinko, büyüme faktörü, palifermin, düşük güç lazer tedavisi, kriyoterapi ve bal ön plana çıkmaktadır. Ancak pek çok yöntem ve ürün bulunmasına rağmen henüz bir fikir birliğine varılmamıştır.<sup>2,17-28</sup>

Mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılacak maddenin etkili, güvenli, kolay uygulanması ve yan etkilerinin olmaması çok önemlidir. Örneğin, mukozitte sık kullanılan sodyum bikarbonatın tadı hoş değildir, ağızda yanma ve alkalin bir ortam oluşturarak bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır.<sup>2</sup> Yine mukozitin tedavisinde sık kullanılan klorheksidin son yıllarda yapılan çalışmalarda yeterli etki göstermemesi, ağız mukozasında yanmaya neden olması ve rahatsızlık hissi oluşturması nedeniyle önerilmemektedir. Benzidamin hidroklorid ve povidon iyot mukozitin semptomlarını azaltmada etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir solüsyon olmasına rağmen özellikle çocukların bu ürünü kullanmaları zordur. Çünkü benzidamin hidroklorid ve povidon iyot yutulmamalıdır.<sup>2,20,25,26,29-31</sup>



Glutaminin de halsizlik, uyku hali, eritem ve ateş gibi ciddi yan etkileri olduğu için kullanımı tartışmalıdır.<sup>11,25,32</sup> Mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimülan faktörün (GM-CSF) kullanıldığı çalışmalar da mevcut olup, mukozit süresini, evresini azaltmamasına rağmen ağır mukozitlerde daha fazla hastada tam iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>2,25,29,33</sup> Fakat GM-CSF daha pahalı ve uzun süreli yan etkilere sahiptir.<sup>2</sup> Düşük enerji düzeyinde lazer tedavisinin kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapiye (RT) bağlı gelişen OM tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>2,20,25,34</sup> Uluslararası Kanser Dastekleyici Bakım Birliği (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/MASCC) /Oral Onkoloji Birliği (International Society for Oral Oncology/ISOO) kılavuzlarına göre lazer tedavisi kemoterapiye bağlı oral mukozitte destek tedavi olarak kullanılabilir Ancak bu tedavi; pahalı, teknoloji ve özel eğitim gerektirmektedir.<sup>25,34</sup> Keratinosit Growth Faktör-1 (palifermin ) mukozitin önlenmesi ve tedavisi için yararlı olduğu kanıtlanan ve 2004 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk ajandır.<sup>7,17,20,25,34-36</sup> Paliferminin kullanımını kısıtlayan en önemli neden maliyetinin yüksek olmasıdır (1 flakon 1200 dolar, 70 kg ağırlığında bir hasta için 6 flakon: 10200 dolar).<sup>37</sup>

Ancak, mukoziti önleme ve iyileştirmede değişik solüsyon ve ilaçların kullanıldığı çalışmaların örneklem grubunun küçüklüğü, kontrol grubu kullanılmaması ve çalışma grubunun yetişkin hastalar olması sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir.<sup>15,26</sup> Ayrıca, KT alan çocuklarda OM önlenmesi, tedavisi ve bakımında etkili olduğu kesinleştirilmiş bir girişime ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.<sup>25-26</sup>

OM, hastalar tarafından kanser tedavisinin en sıkıntı verici yan etkisi olarak tanımlanmıştır.<sup>38</sup> Bu nedenle, hemşirelerin kanser tedavisi alan hastanın bakımında en

önemli sorumluluğu OM oluşumunu en aza indirmek ve iyileştirmek için önlemler almak ve etkili bakım sağlamaktır.

Mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de bal uygulamasıdır. Bal uygulama; KT/RT oral mukozaya olan toksik etkisini balın yapısında bulunan antioksidan, antibakteriyel, antiviral ve antiinflamatuvar etkisiyle mukozitin oluşumunu ya da şiddetinin azalmasına ve iyileşmesine yardımcı olur.<sup>39-61</sup>

Bu araştırma, KT alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlenmesi ve iyileşmesine etkisini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

**Hipotez 0.** KT alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit oluşumunu önlemez ve iyileşmesini etkilemez.

**Hipotez 1.** KT alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit oluşumunu önler ve iyileşmesini hızlandırır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Çocukluk Çağı Kanserleri

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Her yıl ülkemizde 0-14 yaş grubunda 2500- 3000 civarında kanser vakası görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ölüm nedenleri arasında ilk 4 sıra içinde yer almaktadır.<sup>62,63</sup>

Çocuklarda ve ergenlerde sık görülen kanser türleri ALL, beyin tümörleri, lenfomalar, yumuşak doku ve kemik sarkomlarıdır. Ayrıca, çocuklarda erken çocukluk ve ergenlik olmak üzere iki yaş grubunda kanser sıklığında artış görülür. Hayatın ilk yılında en sık görülen tümörler nöroblastoma, wilms tümörü, retinoblastom, rabdomiyosarkom, medulloblastom gibi embriyonal tümörlerdir. İki ile beş yaşlar arasında bu embriyonal tümörlere ek olarak ALL, NHL ve gliomlar sık görülmektedir.<sup>62</sup>

Ergenlik dönemini (12-18 yaş) geçtikten sonra ise kemik maligniteleri, hodgkin hastalığı, gonadal germ hücreli tümörler, tiroid kanserleri ve malign melanom gibi karsinom türleri daha sık karşımıza çıkmaktadır.<sup>62</sup>

### 2. Kemoterapi

Günümüzde bireyin yaşam kalitesini etkileyen sağlık sorunları ve uygulanan tedaviler arasında kanser tedavileri önemli bir yer tutmaktadır. Bu tedavilerden en sık başvurulan yöntem kemoterapidir. Kemoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan, doğal veya sentetik kimyasal, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavi şeklidir.<sup>64</sup> Kemoterapide kullanılan ilaçlar sitotoksik ilaçlardır. Son on yılda, gelişmiş sitotoksik ajanlar, çeşitli terapi yöntemleri ve destekleyici bakıma yönelik yapılan bilimsel araştırmalar sonucu kanser tedavisi büyük başarı ve ilerleme

göstermiştir. Ancak, KT yararları yanında önemli yan etkileri de beraberinde getirmiştir.<sup>25,65,66</sup> Kemoteropötik ilaçların kullanımı sırasında en büyük kaygı toksisiteleridir. Bu nedenle kullanılan ilaçların toksisite durumlarının bilinmesi ve izlenmesi gerekmektedir.<sup>65</sup>

Sitotoksik ilaçlar kanser hücrelerinde apoptoza yol açarak etkilerini gösterirler. Ancak, aynı etkiyi gastrointestinal sistem üzerinde de gösterirler.<sup>25,67</sup> Gastrointestinal sistemdeki mukoza ve altındaki katmanlar oluşan hasara hücre ölümü ile yanıt verirler ve bu da ince ve kalın barsaklarda villus atrofi ve kript kaybına yol açar.<sup>68</sup>

Kanser tedavisinde tek başına veya kombinasyon tedavisinde kullanılan bazı sitotoksik ilaçlar mukotoksisiteye neden olurlar. Bunlar: timidin sentaz inhibitörleri (metotreksat), topoizomera II inhibitörleri (etopozid, irinotekan), pirimidin analogları (sitabin), purin analogları (6-merkaptopurine, 6-tioguanin), yüksek doz alkilleyici ajanlar (busulfan, melfalan, siklofosfamid), interkalasyon yapan ilaçlar (idarubisin, doksorubisin, daunorubisin). Bu ajanlar döngüsel olarak verildiklerinde, her döngüde mukozit riski artmaktadır.<sup>69</sup>

## **2. 3. Oral Mukozit**

### **2. 3. 1. Oral Mukozitin Tanımı**

Ağız sindirim sisteminin başlangıcında yer alan çiğneme ve tükürük salgısı ile görevli bir boşluktur. Bundan başka gırtlaktan gelen sesleri kelimelere dönüştürür ve tat duyularını toplayabilecek güçte duyu hücrelerine sahiptir. Ağız, gıdaları salgılanan tükürük aracılığı ile lokmaya dönüştürerek ve böylece sindirimin birinci devresini başlatarak çiğneme fonksiyonunu yerine getirir.<sup>2,3</sup>

Ağız kavitesinin yüzeyi diş etleri ve sert damağı içeren yassı, çizgili ve keratinize epitelden oluşan çiğneme bölümü ve yumuşak damak, dudaklar, dil ve yanaktan oluşan keratinize olmayan bölümden oluşur. Keratinize olmayan epitel, çizgili

görünümündedir, iç kısımda kök hücreler vardır, altında ince lamina propria bulunur. Submukozada tükrük bezleri yer alır, mukozaya tükrük salgınımı ile büyüme ve antimikrobiyal faktörler ve mukozanın temizlenmesini sağlarlar. Lamina propria retikuloendotelial sistem hücreleri gastro intestinal sisteme eşlik eden lenfoid doku sistemini oluşturur. Özafagus mukozası çizgili yassı epitelden ve mide ise basit silendirik epitel tabakasından oluşur.

Mukozit kanserli hastalarda KT/RT, kemik iliği ve kök hücre transplantasyonunun komplikasyonu olarak sık görülen, hastaların tedaviye uyumunu güçleştiren ve yaşam kalitesini bozan ciddi bir problemdir.<sup>2,3,69,70</sup>

Mukozit genel bir terim olup KT ve RT sitotoksik etkisi sonucu mukozal epitel hücrelerin inflamatuvar yanıtıdır. Mukozit ağızdan anüse kadar tüm mukoz membranların inflamasyonu için kullanılırken, stomatit olarak da adlandırılan OM, ağız ve boğaz bölgesini koruyan dokulardaki akut inflamasyon ve ülserasyona kadar değişebilen patolojik bir süreçtir.<sup>21,25,70,71</sup>

### **2.3. 2. Oral Mukozitin İnsidansı**

Mukozit sıklığı değişkendir ve hastanın yaşı, tanısı, oral hijyen, ilacın dozu ve veriliş yolundan etkilenir.<sup>3,24,72</sup>

Baş ve boyun tümörleri için tek başına RT alan hastaların %80'inde<sup>3,72-74</sup> KT alan hastaların %90'ında<sup>3,74</sup> yüksek doz radyasyon alan hastalarda evre 3 ya da 4 OM insidansın %100'e yaklaşmaktadır.<sup>3,25,71</sup>

Standart doz kemoterapi alan ve solid tümörü olan bütün hastaların %40'ında ve yüksek doz, kombine KT alan ve hematopoetik kök hücre transplantasyon alıcılarının %60-100'ünde OM bildirilmiştir.<sup>3,25,71,74</sup>

Çocuklarda erişkinlerden üç kat daha fazla mukozit görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin baskın tipinin lösemi ve lenfomalar oluşu, çocuklarda yetişkinlere

göre mukoza hücrelerinin turnover (hücrelerin bölünme döngüsü) oranının yüksekliği ve immünolojik yanıtın ve direncin değişkenlik göstermesi OM görülme sıklığını artırmaktadır.<sup>75</sup>

Genel olarak çocukluk çağı kanserlerinde mukozit sıklığı % 35-70 oranında verilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi için KT tedavisi gören çocuk hastalarda OM %46 oranında görülürken, yoğun miyeloablatif KT alanlarda ise % 90-100 oranında görülmektedir. Kök hücre nakil sonrasında ise bu oran % 100'lere ulaşır.<sup>3,71,74,76-79</sup>

### **2. 3. 3. Oral Mukozitin Risk Faktörleri**

Mukozit oluşumuna neden olan faktörleri hasta ve tedavi ile ilişkili olmak üzere iki başlık altında toplanmaktadır.<sup>14</sup>

#### **2.3.3.1. Hasta İle İlişkili Risk Faktörleri**

OM oluşmasında hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ağız sağlığı ve hijyeni, tükürük salgımadaki değişiklikler, beslenme, malignansinin tipi, eşlik eden hastalıklar, renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, nötrofil sayısı, enfeksiyon varlığı, daha önce kemoterapi almış olması, şiddetli kusma, genetik yapı, anksiyete düzeyi ve önceki OM öyküsü yer almaktadır.<sup>14,22,79,80</sup>

#### **2.3.3.2. Tedaviye Bağlı Faktörler**

Tedaviye bağlı risk faktörleri doğrudan KT/RT ile ilişkilidir. Kanser tedavisi doğrudan oral bazal epitel hücrelerin proliferatif mitoz üzerinde toksik etkisi sonucu OM gelişir.

**Kemoterapi ajanı:** Kemoterapiye bağlı OM ilaçların direkt oral mukoza üzerine etkisi sonucu (primer) veya yarattığı myelosüpresyona (sekonder) bağlı olarak gelişir. Bazı KT ilaçları yalnız veya kombinasyonlar halinde mukozitten özellikle sorumludur. En mukotoksik ajanlar; timidin sentetaz inhibitörleri (metotreksat: MTX), topoizomeraz

II inhibitörleri (etoposide), pirimidin analogları (sitarabin), pürin analogları (6-erkaptopürin ve 6-tioguanin), yüksek dozlarda alkilleyici ajanlar (busulfan, melfelan ve siklofosfamid) ve MTX antrasiklinlerdir (idarubisin, doksorubisin, daunorubisin) dir. Bu ajanlar birden fazla tedavi döngüsünde uygulandığında, her uygulamada mukozit riski artmaktadır.<sup>1,24,81</sup> Özellikle MTX, 5-fluorourasil, ve melfelan ağır mukozit oluşumuna sebep olan en önemli KT ilaçlarıdır.<sup>24,36,72,79,82</sup> ve diğer antimetabolitler ile yapılan kemoterapilerde her siklusta verilen ilaç dozuna göre %20-60 oranında mukozite neden olmaktadır.<sup>25,71</sup> MTX'nin sistemik olarak antioksidatif savunma sisteminin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir.<sup>83</sup>

Kemoteropötik ilaçlar arasında; 5-Fluorourasil, Adriamycin, Actinomycin, Bleomycin, MTX ve Etoposide gibi bazı kemoteropötik ilaçlar tükürüğe salınarak direkt mukozit riskini artırırlar.<sup>24,80,84,85</sup> Oral mukozite yol açan temel kemoteropötik ilaçlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. 1.** Oral Mukozite Yol Açan Kemoteropötik İlaçlar<sup>1,24,85,86</sup>

Alkali ajanlar	Antrasiklinler	Antibiyotikler	Antibiyotikler	Taxanes	Vinca Alkaloidleri
Busulfan	Daunorubicin	Actinomycin D	Cytosine	Docetaxel	Vinblastine
Carboplatin	Doxorubicin	Amsacrine	arabinoside	Paclitaxel	Vincristine
Cisplatin	Epirubicin	Bleomycin	Cytarabine		Vinorelbine
Cyclophosphamide	Idarubicin	Mithromycin	5-Fluorourasil		Etoposide
Ifosfamide		Mitomycin	Hydroxyurea		
Mechlorethamine			Methotrexate		
Procarbazine			6-		
Melphalan			Mercaptopurine		
Thiotepa			6-Thioguanine		

**Kemoterapi dozu:** Genel olarak kemoteropatik ajanlar tekrarlayan düşük dozlarda uygulandıklarında daha az stomatoksisteye yol açarlar. Yüksek doz KT yada RT oral mukozit riski artmaktadır.<sup>4,24</sup>

**Kemik iliği transplantasyonu tipi:** Şiddetli mukozit allojenik transplantasyon olan hastalarda daha fazla gelişmektedir.<sup>4,85</sup>

**Radyasyon yeri:** Baş-boyun RT uygulandığında oral mukozit riski artmaktadır.<sup>4,86</sup>

**Radyasyon fraksiyonu:** RT sonucu gelişen mukozitin ciddiyeti ve kinetiği total RT dozuna ve dozun hızına, lokal irritasyon, sekonder enfeksiyon ve ağız kuruluğu varlığına bağlıdır. Radyoterapinin toplam dozu arttıkça OM riski artar. Eritem ülserine doğru ilerler.<sup>4,85,86</sup>

**Kombine tedaviler:** KT ve RT birlikte uygulandığı durumlarda, özellikle baş-boyun tümörlerinde mukozit oldukça sık görülür.<sup>4,80,86</sup> Birlikte uygulandıklarında % 80 ile % 90 oranında mukozit gelişmektedir.<sup>87</sup> Farklı ilaçlarla kombine KT ise mukozit (% 40-70 oranında) riski yüksektir.<sup>11,12</sup>

**Eşlik eden tedaviler:** Kanser hastalarında antidepresan, opioid analjezikler, antihipertansifler, diüretikler, antihistaminikler ve sedatifler sıklıkla kullanılır. Bu ilaçların anti-kolinerjik etkileri ağız kuruluğuna neden olarak mukozit gelişimini hızlandırır.<sup>80,88</sup>

### **2.3. 4. Oral Mukozitin Sonuçları**

Kanser tedavisinin neden olduğu OM birçok klinik ve ekonomik sonuçları vardır. Mukoza hasarı sitotoksik kanser tedavisinin acı verici, istenmeyen ve pahalı sonuçları olan yan etki olmaya devam etmektedir. OM hastaların yaşam kalitesi ve tıbbi kaynak kullanımı ve ekonomik sonuçları üzerinde birçok araştırma yapılmış ve yapılmaktadır.<sup>5,14,89,90</sup>

#### **2.3.4.1. Klinik Sonuçları**

Hastada ağrı, kanama, disfaji, enfeksiyon, total parenteral beslenmeyi gerektirecek şekilde yiyecek alımında bozulma gibi klinik yakınmalar oluşturabilir.



Daha da ötesi, mukozit şiddetine göre KT/RT dozlarının azaltılmasına, tedavinin yavaşlatılmasına ve hatta tamamen kesilmesine neden olabilir.<sup>90</sup>

**Ağrı:** Mukozitli hastaların çoğunda ağrı en yaygın komplikasyondur.<sup>22,24,28,91</sup> Mukozitteki ağrı, yutkunma esnasında, ağzın açılması, beslenme ve ağız bakımı esnasında gelişir.<sup>24</sup> Elting ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada mukozitin herhangi bir derecesinde % 40 oranında ağrı görülmektedir.<sup>92</sup> Evre 3 ya da 4 olduğunda % 63 oranında ağrı artmaktadır. Şiddetli OM bağlı gelişen ağrı hastaların opioid analjezik kullanımına neden olmaktadır.<sup>28,91</sup> Mukozitin herhangi bir evresinde ağrı görüldüğünde opioidlerin kullanımını % 7 iken, bu oran evre 3 ya da 4 olduğunda % 17 çıkmaktadır. Yüksek doz KT alan evre 3-4 OM hastalarda % 80'nin opioid analjezik ihtiyacı olmaktadır.<sup>4,92</sup>

Hematolojik kök hücre nakli yapılacak hastalarda mukozitten kaynaklanan ağrı daha da şiddetlenmekte ve bu hastalarda opioid analjeziklere bile yanıt vermeme olasılığı artmakta ya da opioid analjeziklerin dozunun artırılmasına neden olmaktadır. Ayrıca, mukozitten dolayı ağrısı olan hastalar yemek yerken, içerken, yutarken, konuşurken ve uyurken güçlük yaşamaktadırlar.

Özellikle baş boyun kanserli hastalarda KT'nin 6. haftasına doğru hastaların % 76'sında şiddetli ağız ve boğaz ağrısı gelişmekte ve ağrı tedavinin ilerlemesiyle birlikte şiddetlenmektedir. Yine baş boyun kanseri nedeniyle tedavi alan hastalarda ağız yaralarından kaynaklanan ağrı nedeniyle opioid analjezik kullanmalarına rağmen hastaların % 85'inde ağrı şiddetli bir şekilde devam etmektedir.

Mukozitin neden olduğu ağrının kontrolü hem zor hem de yutma, yemek yeme, içme, konuşma ve uyumayı zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda mukozitin neden olduğu ağrının yutmayı çok ağırlı hale getirdiği yönündedir. Yutmanın güçleşmesi oral alımın azalmasına, sonuçta yetersiz beslenmeye ve dehidratasyona neden olmaktadır.

Nispeten yutma güçlüğü hafif olan hastalar için, yumuşak ve sulu yiyecekler ve beslenme takviyeleri sorunu düzeltmek için yeterli olabilir. Ancak, yutma güçlüğü şiddetli olan önemli kilo kaybı ya da dehidratasyon meydana gelen OM hastalarda, intravenöz (IV) sıvılar, TPN veya bir beslenme tüpü yerleştirilmesi de dahil olmak üzere ayrıca komplikasyonlara neden olan güç yöntemler ile desteklenmesi gerekir.<sup>89</sup> Örneğin evre 3 veya 4 OM yutma güçlüğü olan hastaların %70'i tüp ile beslenmektedir.<sup>89</sup>

Yapılan bir çalışmada standart doz KT alan OM hastaların (mukozitin her derecesinde) %61'inde kilo kaybı olduğunu göstermektedir. Hastaların ortalama kilo kaybı OM her derecesinde 3 kg iken, evre 3 veya 4 olduğunda 4 kg olmaktadır.<sup>89</sup>

**Oral ve sistemik enfeksiyon:** Normalde mukozal membran mikroorganizmaların oral mukozada enfeksiyon yapmasını engeller. OM' li hastalarda mukozal membran bütünlüğü bozulduğu için bakteri, mantar ve virüsler oral ve sistemik enfeksiyonlara neden olur.<sup>11,25,29,34,67,68</sup>

Oral ve sistemik bakteriyel enfeksiyonların en yaygın nedeni *streptokoklardır*. Diğer bakteriler ise *pseudomonas aeruginosa*, *neisseria türleri*, *klebsiella pneumoniae* ve *E-coli* gibi gram negatiflerdir. *Candida* ve *aspergillus* mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. Viral enfeksiyonlara ise sıklıkla *herpes simpleks virüsü* yol açmaktadır. Kemoterapi alan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran sistemik bakteriyel enfeksiyonların % 25-50'si oral kaynaklıdır.<sup>11,24</sup> Yukarıda söz edilen mikroorganizmalar özellikle hastalık veya tedavi nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda OM'teki açık ülserlerden hem oral hem de sistemik enfeksiyonlara neden olurlar.<sup>4,11</sup>

OM bağlı gelişen oral enfeksiyonlar diş, dişeti, tükürük bezleri ve mukozayı içerebilir. Bu enfeksiyonlar yalnızca immün sistem baskılanma (myelosupresyon) bulgusu olan hastalarda gelişmez. Diğer hastalarda da gelişebilir. Oral enfeksiyonların

başlangıcında her zaman eritem ve şişlik mevcut olmayabilir. Bu yüzden hasta ateş, ağrı ve lezyon gibi daha güvenilir bulgular yönünden izlenmelidir. Oral enfeksiyonların diğer yaygın nedeni özellikle myelosupresyonlu kişilerin oral floralarında bulunan negatif stafilokok ve streptokoklardır. *Klebsiella pneumoniae*, *pseudomonas aeruginosa* ve *e-coli* gibi bakterilerde myelosupresif kişiler de oral enfeksiyonlara neden olur.<sup>24</sup>

Hastanın granülosit sayısı  $1000 \text{ mm}^3$  altına düştüğünde, diş eti altında (subgingival) veya diş kökü etrafında (periradicular) bulunan patojen mikroorganizmalar önceden var olan diş eti (periodontal) veya diş kökü (periradicular) enfeksiyonlarının akut alevlenmesine neden olur.<sup>11,22,24,68</sup>

Çalışmalar tedavi siklusu boyunca mukozit ve mukozit şiddetinin bir sonucu olarak sistemik enfeksiyon ve sepsis riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. OM hastalarda bakteriyemi oranı 3 kat daha fazladır. Özellikle kemoterapiye bağlı miyelosupresyonun eşlik ettiği mukozitli hastalarda sistemik enfeksiyon riski artmakta ve OM belirtileri şiddetlenmektedir.<sup>22,89</sup> Hayvanlarla yapılan çalışmalarda OM olanlarda bakterilerin çoğalması ve oral epitelden geçiş hızı OM olmayanlara göre üç yüz kat daha fazladır.<sup>14,22</sup>

Her bir KT siklusunda sistemik enfeksiyon gelişme riski OM olan hastalarda olmayanlara göre 4 kat daha fazladır.<sup>92</sup> Oral mukozal bütünlüğün bozulması oral endojen oral floranın ve diğer mikroorganizmaların kana geçerek özellikle tedavi nedeniyle nötropeni ve immunosupresif gelişen hastaların bu enfeksiyonlarla mücadele yetenekleri azalır ve sistemik enfeksiyonlar özelliklede yaşamı tehdit eden sepsis gelişir.<sup>11,14</sup>

Kanser tedavisi alan tüm hastaların % 40-60'ı sepsisten ölmektedir.<sup>93</sup> Nötropenik hastalarda septisemi vakalarının % 50'sinin nedeni pseudomonas aeruginosa, neisseria türleri ve e-coli gibi gram negatif bakterilerdir.<sup>93</sup>

Kanser tedavisi alan hasta için en tehlikeli komplikasyonlarından biri de mantarların neden olduğu enfeksiyonlardır. Sistemik bir mantar enfeksiyonu myelosuppressed hastada diğer mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardan daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir.

Sistemik mantar enfeksiyonlarının çoğunluğunun oral kavite kaynaklı olduğu sanılmaktadır. Normal şartlar altında vücutta, candida albicansın çoğalmasını önleyen sağlam bir bağışıklık sistemi ve lactobacillus acidophilus gibi diğer mikroorganizmalar vardır. Bu iki koruyucu mekanizma KT sırasında zayıflamaktadır.<sup>24</sup>

**Hastalık sendromu:** "Hastalık sendromu" çeşitli semptom kompleksini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu semptom kompleksi yorgunluk, tat değişiklikleri, anemi, iştahsızlık, kaşeksi, halsizlik, nörobilişsel değişiklikler ve depresyon ile karakterizedir. Bu semptomların çoğu inflamatuvar mediatörler ile ilgili olduğu düşünülmektedir. KT veya RT sonucunda inflamatuvar mediatörlerin salınımı OM ile sonuçlanmakta ve mukozal hasar potansiyel sistemik etkilere neden olan biyolojik süreçleri harekete geçirmektedir.<sup>22</sup> Örneğin sistemik KT veya RT gören kanser hastalarında en sık görülen şikayetlerden biri olan yorgunluk, proinflamatuvar sitokinler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Elting'in<sup>97</sup> çalışmasında KT'nin yol açtığı miyelosupresyon sonucu, OM olan hastaların % 12'sinde yorgunluk gelişirken, OM olmayanlarda % 5 oranında gelişmektedir.<sup>97</sup>

**Tedavide doz azaltılması/Tedavilerin ertelenmesi:** İleri derecede mukoziti olan hastaların % 35'inde bir sonraki KT döngüsü gecikmekte, yaklaşık % 60'ında doz azaltımına giderken yine yaklaşık % 30'unda tedavi kesilmektedir.<sup>4,14,22,74</sup>

Yapılan çalışmalarda, standart doz KT OM olan hastalarda doz azaltılması OM olmayanlara göre 2 kat daha fazla olduğu yönündedir. Özellikle otolog kemik iliği transplantı yapılan ve şiddetli OM gelişen hastalarda, yüksek doz MTX vermeyi sınırlayabilir. OM şiddetli olduğunda, tedavinin ertelenmesi normal doku kazanımı sağlamak ve sistemik enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların girişine neden olan OM iyileşmesi için gerekli olabilir.<sup>25,89,91</sup>

**Yaşam Kalitesi:** Kansere tedavisi hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik olmasına rağmen, gelişen yan etkileri nedeniyle hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Mukozit yol açtığı bir çok hastalık nedeniyle hastanın yaşam kalitesini çok ciddi şekilde etkilemektedir.<sup>74,95</sup> OM bağlı gelişen ağız ve boğaz ağrısı, yutma, yeme, içme güçlüğü, değişen ağız tadı, dehidratasyon, konuşma güçlüğü, kilo kaybı, gelişen enfeksiyonlar, benlik saygısında azalma, depresyon ve öfke yaşam kalitesini düşürmektedir.<sup>5,96,97</sup> Şiddetli OM; doz azaltılması, tedavinin ertelenmesi nedeniyle relaps gelişme riski, mikroorganizmaların girişi için odak oluşturması nedeniyle sistemik enfeksiyon gelişme riski, trompositopenik hastalarda kanama odağı oluşturması nedeniyle sağ kalım üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Örneğin OM şiddeti 1-2'ye göre 3-5 olduğunda olduğunda 100 günlük mortalite riskinde 3.9 kat artış olmaktadır.<sup>4</sup>

**Beslenme yetersizliği:** KT sonucu gelişen OM hastanın beslenme ve kalori alımını önemli ölçüde azaltabilir. OM bağlı ağrı ve bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, enterit, malabsorpsiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi KT'nin diğer yan etkileri eşlik ediyorsa hastanın beslenme durumu iyice kötüleşir.<sup>24,35,91</sup>

Hafif OM olan hastalar (evre 1, 2) ağızlarında rahatsızlık hissedebilirler ve bu onların her besini almalarını engelleyebilir. Sıvı ve yumuşak besinlerle beslenmesini sürdürürse bir, iki gün içerisinde beslenme sorunu gelişmeden OM iyileşir. Ancak

şiddetli OM (evre 3, 4) olan hastaların ağızlarındaki ülseratif ve inflamatuvar lezyonlarından dolayı tükürüğünü yutarken bile güçlük ve ağrı yaşadığı için hidrasyon ve beslenmeyi sürdürmek için enteral (nazogastrik tüp ile) veya TPN OM iyileşene kadar zorunluluk haline gelmektedir.<sup>4,35</sup>

Standart doz kemoterapi almakta olan ve evre 3-4 OM olan hastaların yaklaşık %70'nin yeterli beslenmesini sağlayabilmek için nazogastrik/nazoduodenal tüp ile beslenmesi gerekmektedir. Yüksek doz kemoterapi alan hastalarda ise nazogastrik/nazoduodenal tüp ile beslenme oranları % 87'ye çıkmaktadır.<sup>4</sup>

#### **2.3.4.2.Ekonomik Sonuçları**

Mukozit ve neden olduğu komplikasyonlarının tedavisi, hastanede kalma süresinin artması, acil servislere başvurunun artması, sağlık personelinin zamanını alması, destekleyici bakımların uygulanması nedeniyle ekonomik sonuçlar doğurmaktadır.<sup>89</sup>

OM gelişen kanser hastalarının klinik sonuçları yanı sıra, özellikle ağır mukozit geliştiğinde önemli ölçüde ekonomik yükte getirmektedir.<sup>4,14</sup> Mevcut veriler, OM nedeniyle kaynak kullanımının ve sağlık giderlerinin arttığını göstermektedir. OM'li hastalarda kaynak kullanımının artmasına neden olan birçok faktör vardır.<sup>i</sup> Örneğin, OM olan hastalarda daha fazla ağrı ve enfeksiyon olduğu için parenteral veya beslenme tüpü kullanımı, enfeksiyon tedavisi için antibiyotik kullanımı, ağrı nedeniyle opioid analjezik kullanımı, acil servise sık başvurma, hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olması ve daha uzun süre hastanede kalmaları, yapılan tekkikler ve işlemler OM olmayanlara göre maliyeti artırmaktadır. Maliyet artışındaki farklılık OM olan ve olmayan hastalar arasında % 15-20 değişmektedir.<sup>4,5,14,22,35,74,91,100</sup>

OM maliyetinin artmasında mukozit derecesi ve uygulanan KT yoğunluğu önemli yer tutmaktadır. Mukoziti olan hastaların taburcu edilememesi maliyetleri

artırmaktadır. Yoğun KT uygulanan hastaların toplam hastane masrafları OM şiddeti 3 ile 5 olduğunda 162.228 \$ iken OM 1 ile 2 olduğunda 73.095 \$'dır. Standart doz KT alan hastalarda OM evre 1-2 de maliyet 2725 \$ iken evre 3-4 de 5565\$ olmaktadır. OM puanının 1 puan artması hastane masraflarını 25.000 \$ artırmaktadır. Şiddetli (evre 3-4) OM olan hastaların, şiddetli OM olmayanlara göre ortalama toplam hastane masrafları yaklaşık 43.000 \$ daha fazladır.<sup>4,89,99,100</sup>

Mukozit gelişen hastaların KT esnasında hastanede yatış süresi mukoziti olmayanlara göre ortalama 8.2 gün daha fazladır.<sup>97,101</sup> Şiddetli OM olan hastalarda maliyeti hastane masrafları arttırmaktadır. Evre 3 ve 4 deki hastanedeki maliyetin artmasının nedenleri arasında pahalı bir beslenme şekli olan TPN, IV sıvılar, opioid kullanımı, antibakteriyal, antifungal ve antiviral ilaçların verilmesi yer almaktadır.<sup>4,5,11,89,100</sup>

Özellikle OM önleyecek veya şiddetli oral mukozit insidansı azaltabilecek tedaviler kanser tedavisinin ekonomik yükünü azaltmakta son derece önemli olacaktır.<sup>4,25,26</sup>

### **2. 3. 5. Oral Mukozitin Fizyopatolojisi**

Malignite tedavisinde hedef; hücrenin öldürülmesi ve bunu yaparken de olabildiğince tümör hücrelerinin normal hücrelere oranla daha fazla tahrip edilebilmesidir. Ancak bu sırada özellikle hızlı bölünme siklusu olan hücrelerin ölümü de artmaktadır. Hücre siklusuna spesifik ilaçlar kullanıldığında mukoza ve kemik iliği hasarı kaçınılmaz olmaktadır. Direkt stomatoksik etki, KT verilmesinden 5-8 gün sonrasında gelişir ve genellikle 7-14 gün sürer. İndirekt stomatotoksisite ise tedaviden 12-14 gün sonra ortaya çıkar (hematolojik değerlerin en düşük olduğu dönem). Sonuç olarak kemoterapi infizyonundan 5. günde ortaya çıkan oral mukozit yaklaşık 21 gün devam eder.<sup>4,5,11,14</sup>

Oral mukoza, dudak ve orafarenksten mukokutanöz bir hatla ayrılan skuamoz nonkeratinize epitelden oluşur. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Bu hücrelerin yaşam süreleri bir haftadan kısa ve proliferasyon hızları yüksek olduğundan sitotoksik KT daha fazla etkilenirler.

Normal oral florada gram pozitif ve gram negatif bakteri, mantar ve virüsler bulunur. Oral mukozanın epitel hücrelerinde bulunan bu endojen patojenler immün sistemi baskılanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler.<sup>102</sup>

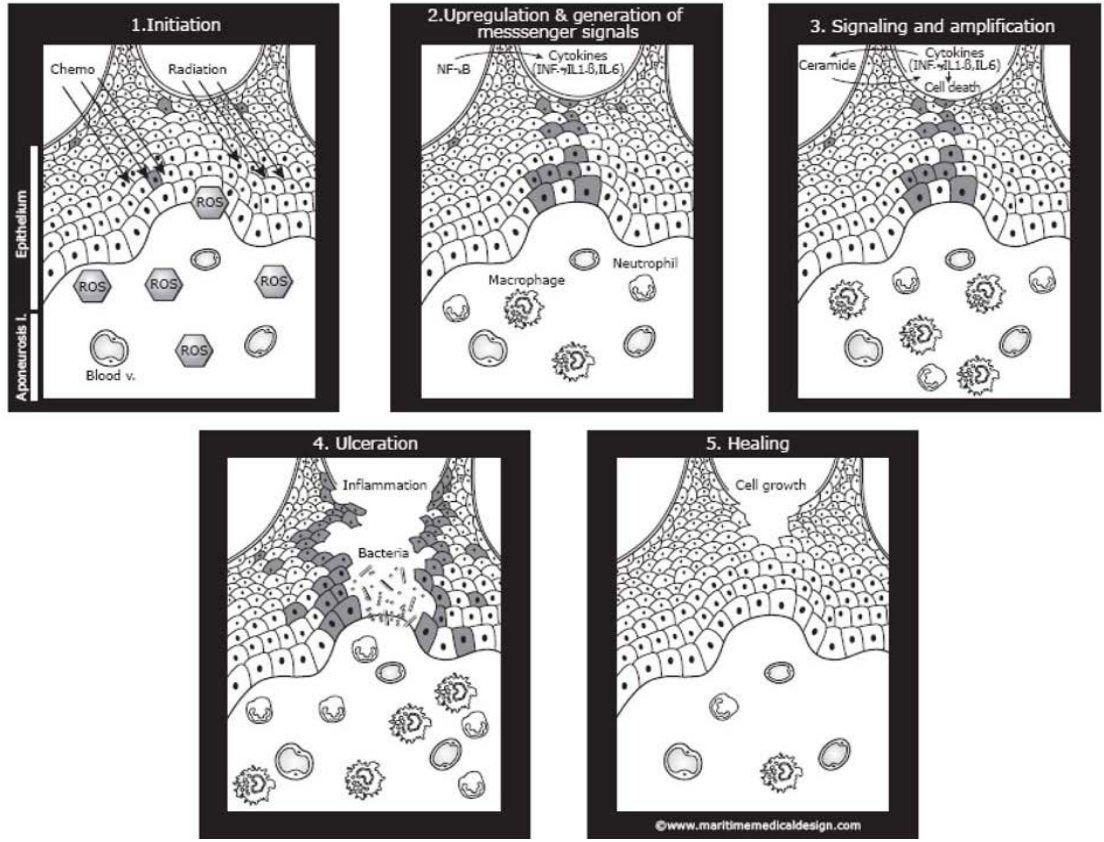
Ülseratif ve inflamatuvar değişiklikler, ağız duvarının nonkeratinize epitelle kaplı olan bilateral yanak mukozası, dudakların iç kısmı, ağız duvarı, dilin yan ve alt yüzeyi, yumuşak damak gibi alanlarda daha sık görülür. Diş etleri, dilin dorsal yüzeyi, sert damak gibi hücrelerin daha yavaş bölünme hızına sahip oldukları alanlar kemoterapiden daha az etkilenir.<sup>86</sup>

Oral mukozit gelişimi çok aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Son zamanlara kadar, basit bir şekilde mukozitin sadece bölünen epitelyal hücreler üzerine KT veya RT'nin nonspesifik toksik etkileri sonucu oluşan epitel hasarı olduğu düşünülürdü. Bu modeldeki temel düşünce; sitotoksik tedavinin hızlı bölünen kanser hücrelerini öldürdüğü gibi epitel gibi hızlı bölünen normal hücreleri de öldürmesine dayanmaktadır. RT bazal epitel hücrelerindeki DNA hasarına, KT ise submukozal konnektif dokunun damarları ile bu hücrelere ilaç ulaştığında bazal hücre hasarına yol açar.<sup>4</sup>

Mukozitin sadece epiteli ilgilendiren bir olay olmadığı, endotel, ekstraselüler matriks, submukozal hücrel infiltratlar ve bağ dokusu arasındaki ilişki sonucu ortaya çıktığını açıklayan patobiyolojik model Sonis<sup>4</sup> tarafından oluşturulmuş ve geliştirilmiştir. Başlangıç, haberci sinyallerin düzenlenmesi (upregülasyon), sinyal artışı (sinyal amplifikasyonu), ülserasyon ve iyileşme şeklinde beş fazlı bir olay olarak kabul edilmektedir. Beş aşamalı yaklaşım çok kompleks ve karmaşık olan OM nasıl



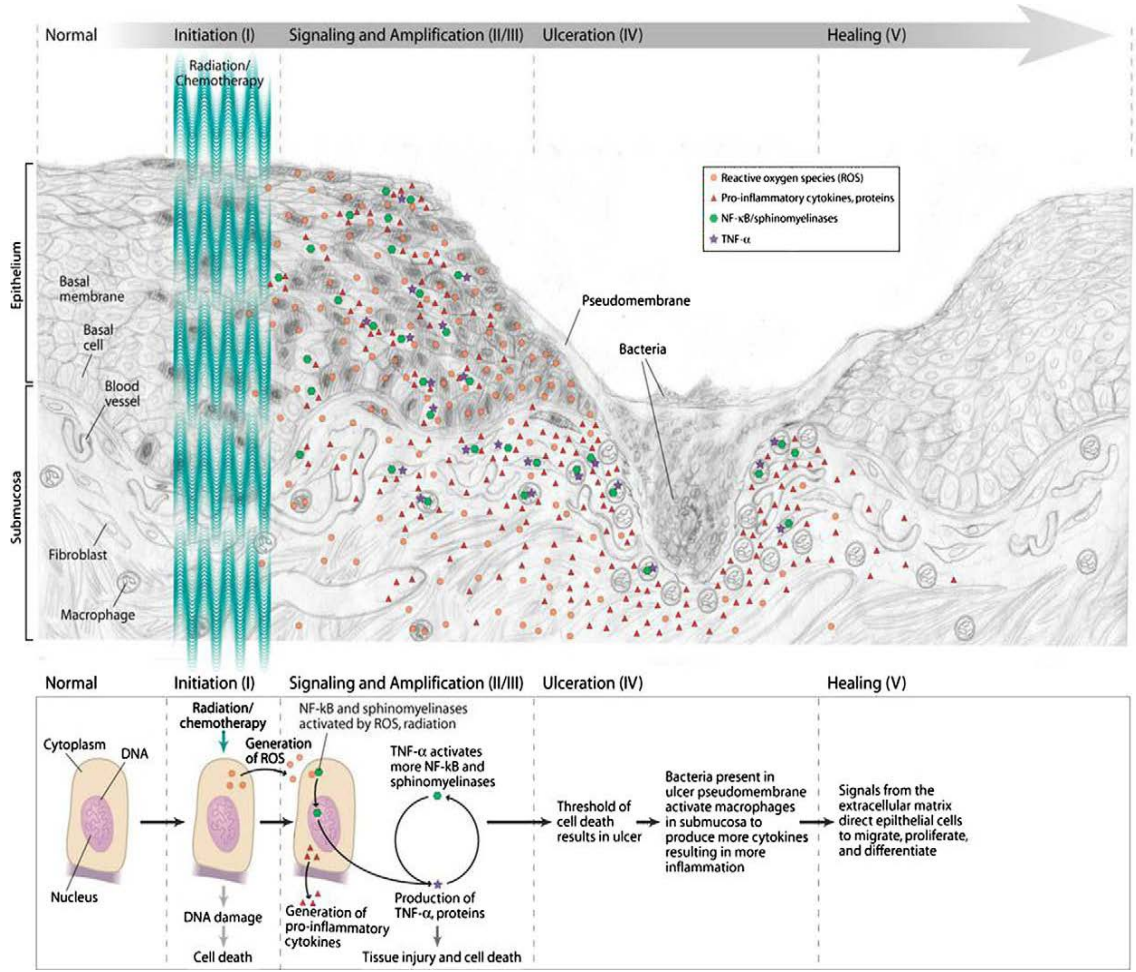
geliştiğinin anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Hasar hızlı bir biğimde tüm dokularda eş zamanlı oluşmaktadır.<sup>4,5,11,14,16,22,29,34,99</sup>



**şekil 2.1.** Oral mukozitin fizyopatoloğisi<sup>4</sup>

### Faz 1: Başlangığ

Kanser tedavisinden kısa bir süre sonra oluşan inflamatuvar ya da vasküler fazdır. Başlangığ aşamasında iki olay gerđekleřir. İlk olay KT veya RT doğrudan bazal epitel hücresinin DNA'sında hasara neden olarak hücre ölümlünün gerđekleřmesidir. İkincisi yoğun hücre ölümlü reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu ile sonuçlanır. Başlangığ aşamasında oluşan ROT, OM oluşumundaki biyolojik olaylar dizisini başlatır. ROT'lar oral mukoza içine sitotoksik ilaç alımını arttırmakta, artan vasküler geğirgenlik tarafından, doğrudan veya dolaylı olarak, daha fazla hasara neden olmaktadır.<sup>4,14,22</sup>



Şekil 2. 2. Mukozitin beş evredeki patolojik süreci<sup>22</sup>

**Mukozit oluşumunda reaktif oksijen türlerinin (ROT) rolü:** ROT direkt olarak veya enzimatik yolla veya transkripsiyon faktör aktivasyonu (NF-κB) gibi hasara yol açan ikincil mediatörleri stimule ederek hücre ve dokulara zarar verirler. ROT'lar yara meydana geldiğinde hasar riskini arttırmaktadır. Aynı zamanda, Tümör Nekrozis Faktör-a (TNF-a), İnterlökinleri (İL), (IL-1, IL-1b ve IL-6) içeren sitokinler salınmaktadır.

Bu faz süresince yanak mukozasındaki hücreler (epitelyal, endotelyal ve konnektif doku hücreleri); serbest radikaller, değiştirilmiş proteinler, IL-1b dahil proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler ve TNF salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar mediyatörler direkt ve indirekt etkiyle damar geçirgenliğini (permiabilitesini) ve sitotoksik ilaçların oral mukoza tarafından alınımını arttırmaktadırlar.<sup>4,14,22,35,74,80,86</sup>

Klinik olarak mukozada soluk alanlar görülür, parlaklık kaybolur.<sup>12</sup> KT veya RT alan hastalarda ROT'ların etkili şekilde bloke edilmesi veya ortadan kaldırılması durumunda mukozal hasar azalmaktadır.<sup>14</sup>

### **Faz 2: Haberci Sinyallerin Düzenlenmesi (Upregülasyon)**

İlk fazda oluşan ROT' lar transkripsiyon faktörlerin aktivasyonuna (p53 ve NF- $\kappa$ B gibi) neden olur. Direkt olarak NF- $\kappa$ B mukozit oluşumunda anahtar özelliğe sahiptir. NF- $\kappa$ B, RT, KT, enfeksiyöz ajanlar, fizyolojik stres ve inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. NF- $\kappa$ B aktive olduğu zaman interleukin-1 $\beta$  (IL-1b), interleukin-6 (IL-6) ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Oluşan proinflamatuvar stokinler submukozada doku hasarı ve hücre apoptozu ile bazal epiteldeki hücrelerin primer hasarına yol açar. KT/RT veya ROT ve TNF- $\alpha$  tarafından haberci (messanger) sinyallerin düzenlenmesi (upregülasyonu) ve oluşumu, seramid sentezini katalizleyen enzimleride (sfingomyelinaz ve seramid sentaz) aktive eder. Seramid yolu hem submukoza hem de bazal epitelyal hücrelerin ölümüne neden olur. NF- $\kappa$ B tarafından aktive edilen yaklaşık 200 genin düzenlenmesi (upregülasyonu) sonucu adhezyon moleküllerinin ekspresyonu oluşur, buna bağlı siklooksijenaz-2 yoluyla aktive olur ve sonuçta anjiogenez meydana gelir.<sup>4,14</sup>

Yukarıdaki süreçler KT/RT kısa süre içinde başlar. Bu süreçte hem submukoza hemde epitel kök hücrelerinin ölümüne doğrudan ve dolaylı olarak (bu süreçleri başlatarak) neden olur. Düzenleme fazı ülseratif lezyon oluşmasında en önemli süreçtir. Klinik olarak kemoterapi başlangıcından 3-4 gün sonra vaskülaritede artma ve epitelyal atrofi ile sonuçlanmaktadır. Bu aşamada konuşma, çiğneme ve yutkunma ile mikro travmanın artması sonucu nadiren yeni başlangıçlı ülser fark edilir.<sup>80</sup>

### **Faz 3: Sinyal Artışı (Sinyal amplifikasyonu)**

İlk iki aşamada oluşan maddelerin bir kısmı submukozal dokuyu hedefler ve orada birikir. Bu maddelerden özellikle proinflamatuvar sitokinler primer hasarı artıracak pozitif feedback oluştururlar. Örneğin NF- $\kappa$ B aracılığı ile aktive olan proinflamatuvar sitokinlerden TNF- $\alpha$  artışı, sfingomyelinaz/seramid, kaspaz, mitojen-activated protein kinaz, COX-2 ve tirozin kinazın üretiminde artış ile sonuçlanır. NF- $\kappa$ B ve seramid yollar doku hasarını hızlandırır ve mitojen-activated protein kinaz (MAPK) sinyallerinin artmasına neden olur. MAPK sinyalleri amino-terminal kinası (c-JUN) aktive eder ve AP1 transkripsiyon faktörünün düzenlenmesine neden olur. AP1 transkripsiyon faktörü, matrix metalloproteinase (MMP) sekresyonlarının artmasına neden olur.<sup>22</sup>

Bu feedback ilk biyolojik sinyallerin katlanarak artmasına neden olarak ilk doku incinmesinden sorumlu olan döngüyü büyütür. Feedback yalnızca doku hasarına neden olmaz aynı zamanda KT sonraki günlerde doku hasarının süresinin uzamasına da neden olur.<sup>22</sup>

### **Faz 4: Ülserasyon**

Ülseratif faz klinik ve semptomatik olarak en önemli fazdır. Mukozit ülserleri derin, geniş ve ağrılıdır. Epitelin zarar görmesi ve şiddetli eksudasyon, psödomembran ve ülser oluşmasına neden olmaktadır. Genellikle ölü hücre ve fibrinden oluşan bir psödomembran ile örtülüdür. Psödomembran, özellikle mikroorganizmalardan zengin bir bölgede, sekonder bakteriyel kolonizasyonu için uygun bir ortam oluşturur. Hem gram pozitif mikroorganizmalar hem de gram negatif mikroorganizmalar, psödomembran içinde çoğalabilir ve dokuya nüfuz ederler ve submukoza damarlarına invaze olarak bakteremiye yol açabilirler. Nötropeni bu durumu daha da kötüleştirir. Bakteriyel ürünler submukozaya geçer ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin ve ilave yıkıcı MMP salınımına neden olurlar.<sup>22,93</sup>

Ülserasyon hasta için komplikasyon riski taşır. Mukozal bariyerin fonksiyon kaybı yani ülserasyonu, hem mevcut mikrofloranın hem de psödomembran içinde çoğalan bakterilerin girişi için bir kapı sağlar. İntestinal lümeden mezenterik lenf nodlarına, dalağa ve karaciğere bakteriyel geçiş özellikle nötropenik hastalarda bakteriyemi ve sepsise yol açabilir.<sup>4,22</sup>

### **Faz 5: İyileşme**

İyileşme fazı, belki de mukozitin bütün aşamaları içinde en az anlaşılanıdır. Bu faz genellikle 10-12. günleri kapsamaktadır. İyileşme, ekstraselüler matriksden bir sinyal ile başlar. Epitelyal hücreler açılmış bölgeyi kapatmak için ülserasyonlu alana doğru göç eder, mukozanın yeniden yapılması için proliferasyon ve diferansiasyon oluşur. Periferik kan hücreleri normale dönmekte ve bakteriyel florayı kontrol altına almaktadır. Sonuçta iyileşme ile hücreler normal görünmekle birlikte moleküler ve hücrese seviyede değişiklikler meydana gelmektedir.<sup>4,22,80,86</sup>

### **2. 3. 6. Oral Mukozitin Belirti ve Bulguları**

Oral mukozit belirtileri KT başladıktan 3-5 gün sonra ortaya çıkarlar ve 7-14. günlerde tepe noktasına ulaşırlar. Enfeksiyon gelişmediği takdirde veya KT tekrarı yoksa gerilemeye başlar ve iyileşir.<sup>8,13,14,22</sup>

**Evre 1.** Mukozada eritem

**Evre 2.** Yamalı ülserasyonlar ve psödomembran alanı

**Evre 3.** Birleşik ülserasyonlar veya psödomembranlar

**Evre 4.** Doku nekrozu

OM en erken klinik belirtileri oral mukozada eritem, ödem, yanma hissi ve sıcak veya baharatlı yiyeceklere karşı hassasiyettir. Eritem KT infüzyonundan ya da baş boyun RT'de yaklaşık 4-5 gün sonra görülür.<sup>11</sup> Eritemli alanlar beyaz deskuamatif alanlar şeklinde genişler. Hasta bu

alanlara temas etmeyle acı hisseder. Belirtiler genellikle nonkeratinize olan yumuşak damakta, dilin ventral yüzeyinde, ağız tabanında ve bukkal (yanak) mukozada görülür (Şekil 2. 3). Genel olarak, bu belirtiler hafif mukozit olarak ifade edilir.<sup>7,20,22,78</sup>



**Şekil 2.3.** Oral mukozit evreleri<sup>7</sup>

Epitelyal kabuklanma ile fibrin eksüda, pseudomembrane ve ağrılı ülserlere dönüşürler. Klinik olarak mukozit belirgin hale gelir. Ağrılı ülserler hastanın yemek yemesinde ve içmesinde değişikliklere neden olur (Şekil 2. 3). Bu aşamada hasta

ağızda acı, ağrı hissettiğini ve yeme-içme güçlüğü yaşadığını ifade eder. Bu belirtiler orta şiddetli mukozit olarak tanımlanmaktadır.<sup>7,20,22</sup>

Şiddetli mukozit olarak tanımlanan grade 3 ve 4 sıklıkla KT 7-10. günleri arasında gelişir. Psödomembranlarla kaplanan ve sinir uçlarına kadar ilerleyen ve ağrının artmasına neden olan ülserler tüm ağıza yayılır (Şekil 3. 4). Ülserler derin ve şekilleri düzensizdir ve minör travma ile kanayabilirler. Trombosit sayısı düşük hastalarda kanama riski daha da yüksektir. Genellikle KT 5-7. günlerinde görülür.<sup>7,20</sup>

Ülserlerin ağırlaşmasıyla şiddetlenen ağrı nedeniyle yutkunma kabiliyetinin etkilenmesi sonucu hastaların yeme, içme ve konuşmada güçlük yaşarlar. Bu aşamada hastaların çoğu opioid analjezik kullanmak ve diyetlerini değiştirmek zorunda kalır. Ağır ülserlerin olduğu bu evrede spontan kanamalar görülür. Myelosupresif hastalarda ülserler mikroorganizmaların sisteme girmesi için kaynak oluşturur ve sistemik bakteriyel enfeksiyonlar gelişir.<sup>5,7,20,25</sup>

Ek olarak hastalarda OM ilişkili olarak sekresyon yoğunluğunun artması, ağız kuruluğu, ağız kokusu, dişlerde renk değişikliği ve tat değişikliği gibi belirtilerde görülür. Bu belirtiler hastanın günlük yaşam ve fonksiyonlarını negatif etkiler.<sup>5,7,20,25</sup> Oral mukoziti olan hastanın karşılaştığı sorunlardan biri enfeksiyondur. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonun klinik belirtilerinin erken dönemde tanınması uygun girişimin planlanması için önemlidir. Bakteriyel enfeksiyonda bej renkli, kabarık, parlak, pürülan, bulaşıcı, ağrılı, tabanı kırmızı renkte yüzeysel erozyon ve ülserasyonlar görülmektedir. Viral enfeksiyonda krater formunda, sınırları belirli, yüksek ve beyaz kenarlı ülserler görülmektedir. Lezyonlar hassas, kırmızı renklidir. Bazıları gri, beyaz psödomembran içermektedir. Fungal enfeksiyonlar arasında kanser hastalarında en çok görülen candida enfeksiyonunda ağızda mukozal eritem, beyaz plaklar, ülserler görülmekte, ağızda

yanma ve tat değişiklikleri olmaktadır. Enfeksiyon özefagus boyunca yayılarak disfajiye ve nötropenik hastalarda sistemik enfeksiyona neden olmaktadır.<sup>11</sup>

### **2.3. 7. Oral Mukozitin Değerlendirilmesi**

Mukozitin klinik değerlendirmesinde henüz standart tanısal ve değerlendirme kriterleri bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation/WHO) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event/NCICTC) veya Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu'nun (Radiation Therapy Oncology Group/RTOG) derecelendirmesi kullanılmaktadır.<sup>2,25,35,106,107</sup>

### **2.3. 8. Oral Mukozit Yönetimi ve Hemşirelik Bakımı**

Son 25 yıldır daha agresif ve gelişmiş antineoplastik tedavi stratejileri ile önemli çocukluk kanserlerinde 5 yıl hayatta kalma oranında önemli artışlar gözlenmektedir. Ne yazık ki, bu ilerleme oral mukozit gibi istenmeyen yan etkilerin daha yüksek oranlarda görülmesine neden olmaktadır.<sup>38</sup>

Mukoziti önlemek ya da tedavi etmek için farmakolojik ilaç seçenekleri oldukça fazladır. Mukozitin klinik ve ekonomik olarak oluşturduğu ağır sonuçlara rağmen ne yazık ki şu anda oral mukozitin oluşmasını önlenmek ve tedavisi için uzun süre etkili bir yöntem bulunamamıştır.<sup>38,76</sup>

Epidemiyoloji ve patobiyolojisinin daha iyi anlaşılması ile birlikte mukozitin önlenmesi ve iyileştirilmesi alanında önemli gelişmeler son 3-4 yılda meydana gelmiştir.<sup>4,22,30</sup> Mukozit tedavisinde amaç; mukozaların bakımı (temiz, ıslak, yumuşak ve sağlam), enfeksiyonun tedavisi, ağız kokusunun giderilmesi ve ferahlatma, yeterli beslenme ve hidrasyonun sağlanması ve ağrının kontrolüdür.<sup>30</sup>



### 2.3.8.1. Oral Mukozit Yönetimi

#### Temel ağız bakımı

Temel ağız bakımı OM yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır. Temel ağız bakımında amaç, oral mikrobiyal floranın etkisini azaltmak ve kanser tedavisine bağlı enfeksiyon, ağrı ve kanamayı önlemektir. Oral mukozadaki sorunlar iyi hidrasyon, dişlerin floridli diş macunu ile fırçalanması ve oral mukozanın her gün gözlenmesi ile önlenir. Gingivada inflamasyona neden olan diş plaklarını temizlemek için dişlerin fırçalanması önemlidir. Ancak, şiddetli mukoziti ve trombositopenisi (50.000'in altında) olan hastalarda diş fırçalama önerilmez.

Önerilen ağız bakımı, günde 2 kez dişlerin fırçalanmasını ve % 0.9'luk serum fizyolojik ya da sodyum bikarbonatla ağızın çalkalanmasını içerir. Her gün ağız mukozası, dudaklar ve dilin değerlendirilmesi gerekir. Ağızda yara, beyaz noktalar, ağrı, yeme ve içmede güçlük ya da kanama olan hastalar için tıbbi tedavi uygulanır.<sup>2,13,26,82</sup>

Kanser tedavisi sırasında mukozayı irrite eden sıcak yiyecek ve içecekler, acılı ve baharatlı besinler, alkol ve sigaradan uzak durulması önerilmektedir. Ayrıca, hergün ağız mukozit yönünden düzenli olarak kontrol edilmesi, ağızda ve dudaklarda herhangi bir kızarıklık, hassasiyet ya da yaranın bildirilmesi de oldukça önemlidir. Şiddetli mukozitte yeterli kalori alımını sağlamak güç olabilir. Bu nedenle, daha çok sıvı ya da yumuşak besinler tercih edilmelidir.<sup>2,14,26,82</sup>

#### Farmakolojik Yaklaşımlar

**Klorheksidin:** Klorheksidin geniş spektrumlu, antimikrobiyal ve antiseptik bir ajandır ve gram pozitif ve gram-negatif bakteriler ve mantarlar üzerinde etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda klorheksidin yeterli etki göstermemesi, ağız mukozasında yanmaya neden olduğu ve rahatsızlık hissi oluşturması nedeniyle önerilmemektedir.<sup>2,14</sup>

**Benzidamin hidroklorid:** Lokal analjezik, anestetik, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Kanser tedavisine bağlı mukozitin semptomlarını azaltmada etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir solüsyondur. Her 2 saatte bir 15 ml %0.15'lik benzidamin hidrokloridle ağzın çalkalanması önerilmektedir.<sup>2</sup>

**Sodyum bikarbonat:** Klinik uygulamalarda sık kullanılan sodyum bikarbonat alkalin bir ortam yaratarak bakterilerin oral mukozada çoğalmasına neden olur. Tadı hoş değildir ve ağızda yanma yapabilir. Sodyum bikarbonatın klinik uygulamalarda kullanılmadan önce etkinliğinin daha ileri çalışmalarla test edilmesi önerilmektedir.<sup>2</sup>

**Serum fizyolojik:** %0.9'luk NaCl oral mukozayı irrite etmez ve tükürük pH'sını değiştirmez. Sodyum klorürün granülasyon dokusunun oluşmasına ve iyileşmenin sağlanmasına yardım ettiği düşünülmektedir. Ağız bakımında kullanımı güvenli ve ekonomiktir. Yapılan çalışmalarda baş ve boyun kanseri nedeniyle oral RT uygulanan hastalarda serum fizyolojik, hidrojen peroksit göre ağız bakımında daha etkili bulunmuştur. Ancak serum fizyolojikle yapılan çalışmalar sınırlıdır.<sup>2</sup>

**Hidrojen peroksit:** Bakteriostatik ve hemostatik etkisi vardır. Oral mukozada kuruluk ve yanma yapar. Ayrıca, normal florayı bozar ve ağızda hoş olmayan bir tat bırakır. Hidrojen peroksitin ağız bakımında kullanılmasının bilimsel bir temeli yoktur ve bu ürünün kullanımına ilişkin tartışmalar vardır.<sup>2</sup>

**Pilokarbin/suni tükürük:** Kanser tedavisine bağlı ağız kuruluğunu önlemek için suni tükürük pilokarbin (salagen) önerilmektedir. Pilokarbin, tükürük salgısını uyarmada doğrudan parasempatik sinirler üzerine etkilidir. Kanser tedavisine bağlı ağız kuruluğunu önemli ölçüde azaltır. Tükürüğün antibakteriyel özelliğine sahip değildir, ancak oral rahatlığın sürdürülmesinde yararlıdır. Doza bağlı olarak terleme, baş ağrısı, idrar yapma sıklığının artması gibi yan etkileri vardır.<sup>2</sup>

**Povidon iyodin:** Topikal olarak bakteri, mantar, protozoa ve bazı virüsler üzerinde etkilidir. Povidon iyodinin mukozitin şiddetini ve sıklığını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca baş ve boyun kanseri nedeniyle RT ve karboplatin alan hastalarda povidon iyodinin mukoziti azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir. Ancak, örneklemin küçük olması ve araştırma sayılarının az olması, bu çalışmaların bulgularını genellemeyi sınırlamaktadır.<sup>2</sup>

**Antioksidanlar/Hücre Koruyucular:** Kanser tedavisi oksidatif bir süreç olduğu için antioksidanlar özellikle önemlidir. Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Bunların nötralize edilmesi için antioksidanlara gereksinim vardır. Ayrıca, inflamasyon da serbest radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, mukoziti önlemek için vücudun antioksidan depolarının artırılması gereklidir. Antioksidan olarak hücre bütünlüğünü koruyucu etkileri nedeniyle beta-karoten, E vitamini ve amifostinin oral mukoziti azaltmadaki etkinlikleri incelenmektedir. Bu ürünlerin hastalık tipine ve kemoterapötik ilaca göre etkinliğini belirlemek için ek çalışmalara gereksinim vardır.<sup>2</sup>

**Hematolojik Büyüme Faktörleri:** Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve GM-CSF mukozitin iyileşmesinde yararlı olduğuna ilişkin çeşitli gözlemler vardır. Ancak, G-CSF ve GM-CSF'nin sistemik ve topikal koruyucu etkilerini değerlendiren çeşitli çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Günümüzde G-CSF ve GM-CSF'nin mukozitin önlenmesi ve tedavisine ilişkin etkileri inceleme aşamasındadır. Yakın zamanda mukozit yönetimine ilişkin geliştirilen klinik uygulama rehberinde hematolojik büyüme faktörlerinin oral mukozitin yönetiminde rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.<sup>2</sup>

**Paliferminin (KGF-1;Keratinosit growth faktör-1; Kepivance®):** Hematopoetik kök hücre nakli için hazırlık rejiminin neden olduğu mukozitin

önlenmesi ve tedavisi için 2004 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk ajandır. Palifermin, insan KGF'ün küçültülmüş şeklidir ve endojen KGF ile aynı özelliklere sahip ve ondan daha fazla stabildir.<sup>109,126</sup> KGF, büyüme faktörlerinden fibroblast growth faktör üst sınıfının bir üyesidir. Endojen KGF parakrin bir mediatördür ve submukozal endotel hücreler ve T lenfositler tarafından üretilir. Epitelin bariyer fonksiyonunun devamı için besleyici ve epitelyal yara kapanması sırasında yaranın iyileşmesi için uyarıcı bir faktör olarak rol alır.<sup>26,99,126</sup> KGF, bazal hücreleri çoğalma ve keratinositleri göç ve farklılaşma için uyarır. Kalınlaşmış epitelin mukozit için daha dirençli olduğu düşünülür. Bununla birlikte KGF'nin mukoziti önlemede, daha farklı yollar ile de etkili olduğu düşünülür. KGF, mukozit gelişiminin birçok basamağını etkiler. İlk olarak KGF, doğal olarak antioksidanları oluşturan bazı detoksifiye enzimleri üretilmeye edebilir. İkinci olarak primer hasar cevabı süresince, KGF, hem DNA zincirlerinin kırılmasını hem de epitelyal hücre apoptozisini inhibe ederek direkt ve indirekt klonojenik hücre ölümünü etkili bir şekilde düzenleyebilir.

Sinyal artış fazının etkisini azaltmak için proinflamatuvar sitokinler (TNF vs) ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-13 vs) dengesini modüle edebilir. Endotel ve konnektif doku ve epitel arasındaki etkileşim üzerine direkt etkisi ülserasyon ve iyileşme fazını etkiler.<sup>82,99</sup>

Palifermin dışındaki bilinen diğer medikal tedavi yöntemlerinin mukoziti önlemede veya tedavi etmede belirgin etkinliği gösterilememiştir. Paliferminin kullanımını kısıtlayan en önemli neden maliyetinin yüksek olmasıdır (1 flakon 1200 dolar, 70 kg ağırlığında bir hasta için 6 flakon: 10200 dolar).<sup>26,37</sup>

## **Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar**

**Kriyoterapi:** KT sırasında oral mukoziti önlemek için 30 dk. oral kriyoterapi önerilmektedir. KT başlamadan 5 dk. önce ağıza alınan buz parçaları, oral kavitenin soğumasına ve vazokonstrüksiyona yol açar. Kan akımının azalması, kemoterapötik ajanın oral mukozaya daha az ulaşmasına neden olur. Böylece sitotoksik ilaca bağlı oral mukozit gelişimi azalır.<sup>2,66,106,107</sup>

**Düşük doz lazer tedavisi:** Hematopoietik kök hücre transplantasyonundan önce yüksek doz KT ya da kemoradyoterapi uygulanan hastalarda düşük doz lazer tedavisinin yara iyileşmesini sağladığı, ağrı ve inflamasyonu azalttığı bildirilmektedir. Düşük doz lazer tedavisi, kollajen sentezini arttırmakta ve oral mukozada hücre proliferasyonunu ve epitelizasyonu uyarmaktadır. Düşük doz lazer tedavisinin, yüksek doz KT alan hastalara eslik eden oral mukozit insidansını ve buna eslik eden ağrıyı azaltmak için kullanılması önerilmektedir. Ancak bu tedavi, pahalı teknoloji ve özel eğitim gerektirmektedir.<sup>11,66,1076,10</sup>

**Sonuç olarak,** kanserli hastalarda oral mukozitin yönetiminde ve önlenmesinde kullanılan çeşitli girişimlerin etkinliğinin tam olarak değerlendirilmediği görülmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu yetişkinlere yöneliktir. Kanser tedavisi alan çocuklarda mukozit insidansı yüksek olmasına karşın pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalar çok azdır. Oral mukozitin yönetiminde kullanılan ürünlerin çeşitli kombinasyonları, bunların kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmaksızın uzmanlarca önerilmektedir. Palifermin etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen pahalı oluşu kullanımını sınırlamaktadır. KT/RT alan hastalarda mukozitin özellikle önlenmesi ve tedavisini geliştirmek için yeni yaklaşımlara gereksinim vardır.

## 2.4. BAL

### 2.4.1. Balın tanımı ve genel özellikleri

Bal, bal arıları tarafından salgılanan invertaz enzimi ile bitki nektarlarından üretilen tatlı, aromatik ve visköz bir şurup olarak tanımlanmaktadır. Bileşiminde bulunan çeşitli vitaminler, mineraller, organik asitler ve enzimler nedeniyle sindirimi kolay, besleyici ve pek çok hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici özellik gösteren fonksiyonel bir gıdadır.<sup>42,48,60,110</sup>

Bal, indirgen şekerlerin derişik bir çözeltisi olsa da, diğer bazı şekerleri, enzimleri, amino asitleri, organik asitleri, fenolik maddeleri, maillard reaksiyon ürünleri, vitaminleri ve mineral maddeleri de içeren çok kompleks bir karışımdır.<sup>48,60,110,111</sup> Beslenme değerinin yüksek olması (303 kcal / 100 g bal) ve karbonhidratlarının hızlı emilmesi nedeniyle, bal her yaştaki insan için uygun bir gıdadır. Bal, özellikle çocuklar ve sporculara önerilmektedir.<sup>48,110,111</sup>

Tarih boyunca bala hekimler tarafından ayrı bir önem verilmiştir. Romalı hekimler, balın çok kuvvetli bir panzehir olduğunu, Hipokrates balın hava ve suya eş değerliliğini, Mısırlı, Yunanlı, Arap hekimler de balın çeşitli göz, ruh ve sinirsel hastalıklarda yalnız veya bitkilerle karıştırılarak yapılan şurup veya merhem şeklinde kullanıldığını belirtmişlerdir.<sup>48,53,112</sup>

### 2.4.2. Balın fiziksel ve kimyasal parametreleri

**Nem içeriği:** Balın nem içeriği iklim koşulları ile ilişkili bir parametre olup, üretim yılı veya üretim mevsimi ve olgunluk derecesine bağlıdır. Balın nem içeriği, depolama sırasında fermentasyon olayının önlenmesi ve balın stabilitesinin devamı açısından önemlidir. Balın nem içeriği %17'den düşük ise herhangi bir mikroorganizmanın gelişimine olanak vermez.<sup>41,48,60,113</sup>

**Suda çözünlülük:** Bal, şekerlerin doymuş veya aşırı doymuş çözeltisidir. Dolayısıyla, normal depolama sırasında mikrobiyel bozulma oluşmamaktadır. Şeker içeriğinin yüksek olması, mikroorganizmalar için çok az kullanılabilir serbest su kalması anlamına gelir. Suda çözünür kuru maddenin normal değerleri %78.8 ve %84 arasında, ortalama olarak da %81.9 dolayında olduğu belirtilmiştir.<sup>42,48,60,110,113</sup>

**pH:** Bal; tipik asitli bir ortam olup, genel olarak pH değeri 3.20 - 4.50 arasında değişmektedir. Balın pH değerinin düşük olması, birçok bakteri türünün gelişimini engellemede etkilidir. Çünkü bakterilerin optimum gelişim pH değerleri genel olarak 7.2 -7.4 arasında değişmektedir.<sup>42,48,60,113,114</sup>

**Asitlik:** Asitlik, balın önemli kalite parametrelerinden birisidir. Bitkisel kaynağı ve üretim bölgesine bağlı olarak, baldan bala değişmektedir. Avrupa Birliği Direktifleri ve Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği'ne göre, balın toplam asitliği 50 meq/kg değerini geçmemelidir.<sup>42,48,60</sup>

**Diyastaz sayısı (aktivitesi):** Diyastaz enzimi (amilaz), nişastanın maltoza dönüşmesini sağlamaktadır. Diyastaz aktivitesi, depolamadan etkilenmekte olup sıcaklığın artmasına karşı duyarlıdır. Bu nedenle, balın tazeliğinin bir işareti ve ne kadar ve hangi koşullarda depolandığının da bir göstergesidir. Bitkisel kaynağına bağlı olarak ballarda farklı düzeylerde bulunmakla birlikte, diyastaz aktivitesinin beklenen düzeyinden az çıkması, ballarda kalitenin önemli bir işaretidir. Avrupa Birliği Direktifleri ve Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'ne göre balın diyastaz aktivitesi, 8 birim düzeyinden daha az olmamalıdır. Narenciye ballarında ise 3 birim düzeyinden daha az olmamalıdır.<sup>42,48,114</sup>

**Protein içeriği:** Balın protein içeriği ortalama olarak % 5 düzeyindedir. Bal proteinleri, balın floral kaynağının kimyasal karakteri olarak düşünülmektedir. Çünkü, bal arısının proteinleri ve amino asitleri bütün bal çeşitlerinde aynı olabilmektedir. Lisin,

histidin, arginin, aspartik asit, teronin, serin ve prolin gibi farklı amino asitler balda bulunabilmektedir. Prolin, balda bulunan amino asitler arasında en yüksek düzeydedir. Prolin tüm amino asitler arasında tek başına ortalama olarak % 50 dolayında bulunmaktadır. Türk çiçek ve salgı ballarının prolin içeriği sıra ile 15.87 - 96.3 mg/100 g ve 17.14 - 67.46 mg/100 g arasında belirlenmiştir.<sup>42,48,60,114</sup>

**Şeker:** Özellikle monosakaritlerden früktoz ve glukoz başta olmak üzere, doğal olarak çiçek ve salgı ballarında kuru maddelerin çoğu karbonhidratlardır. Balın şeker içeriği, balın çeşidi ve üretim bölgesine göre değişmektedir. Türk çiçek balları şeker bileşiminde %34.29 früktoz ve %27.04 glukoz; salgı ballar ise, %37.49 früktoz ve %31.55 glukoz içerdiği belirlenmiştir.<sup>42,48,113,114</sup>

**Toplam fenolik madde:** Doğada oluşan polifenoller, antioksidan olmaları ve burukluk, acılık, esmerleşme reaksiyonları ve renk gibi özellikleri üzerine etkilerinden dolayı büyük önem kazanmaktadır. Polifenoller, basit benzen türevlerine ilaveten, bal da dahil, bitkiler ve bitkilerden kaynaklanan gıdaların hidroksisinamatlar ve flavonoidler grubunu kapsamaktadır. Balın toplam fenolik madde içeriği, bitkisel ve coğrafi orijini, indirgen şekerlerin etkileşiminin giderilmesinde izlenen yonteme bağlı olarak değişmektedir. Çilek, kestane ve akasya ballarının toplam fenolik madde içeriği sırasıyla 78.96, 21.21 ve 5.25 mg GAE / 100 g dolayındadır.<sup>42,48,60,114</sup>

**Antioksidan içeriği:** Antioksidan aktivitesi balın bir kalite kriteri olarak kullanılabilmesinin yanısıra, onun tedavi edici potansiyeli ve kalitenin değerlendirilmesinin iyi bir parametresi olabilmektedir. Balın tedavi edici rolü kısmen antimikrobiyal etkisinden ve kısmen de antioksidan madde içermesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü hastalıkların bazılarının, serbest radikallerinin verdiği zararlardan ortaya çıktığı bilinmektedir.<sup>46,60,110,114,115</sup> Balın antioksidatif etkisi, yapısında bulundurduğu tokoferol, askorbik asit, flavonoidler ve diğer fenolik-enzim



bileşenleriyle (glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz) sağlanmaktadır.<sup>14,46,114</sup> Balların antioksidan aktivitesi; fenolikler, peptitler, organik asitler, enzimler, maillard reaksiyon ürünleri ve muhtemelen düşük miktarlarda bulunan bileşikler gibi birçok bileşiklerin aktivitelerinin toplamının sonucu olarak meydana gelmektedir.<sup>42,48,111,114</sup> Çiçek ballarının antioksidan içeriği 102.0 - 65.86 mg AAE /100 g arasında değişmektedir.<sup>42</sup>

**CIE-Lab renk değerleri:** Balın renk, aroma ve tat gibi özellikleri, iklim, üretim koşulları ve floral kaynağına bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak bal, yalnız kırmızı ve sarı renklere sahiptir.<sup>42,111,116</sup>

**Yağ içeriği:** Lipit fraksiyonun önemli bir kısmını % 80-90'ını serbest yağ asitleri oluşturmaktadır. En önemli yağ asiti doğada sadece balda bulunan 10-hidroksi-Delta(2)-dekanoik asittir (10-HDA).<sup>42,60</sup>

### **3. MATERYAL METOT**

#### **3.1. Araştırmanın Şekli**

Araştırma, deney ve kontrol gruplu yarı deneysel olarak yapılmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman**

Araştırma, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği ve Çocuk Kemoterapi Polikliniği'nde Ekim 2009-Haziran 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Farabi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği Doğu Karadeniz Bölge'sinde Trabzon il merkezinde çocuk onkoloji- hematoloji kliniği olan tek merkezdir. Geniş bir bölgeye hizmet vermektedir. Farabi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği ve Kemoterapi Polikliniği 17 yatak kapasiteli, 8 hemşire ve 8 hekim (2'si onkoloji ve hematoloji uzmanı), 4 personel görev yapmaktadır. Klinikte 08<sup>00</sup>-16<sup>00</sup> vardiyasında üç hemşire bulunmaktadır. 16<sup>00</sup>-24<sup>00</sup> ve hafta sonlarında 08-16<sup>00</sup> vardiyasında genellikle iki klinik hemşiresi, 24<sup>00</sup>-08<sup>00</sup> vardiyasında ise bir klinik hemşiresi görev yapmaktadır. Poliklinikte çalışan bir hemşire hafta içi 08<sup>00</sup>-17<sup>00</sup> saatleri arasında çalışmakta ve günlük ortalama üç hastaya ayaktan KT uygulamaktadır. Kliniğe kayıtlı KT almak için gelen 83 çocuk (2010 yılı içerisinde) bulunmaktadır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme**

Araştırmanın evrenini, belirtilen klinik ve polikliniğe, KT almak için gelen, eski ve yeni lösemi ve lenfoma tanısı olan, klinikte yatarak ve poliklinikte ayakta tedavi alan, mukoziti olan ve olmayan, girişim süresince çalışma dışında ailesi tarafından bal verilmeyen, diyabeti, allerjisi olmayan, 6-17 yaş grubunda olan 83 çocuk oluşturmuştur. Evren küçük olduğu için örnekleme yöntemine gidilmemiş, evrenin tümüyle çalışılmıştır. Oral yolla beslenmeyen, bal allerjisi (ailelerinin ifadelerine göre), diyabet tanısı (hasta dosyasında diyabet tanısı olup olmadığına bakıldı, yine hasta dosyasından

kan şekere bakıldı) olan ve girişimde bulunulması sakıncalı olan çocuklar araştırmaya dahil edilmemiştir. Bu kriterlere uymayan çocuğa rastlanmadı. Bu hastalardan 4'ü başka bir sağlık kurumuna sevk edildiği, 2 hasta ile ön uygulama yapıldığı ve 1 hasta araştırmacının önerdiği gibi balı düzenli kullanmadığı için evrenin dışında bırakılmıştır. Bal ve kontrol grubundaki çocukların bal kullanımını konusunda etkileşmemeleri için araştırma kriterlerine uyan önce gelen 39 çocuk kontrol grubuna ve daha sonra gelen 37 çocuk deney grubuna alınmış ve toplam 76 çocukla araştırma tamamlanmıştır.

### **3.4. Veri Toplama Araçları**

Verilerin toplanmasında, çocukların özelliklerini belirleyen bir soru formu ve Dünya Sağlık Örgütü Mukozit Değerlendirme İndeksi (DSÖMDİ) kullanılmıştır.

**Soru Formu (EK II):** Araştırmacı tarafından konu ile ilgili literatür incelenerek hazırlanan bu form; çocuğun cinsiyetini, yaşını, tanısını, hastalığın süresini, ilaç protokolünü, günlük diş fırçalama alışkanlığını içeren 13 sorudan oluşmuştur.<sup>2,5,8,10,22,26,75,107</sup>

**DSÖMDİ (EK III):** Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen indeks (DSÖ 1979), bu araştırmada, her KT verilme sırasında yada mukozit tespit edildiği anda, sonraki dördüncü, sekizinci, onikinci, onaltıncı ve yirmibirinci günlerinde çocukların oral mukozasını mukozit oluşumu ve iyileşmesi yönünden gözlemek/değerlendirmek için kullanılmıştır. İndekste, derece 0 mukozit yok, derece 1 hafif, derece 2 orta, derece 3-4 şiddetli mukoziti göstermektedir. DSÖMDİ kullanımının kolaylığı ve klinik tabloya uygunluğu nedeniyle de pediatrik kanser hastalarında ve yetişkin hastalarda klinikte mukozitin derecelendirmesinde çok yaygın olarak tercih edilmektedir.<sup>25,29,35,98,1059,106,171</sup>

### **3.5. Verilerin Toplanması**

Veriler, çocuklar klinikte KT aldıkları sürede Temmuz 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında elde edilmiştir. Çocukların özellikleri soru formu (EK II) ile ilk görüşmede, ebeveynlerine araştırma ile ilgili ön bilgi (araştırmanın amacı, araştırmanın neden yapıldığı, mukoziti önlenmede ve iyileşmesinde balın kullanılacağı, balın mukoziti önlemede ve iyileştirmede etkili olacağı düşünüldüğü, balı nasıl kullanacakları v.b. ) verilerek yazılı onayları alındıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul edenlerle yüz yüze görüşülerek elde edilmiştir. DSÖMDİ (EK III) puanları her KT önce ve KT sonraki dördüncü, sekizinci, onikinci, onaltıncı ve yirmibirinci günlerde kaydedilmiştir. Mukozit değerlendirmesi çocukların ağız içinin izlenmesi ile yapılmıştır.

Hazırlanan veri toplama form ve araçlarının işlevliliğini değerlendirmek, hasta veya yakınlarına balla ağız bakımı uygulamasının öğretilmesi konusunda gözlem yapmak amacıyla Nisan-Mayıs 2010 tarihleri arasında, araştırma kriterlerine uyan ve daha sonra araştırma dışı bırakılacak 2 çocuk ve aileleri ile ön uygulama çalışması yapılmıştır. Bu çocuklardan ve ebeveynlerinden de sözlü ve yazılı izin alınmıştır. Ön uygulama sonucunda veri toplama formuna gerekli düzeltmeler yapılmış, literatüre dayanarak KT başlanınca balla ağız bakımı 21 gün boyunca uygulanmış ve altı kez DSÖMDİ ile çocukların ağızları oral mukozit yönünden değerlendirilmiştir. Mukozit değerlendirilmesi klinikte çalışan ve araştırma gruplarını bilmeyen (hangi çocuğa bal uygulandığını bilmeyen) bir hematolog tarafından yapılmıştır.

### **3.6. Girişim**

Klinikte uygulanan standart ağız bakımı hem kontrol hem deney grubuna uygulanmıştır.

#### **Kliniğin uyguladığı standart ağız bakımı;**

Evre 0, evre 1; NaHCO<sub>3</sub> 'lı ağız bakımı

Evre 2; NaHCO<sub>3</sub>, E-vitamini, ranitap, tantum,

Evre 3 ve 4; NaHCO<sub>3</sub>, E-vitamini, ranitap, tantum, mukostatin (triflucan), gliserin ve novacain uygulanmaktadır.

İyileşmeyen evre 3 ve 4 de; yukarıda kullanılan ürünlere ek olarak glutamin ve nouphojen kullanılmaktadır.

Bal grubuna KT sonra, her gün, klinikte rutin uygulanan standart ağız bakımına ek olarak doğal standardize edilmiş çiçek balı uygulanmıştır. Çocuk ve ebeveynler bal uygulaması konusunda araştırmacı tarafından bilgilendirilmiş, çocuğun ilk bal uygulaması araştırmacı kontrolünde yaptırılmış ve üç hafta süresince uygulamaları istenmiştir. Günlük uygulanan bal miktarı çocuğun kg başına 1-1,5 gr olarak hesaplanmıştır.<sup>40,49,55,56,58,59,60</sup> Uygulamada ebeveynlere kolaylık olması için hesaplanan bal miktarı çorba kaşığı, tatlı veya çay kaşığı kullanılarak çocuğun ağızına verilmiştir (Bir çorba kaşığı dolusu bal 30,96 gr, 1 tatlı kaşığı dolusu bal 9,83 gr, 1 çay kaşığı dolusu bal 3,70 gr olarak uygulanmıştır). Çocuklardan dilin yardımıyla tüm oral mukozaya (sağ ve sol yanak mukozası, alt ve üst damak, dilin altı ve üstü) dişlere ve dudaklara balı sürmeleri, en az 1 dakika süreyle balı ağızda ve boğazda tutmaları, farangial mukozaya da bulaşmasını sağlamak için yavaşça yutmaları istenmiştir. Günlük verilecek miktarı hesaplanan bal altı saatte bir olmak üzere günde dört defa uygulanmıştır. Çocuğun ilk bal uygulaması araştırmacı kontrolünde yaptırılmış ve üç hafta süresince düzenli uygulamaları istenmiştir. Balın düzenli ve doğru kullanımını sağlamak amacıyla “Balın Kullanımının Takibi Çizelgesi (EK IX)” hazırlanmış, çocuğun ebeveynine verilmiştir. Bu çizelgede balı 21 gün nasıl ne miktarlarda ve hangi saatlerde kullanacakları belirtilmiştir. Ebeveynlere çocuklara uyguladıkları her balla ağız bakımını bu çizelgeye işaretlemeleri istenmiştir. Bal uygulaması üç hafta süresince

araştırmacı tarafından mukozit değerlendirmeleri (klinikte ve poliklinikte) sırasında gözlenmiş ve kontrol edilmiştir.

Girişim Materyali (EK IV ) olarak kullanılan bal, bal arıları tarafından salgılanan invertaz enzimi ile bitki nektarlarından üretilen tatlı, aromatik viskz bir şurup olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda, alternatif tıpta da önemli bir yer almıştır. Balın antibakteriyel, antioksidatif, epitelizasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi vardır.<sup>42,46,48,52,60,113,114,117-121</sup>

Araştırmada, kullanılan iek balı Balparmak A.ř tarafından sağlanmıştır. Bu bal şemdinli Bölgesi'nin yüksek yaylalarından elde edilmiştir. İvertaz değeri: 206.7 U/kg. (Siegenthaler metodu ile) Prolin aminoasiti: 773 mg/kg'dır. Diğer analiz sonuçları EK IV'teki raporda belirtilmiştir.

### 3.7. Araştırmanın Değişkenleri

**Bağımlı değişkenler:** ocukların, mukozit oluşma ve iyileşme düzeyi.

**Bağımsız değişken:** Uygulanan girişim (oral mukoza üzerine bal uygulanması ve balın yutulması).

**Kontrol değişkenleri:** Diş firalama durumu, diş firalama sıklığı, ağız bakımı solüsyonlarını düzenli kullanma durumu ve ağız bakımı solüsyonlarını kullanma sıklığı.

**Tablo 3.1.** Grupların Kontrol Değişkenleri Yönünden Denkliği

Kontrol Değişkenleri	Bal Grubu		Kontrol Grubu		Test ve nemlilik
	S	%	S	%	
<b>Cinsiyet</b>					
Kız	19	51.4	19	48.7	$\chi^2 = .053,$ $p = .818$
Erkek	18	48.6	20	51.3	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>10.89±4.10</i>		<i>9.61±4.17</i>		<i>t = 1.343, p = .183</i>
6-11	19	51.4	24	61.5	$\chi^2 = .802, p = .370$
12 -18	18	48.6	15	38.5	

### **3.8. Verilerin Değerlendirilmesi**

Verilerin analizinde; bilgisayar ortamında SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılmıştır.

- Bal ve kontrol grubundaki çocukların tanıtıcı özellikleri, hastalık ve tedavi özellikleri, ağız bakımı özellikleri, mukozit ürünü kullanma durumu, araştırmadan önce mukozit oluşma durumu ve sayısının belirlenmesinde; yüzdeler dağılım ve ortalama,
- Bal ve kontrol grubundaki çocukların mukozit düzeyleri ve araştırmadan önce mukozit oluşma sayısının belirlenmesinde; ortalama,
- Bal ve kontrol grubundaki çocukların tanıtıcı özellikleri, hastalık ve tedavi, ağız bakımı özellikleri, mukozit ürünü kullanma durumu, araştırmadan önce mukozit oluşma durumu yönünden karşılaştırılmasında; Ki-kare testi,
- Bal ve kontrol grubundaki çocukların araştırma sırasındaki mukozit düzeyleri grup içi ve gruplararası, araştırmadan önce mukozit oluşma sayısı yönünden karşılaştırılmasında; ortalama, Friedman, Mann Whitney U ve t-testi,
- Bal ve kontrol grubundaki çocukların mukozit şiddetine göre oranlarının belirlenmesinde; yüzdeler,
- Bal ve kontrol grubunda çocukların mukozit iyileşme durumu yönünden karşılaştırılmasında; Ki-kare testi,
- Bal ve kontrol gruplarındaki çocukların mukozit iyileşme süreleri yönünden karşılaştırılmasında; Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

### **3.9. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Sağlık Bakanlığı Etik Kurulu (29.04.2010 tarihli ve 255660 sayılı) ve Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan (2011.1.1/20 sayı ve 28.02.2011 tarih) onay (EK V ve EK VI), Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi

Hastanesi Başhekimliği'nden (11.06.2010 tarihli ve 6123 sayılı) gerekli izin alınmıştır (EK VII).

Tüm insan denekleri üzerinde yapılan araştırmalarda olduğu gibi Helsinki Deklerasyonuna sadık kalınmıştır. Araştırmanın amacı ve elde edilen sonuçların hangi amaçlarla kullanılacağı çocuk ve ebeveynlerine açıklandıktan sonra onayları (bilgilendirilmiş onay ilkesi) yazılı olarak alınmıştır. Bu ilke için yaş sınırı 7 ve üzeri olup, yedi yaşın altındaki çocukların sadece anne ya da babalarından onam alınmıştır. Araştırmaya katılan bireylere, kendileri ile ilgili bilgilerin başkalarına açıklanmayacağı konusunda açıklama yapılmış ve “gizlilik ilkesine” uyulmuştur (EK VIII).

### **3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği**

Araştırmanın sonuçları, KT alan, 6-17 yaş grubunda olan, oral yolla beslenen, bal alerjisi ve diyabet tanısı olmayan çocuklara genellenebilir.



## ARAŞTIRMA PLANI

### KEMOTERAPİ ALAN ÇOCUKLARA BAL İLE YAPILAN AĞIZ BAKIMININ MUKOZİTİN ÖNLENMESİ VE İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Bal ve Kontrol Grubu Yarı Deneme Modeli  
Ekim 2009-Haziran 2013

**Hipotez 0.** KT alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit oluşumunu önlemez ve iyileşmesini etkilemez.

**Hipotez 2.** KT alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit oluşumunu önler ve iyileşmesini hızlandırır.

### EVREN VE ÖRNEKLEM (S=76)

Kemoterapi almak için gelen, eski ve yeni lösemi ve lenfoma tanısı olan, klinikte yatarak ve poliklinikte ayakta tedavi alan, mukoziti olan ve olmayan, girişim süresince çalışma dışında ailesi tarafından bal verilmeyen, diyabet ve allerjisi olmayan 6-17 yaş grubundaki toplam 83 çocuk, 4'ü başka bir sağlık kurumuna sevk edildiği, 2'sine ön uygulama yapıldığı ve 1 hasta araştırmacının önerdiği gibi balı kullanmadığı için 7 çocuk araştırma dışı kalmıştır.

### VERİLERİN TOPLANMASI

Çocukların özelliklerini belirleyen bir soru formu ve mukoziti değerlendirmek için DSÖMDİ kullanılmıştır.

Her iki grup için DSÖMDİ düzeyleri her kemoterapiden önce ve kemoterapiden sonraki dördüncü, sekizinci, onikinci, onaltıncı ve yirmibirinci günlerde değerlendirilmiştir.

### BAL GRUBU (S=37)

OM oluşmadan bal başlanan S=23

OM oluşmuş olarak bal başlanan S=14

Rutin standart ağız bakımına ek olarak doğal standardize edilmiş çiçek balı ile (1-1,5 gr/ kg) üç hafta süresince altı saatte bir olmak üzere günde dört kez ağız bakımı uygulanmıştır.

### KONTROL GRUBU (S=39)

Rutin standart ağız bakımı uygulanmıştır.

Çocukların tümünde gruba dahil edilirken halihazırda OM oluşmamıştır.

## 4. BULGULAR

Araştırmada, kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlenmesi ve iyileşmesine etkisi incelenmiştir.

Araştırmada, bal verilen ve kontrol gruplarındaki çocukların cinsiyeti, yaşı, öğrenim durumu, okul başarısı, tanı, tedavi süresi, kemoterapi ilaç protokolleri, antibiyotik ve bazı ilaçları kullanma durumuna ilişkin bulgular sunulmuştur.

**Tablo 4. 1.** Bal Grubu ve Kontrol Grubundaki Çocukların Tanıtıcı Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

Özellikler	Gruplar (S=76)				Test ve p
	Bal Grubu (S=37)		Kontrol Grubu (S=39)		
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Cinsiyet</b>					
Kız	19	51.4	19	48.7	$\chi^2 = .053, p = .818$
Erkek	18	48.6	20	51.3	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>10.89±4.10</i>		<i>9.61±4.17</i>		<i>t = 1.343, p = .183</i>
6-11	19	51.4	24	61.5	$\chi^2 = .802, p = .370$
12-18	18	48.6	15	38.5	
<b>Öğrenim Durumu</b>					
Okula başlamadı	10	27	19	48.7	$\chi^2 = 3.786, p = .151$
İlköğretim 1.- 5. sınıf	8	21.6	6	15.4	
6-12. sınıf	19	51.4	14	35.9	
<b>Okul Başarısı*</b>					
Orta	9	33.3	6	30.0	$\chi^2 = .221, p = .895$
İyi	9	33.3	8	40.0	
Çok İyi	9	33.3	6	30.0	

\*Okula devam eden çocuk sayısı deney grubunda 27 ve kontrol grubunda 20'dir.

Araştırmada, bal grubun da yer alan çocukların %51.4'ünün kız, %51.4'ünün 6-11 yaş grubunda, %51.4'ünün 6-12. sınıfa gittikleri ve okul başarılarının (orta, iyi ve çok iyide) %33.3 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların %51.3'ünün

erkek, %61.5'inin 6-11 yaş grubunda, %48.7'sinin okula başlamadığı ve okula gidenlerin %40'ının okul başarısının iyi olduğu tespit edilmiştir. Bal ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, öğrenim durumu ve okul başarısı açısından benzer olduğu, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0.05$ , Tablo 4. 1).

Bal grubundaki çocukların %81.1'inin lösemi olduğu, %54.1'inin 0-6 aydır tedavi aldığı, %75.7'sine St Jude Total XV kemoterapi ilaç protokolü uygulandığı, %62.2'sinin lokoverin ve %5.4'ünün nuphojen aldığı belirlenmiştir. Kontrol grubundaki çocukların %82.1'inin lösemi olduğu, %71.8'inin 0-6 aydır tedavi aldığı, %61.5'ine St Jude Total XV kemoterapi ilaç protokolü uygulandığı, %61.5'inin lokoverin ve %15.4'ünün nuphojen aldığı saptanmıştır. Bal ve kontrol gruplarının tanı ve tedavi özellikleri yönünden benzer olduğu, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0.05$ , Tablo 4. 2). Deney grubundaki çocukların %67.6'sının antiemetik ve %48.6'sının diğer bazı ilaçları kullandığı, birinci günde %27'sinin, dördüncü günde %41'inin, sekizinci günde %29.7'sinin, on ikinci günde %29.7'sinin, on altıncı günde %24.3'ünün ve yirmi birinci günde %24.3'ünün antibiyotik kullanımının sürdüğü belirlenmiştir. Kontrol grubundaki çocukların %87.2'sinin antiemetik ve %82.1'inin diğer bazı ilaçları kullandığı, birinci günde %20.5'inin, dördüncü günde %29.7'sinin, sekizinci günde %64.'inin, on ikinci günde %69.2'sinin, on altıncı günde %79.5'inin ve yirmi birinci günde %79.5'inin antibiyotik kullanımının sürdüğü saptanmıştır (Tablo 4. 2).

**Tablo 4. 2.** Bal ve Kontrol Grubundaki Çocukların Hastalık ve Tedavi Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

Özellikler	Gruplar (S=76)				Test ve p
	Bal grubu (S=37)		Kontrol grubu (S=39)		
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Tanı</b>					
Lösemiler	30	81.1	32	82.1	$\chi^2=.012$
Lenfomalar	7	18.9	7	17.9	p=.913
<b>Tedavi Süresi</b>					
0-6 aydır	20	54.1	28	71.8	$\chi^2=2.568$
6 ay üzeri	17	45.9	11	28.2	p=.109
<b>Kemoterapi İlaç Protokolleri</b>					
St Jude Total XV	28	75.7	24	61.5	$\chi^2=2.142$ p=.343
AML BFM 2004	3	8.1	7	17.9	
Lenfoma Protokolleri	6	16.2	8	20.5	
<b>Lokoverin Alma Durumu</b>					
Evet	23	62.2	24	61.5	$\chi^2=.003$
Hayır	14	37.8	15	38.5	p=.955
<b>Nouphojen Alma Durumu</b>					
Evet	2	5.4	6	15.4	$\chi^2=2.008$
Hayır	35	94.6	33	84.6	p=.157
<b>Antibiyotik Kullanma Durumu</b>					
<b>1.Gün (I. İzlem)</b>					
Evet	10	27.0	8	20.5	$\chi^2=.446$
Hayır	27	73.0	31	79.5	p=.504
<b>4.Gün (II. İzlem)</b>					
Evet	11	29.7	16	41.0	$\chi^2=1.058$
Hayır	26	70.3	23	59.0	p=.304
<b>8.Gün (III. İzlem)</b>					
Evet	11	29.7	25	64.1	$\chi^2=8.998$
Hayır	26	70.3	14	35.9	<b>p=.003</b>
<b>12.Gün (IV. İzlem)</b>					
Evet	11	29.7	27	69.2	$\chi^2=11.857$
Hayır	26	70.3	12	30.8	<b>p=.001</b>
<b>16. Gün (V. İzlem)</b>					
Evet	9	24.3	31	79.5	$\chi^2=23.175$
Hayır	28	75.7	8	20.5	<b>p=.000</b>
<b>21. Gün (VI. İzlem)</b>					
Evet	9	24.3	31	79.5	$\chi^2=23.175$
Hayır	28	75.7	8	20.5	<b>p=.000</b>
<b>Antiemetik Alma Durumu</b>					
Evet	25	67.6	34	87.2	$\chi^2=4.206$
Hayır	12	32.4	5	12.8	<b>p=.040</b>
<b>Diğer İlaçlar*</b>					
Evet	18	48.6	32	82.1	$\chi^2=9.412$
Hayır	19	51.4	7	17.9	<b>p=.002</b>

\* Prozac, Risperdal, Selectra, Allerset(Avil, Atarax), Duphalac, Asist, Sudafed, Suprax.

Bal ve kontrol gruplarının birinci ve dördüncü günde antibiyotik kullanma durumları açısından benzer olduğu, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). Ancak sekizinci, on ikinci, on altıncı ve yirmi birinci günlerde, kontrol grubunda antibiyotik kullanma oranları artarken, bal grubunda azaldığı ve gruplar arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.005$ ). Ayrıca, çocukların antiemetik ve diğer bazı ilaçları kullanma durumlarına göre bal ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu saptanmıştır ( $p<0.005$ , Tablo 4. 2).

Bal grubundaki çocukların %70.3'ünün evde dişlerini fırçaladığı, hastaneye yattıklarında bu oranın %29.7'ye düştüğü tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların %66.7'sinin evde dişlerini fırçaladığı, hastaneye yattıklarında ise %30.8'inin fırçalamayı sürdürdüğü belirlenmiştir. Evde ve hastanede diş fırçalama özellikleri yönünden bal ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0.05$ ) ve her iki grubun benzer olduğu saptanmıştır. Bal grubunda, birinci günde ağız bakım ürünü kullanan çocukların oranı %81.1, dördüncü günde %83.8, sekizinci günde %64.9, on ikinci günde %75.7, on altıncı günde %56.8 ve yirmi birinci günde %54.1 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise birinci günde kullanan çocukların oranı %79.5, dördüncü günde %87.2, sekizinci günde %71.8, on ikinci günde %87.2, on altıncı günde %84.6 ve yirmi birinci günde %82.1 olarak belirlenmiştir. Bal grubunda ağız bakım ürünü ( $\text{NaHCO}_3$ 'lü ağız bakım ürünü) kullanma oranları gittikçe azalmış, bal grubunda ise artmıştır. Ancak, birinci, dördüncü, sekizinci ve on ikinci günde ağız bakım ürünü kullanma durumlarının benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Bal grubunda, on altıncı ve yirmi birinci günlerde ağız bakım ürünü kullanma oranlarının azaldığı, kontrol grubunda

arttığı ve gruplar arasında farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir (p<0.005, Tablo 4. 3).

**Tablo 4. 3.** Bal ve Kontrol Grubundaki Çocukların Ağız Bakımı Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

Özellikler	Gruplar (S=76)				Test ve p
	Bal grubu (S=37)		Kontrol grubu (S=39)		
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Evde Diş Fırçalama Durumu</b>					
Evet	26	70.3	26	66.7	$\chi^2=.114$
Hayır	11	29.7	13	33.3	p=.736
<b>Evde Diş Fırçalama Sıklığı*</b>					
Günde 1	15	57.7	19	70.4	$\chi^2=.926$
Günde 2	11	42.3	7	29.6	p=.336
<b>Hastanede Diş Fırçalama Durumu</b>					
Evet	11	29.7	12	30.8	$\chi^2=.010$
Hayır	26	70.3	27	69.2	p=.921
<b>Ağız Bakım Ürünü Kullanma Durumu**</b>					
<b>1.Gün</b>					
Evet	30	81.1	31	79.5	$\chi^2=.861$
Hayır	7	18.9	8	20.5	p=.300
<b>4. Gün</b>					
Evet	31	83.8	34	87.2	$\chi^2=.177$
Hayır	6	16.2	5	12.8	p=.674
<b>8.Gün</b>					
Evet	30	64.9	32	71.8	$\chi^2=.012$
Hayır	7	35.1	7	28.2	p=.913
<b>12. Gün</b>					
Evet	28	75.7	34	87.2	$\chi^2=1.672$
Hayır	9	24.3	5	12.8	p=.196
<b>16. Gün</b>					
Evet	21	56.8	33	84.6	$\chi^2=7.164$
Hayır	16	43.2	6	15.4	<b>p=.007</b>
<b>21. Gün</b>					
Evet	20	54.1	32	82.1	$\chi^2=6.888$
Hayır	17	45.9	7	17.9	<b>p=.009</b>

\*Evde dişini fırçalayan Deney ve Kontrol grubunda 26'şar çocuk bulunmaktadır.

\*\* NaHCO<sub>3</sub>'lü ağız bakımı

Bal grubunda, mukozit ürünü kullanan çocukların oranı birinci günde %35.1, dördüncü günde %29.7, sekizinci günde %27.0, on ikinci günde %18.9, on altıncı günde %16.2, ve yirmi birinci günde %13.5 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda, mukozit ürünü kullanan çocukların oranı birinci günde %15.4, dördüncü günde %51.3, sekizinci günde %71.8, on ikinci günde %84.6, on altıncı günde ve yirmi birinci günde %87.2 olarak belirlenmiştir. Bal grubunda mukozit ürünü (NaHCO<sub>3</sub>, E-vitamini, ranitap, tantum, mukostatin, glutamin ve noughojen) kullanan çocukların oranı azalırken, kontrol grubunda artmıştır. Her iki grubun birinci ve dördüncü günde mukozit ürünü kullanma durumlarının benzer olduğu ve gruplar arasında farkın istatistiksel yönden önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0.05, Tablo 4. 4).

**Tablo 4. 4.** Bal ve Kontrol Grubundaki Çocukların Mukozit Ürünü Kullanma Durumu Yönünden Karşılaştırılması

Mukozit Ürünü* Kullanma Durumu	Gruplar (S=76)				Test ve p
	Bal grubu (S=37)		Kontrol grubu (S=39)		
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>1.Gün</b>					
Evet	13	35.1	6	15.4	$\chi^2= 3.950$
Hayır	24	64.9	33	84.6	<b>p= .047</b>
<b>4.Gün</b>					
Evet	11	29.7	20	51.3	$\chi^2= 3.652$
Hayır	26	70.3	19	48.7	p= .056
<b>8.Gün</b>					
Evet	10	27.0	28	71.8	$\chi^2= 15.221$
Hayır	27	73.0	11	28.2	<b>p= .000</b>
<b>12.Gün</b>					
Evet	7	18.9	33	84.6	$\chi^2= 32.870$
Hayır	30	81.1	6	15.4	<b>p= .000</b>
<b>16.Gün</b>					
Evet	6	16.2	34	87.2	$\chi^2= 38.352$
Hayır	31	83.8	5	12.8	<b>p= .000</b>
<b>21.Gün</b>					
Evet	5	13.5	34	87.2	$\chi^2= 41.243$
Hayır	32	86.5	5	12.8	<b>p= .000</b>

\* NaHCO<sub>3</sub>, E-vitamini, ranitap, tantum, mukostatin, glutamin ve noughojen’li ağız bakımı

Bal grubunda, sekiz, on iki, on altı ve yirmi birinci günde mukozit ürünü kullanma oranlarının azaldığı, kontrol grubunda arttığı ve gruplar arasında farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ , Tablo 4. 4).

Araştırmadan önce geçmiş mukozit öyküleri karşılaştırıldığında bal grubundaki çocukların %83.8'inde, kontrol grubundakilerin %76.9'unda mukozit oluştuğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden önemsiz olduğu belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). Mukozit oluşma sayısı ortalamalarının ise bal grubunda  $3.37\pm 2.78$ , kontrol grubunda  $2.12\pm 2.22$  olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.005$ , Tablo 4. 5).

**Tablo 4. 5.** Bal ve Kontrol Grubundaki Çocukların Araştırmadan Önce Geçmiş Mukozit Öyküleri Yönünden Karşılaştırılması

	Gruplar (S=76)				Test ve p
	Bal grubu (S=37)		Kontrol grubu (S=39)		
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Mukozit Oluşma Durumu</b>					
Evet	31	83.8	30	76.9	$\chi^2 = .564$
Hayır	6	16.2	9	23.1	$p = .453$
	X±SD		X±SD		
<b>Mukozit Oluşma Sayısı</b>	$3.37\pm 2.78$		$2.12\pm 2.22$		$t = 2.168$ $p = .033$

Araştırmada, bal ve kontrol gruplarındaki çocukların izlemler sırasındaki mukozit düzeyleri yönünden grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmasına ilişkin bulgular sunulmuştur.

Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen çocukların birinci günde bal başladıktan sonra dördüncü gün ( $0.43\pm 0.58$ ), sekizinci gün ( $0.30\pm 0.55$ ), on ikinci gün



(0.17±0.38), on altıncı gün (0.26±0.24) ve yirmi birinci günde (0.17±0.38) mukozit düzeylerinin azaldığı ve grup içi karşılaştırmada aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (p<0.05). Kontrol grubundaki çocukların mukozit düzeylerinin dördüncü (1.79±1.08), sekizinci (2.10±0.96), on ikinci günlerde (2.41±0.99), gittikçe arttığı, on altıncı (2.30±1.05) ve yirmi birinci günlerde (1.76±1.03) hafif azaldığı ve grup içi karşılaştırmada aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir (p<0.001). Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen ve kontrol grubundaki çocukların birinci gün mukozit düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bal uygulanan deney grubundaki bu çocuklarda mukozit düzeylerinin dördüncü, sekizinci, on ikinci, on altıncı ve yirmi birinci günlerde, kontrol grubundaki çocuklara göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu saptanmıştır (p<0.001, Tablo 4. 6)

**Tablo 4. 6.** Bal Grubuna Mukoziti Oluşmadan Dahil Edilen ve Kontrol Grubundaki Çocukların Araştırma Sırasındaki Mukozit Düzeyleri Yönünden Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

İzlemler	Bal grubu (S=23)	Kontrol grubu (S=39)	Test ve P
	X±SD	X±SD	
<b>1. Gün</b>	-	-	-
<b>4. Gün</b>	0.43±0.58	1.79±1.08	MU=4.715 <b>p=.000</b>
<b>8. Gün</b>	0.30±0.55	2.10±0.96	MU=5.854 <b>p=.000</b>
<b>12. Gün</b>	0.17±0.38	2.41±0.99	MU=6.477 <b>p=.000</b>
<b>16. Gün</b>	0.26±0.24	2.30±1.05	MU=6.328 <b>p=.000</b>
<b>21. Gün</b>	0.17±0.38	1.76±1.03	MU=5.900 <b>p=.000</b>
<b>T ve p</b>	Friedman=12.769 <b>p=.020</b>	Friedman=106.906 <b>p=.000</b>	

Bal grubuna mukozit oluşmuş olarak dahil edilen ve bal uygulanan çocukların mukozit düzeyleri birinci gün ( $3.07\pm 0.47$ ) ve birinci günde bal başladıktan sonra dördüncü gün ( $1.57\pm 0.64$ ), sekizinci gün ( $1.14\pm 0.36$ ), on ikinci gün ( $0.57\pm 0.51$ ), on altıncı gün ( $0.14\pm 0.36$ ) ve yirmi birinci günde ( $0.07\pm 0.26$ ) gittikçe azaldığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). Bal uygulanan deney grubundaki bu çocuklarda mukozit düzeylerinin dördüncü, sekizinci, on ikinci, on altıncı ve yirmi birinci günlerde, kontrol grubundaki çocuklara göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ , Tablo 4. 7).

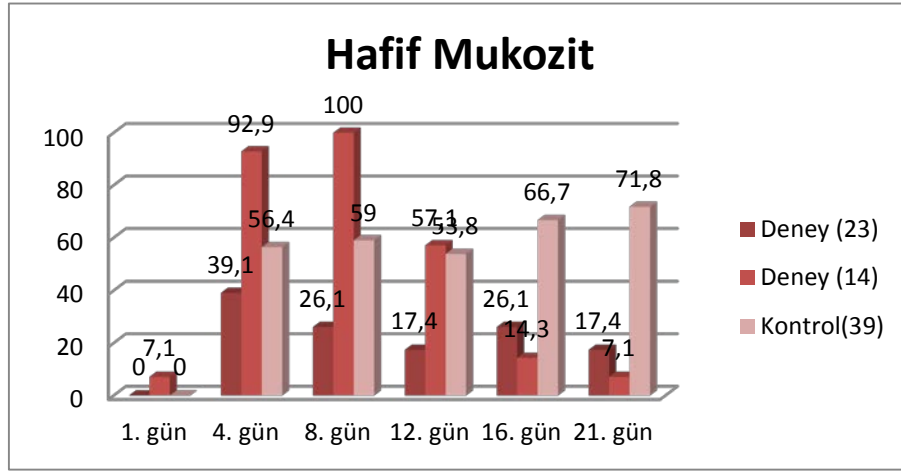
**Tablo 4.7.** Bal Grubuna Mukoziti Oluşmuş Olarak Dahil Edilen ve Kontrol Grubundaki Çocukların İzlemler Sırasındaki Mukozit Düzeyleri Yönünden Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

İzlemler	Bal Grubu (S=14)*	Kontrol Grubu (S=39)	Test ve p
	X±SD	X±SD	
<b>1. Gün</b>	3.07±0.47	0.00±0.00	MU=7.153, <b>p=.000</b>
<b>4. Gün</b>	1.57±0.64	1.79±1.08	MU=4.715, <b>p=.000</b>
<b>8. Gün</b>	1.14±0.36	2.10±0.96	MU=5.854, <b>p=.000</b>
<b>12. Gün</b>	0.57± 0.51	2.41±0.99	MU=6.477, <b>p=.000</b>
<b>16. Gün</b>	0.14±0.36	2.30±1.05	MU=6.328, <b>p=.000</b>
<b>21. Gün</b>	0.07±0.26	1.76±1.03	MU=5.900, <b>p=.000</b>
<b>T ve p</b>	Friedman= 64.109, <b>p= .000</b>	Friedman= 106.906, <b>p= .000</b>	

\* Bal grubuna mukozitli dahil edilen çocuk sayısı 14'tür.

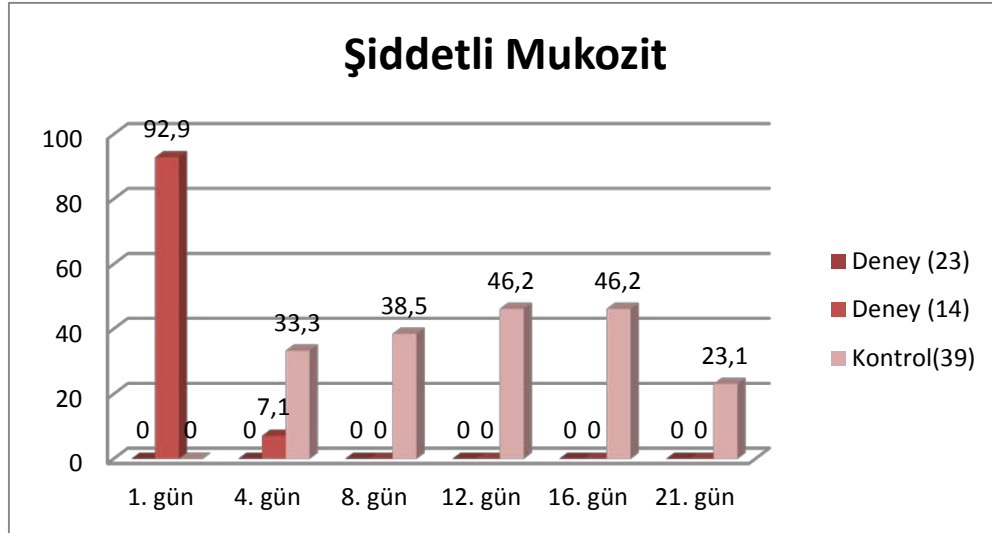
Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen ve hafif düzeyde mukozit gelişen çocukların oranı dördüncü gün %39.1, sekizinci gün %26.1, on ikinci gün %17.4, on altıncı gün %26.1, yirmi birinci gün %17.4 ve kontrol grubuna göre oldukça düşük

olarak tespit edilmiştir. Bal grubuna mukoziti oluşmuş olarak dahil edilen ve hafif düzeyde mukozit gelişen çocukların oranı birinci gün %7.1, dördüncü gün %92.9, sekizinci gün %100.0, on ikinci gün %57.1, on altıncı gün %14.3 ve yirmi birinci gün %7.1 olarak belirlenmiştir. Bu bal grupta hafif düzeyde mukoziti olan çocukların sayısı sekizinci güne kadar artmış ve tamamında hafif düzeyde mukozit gelişmiş, sekizinci günden sonra iyileşme hızlanmıştır. Kontrol grubunda hafif düzeyde mukozit gelişen çocukların oranı dördüncü gün %56.4, sekizinci gün %59, on ikinci gün %53.8, on altıncı gün %66.7 ve yirmi birinci gün %71.8 olarak saptanmıştır (Şekil 4.1).



**Şekil 4. 1.** Bal ve kontrol grubunda hafif mukozit gelişen çocukların dağılımı

Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen çocukların hiçbirinde şiddetli düzeyde mukozit gelişmemiştir. Bal grubuna mukoziti oluşmuş olarak dahil edilen ve şiddetli düzeyde mukoziti olan çocukların oranı birinci gün %92.9 iken, bu oran dördüncü gün %7.1'e düşmüş ve çocuklar sekizinci günden itibaren tamamen iyileşmiştir. Kontrol grubunda şiddetli düzeyde mukozit gelişen çocukların oranı on ikinci ve on altıncı günlerde %46.2'ye ulaşmış, yirmi birinci güne gelindiğine hala çocukların %23.1'inde şiddetli düzeyde mukozit olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4. 2).



Şekil 4. 2. Bal ve kontrol grubunda şiddetli mukozit gelişen çocukların dağılımı

Tablo 4. 8. Bal ve Kontrol Grubunda Çocukların Mukozit İyileşme Durumu Yönünden Karşılaştırılması

İyileşme Durumu	Bal grubu (S=14)*		Bal grubu (S=23)		Kontrol grubu (S=39)		Test ve p
	S	%	S	%	S	%	
Tam İyileşme	13	92.9	19	82.6	2	5.1	$\chi^2= 51.899$ <b>p= .000</b>
Hafif Mukozit	1	7.1	4	17.4	28	71.8	
Şiddetli Mukozit	-	-	-	-	9	23.1	

\*Bal grubuna mukozitli dahil edilen çocuk sayısı 14'tür.

Bal grubuna mukozit oluşmuş olarak dahil edilen ve bal uygulanan çocukların %92.9'u, mukozit oluşmadan dahil edilen ve bal uygulanan çocukların %82.6'sı, kontrol grubundaki çocukların sadece %5.1'i tam olarak iyileşmiştir. Yine bal grubundaki çocukların çok azında (mukozit oluşmuş olarak dahil edilenlerde %7.1, mukozit oluşmadan dahil edilenlerde %17.4) hafif düzeyde mukozit belirlenmiş iken, kontrol grubunda bu oran %71.4 olarak saptanmıştır. Ayrıca, bal grubuna mukoziti oluşmadan dahil edilen çocukların hiç birinde sekizinci günden

itibaren şiddetli mukozit tespit edilmez iken, kontrol grubundaki çocuklarda bu oran %23.1 olarak belirlenmiştir. Mukozit iyileşme durumuna göre bal ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ , Tablo 4. 8, Şekil 4. 1 ve 4. 2).

**Tablo 4. 9.** Bal ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Mukozit İyileşme Süreleri Yönünden Karşılaştırılması

İyileşme Süresi	Bal grubu	Bal grubu	Kontrol grubu	Test ve p
	(S=14)*	(S=23)	(S=39)	
	X±SD	X±SD	X±SD	
Gün	14.857±2.905	4.869±4.341	19.282±1.805	KW=60.288 P = .000

\*Bal grubuna mukozitli dahil edilen çocuk sayısı 14'tür.

Bal grubuna mukozit oluşmuş olarak araştırmaya dahil edilen ve bal uygulanan çocukların mukozit iyileşme süresi ortalama 14.857±2.905 gün ve kemoterapi ile birlikte bal uygulanan çocukların ortalama 4.869±4.341 gün olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların iyileşme süresinin ortalama 19.282±1.805 gün olduğu, sürenin bal grubundaki çocuklara göre oldukça uzun olduğu, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ , Tablo 4. 9).

## 5. TARTIŞMA

Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlemesi ve iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği kontrol gruplu yarı deneysel olarak gerçekleştirilen araştırmada, bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen çocukların birinci günde bal başladıktan sonra mukozit düzeyleri dördüncü günde  $0.43 \pm 0.58$  olup, on ikinci güne ( $0.17 \pm 0.38$ ) kadar düştüğü, on altıncı günde biraz yükseldiği ( $0.26 \pm 0.24$ ) yirmi birinci günde  $0.17 \pm 0.38$ 'e düştüğü, mukozit düzeyleri arasında farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ , Tablo 4. 6). Kontrol grubundaki çocukların mukozit düzeylerinin dördüncü günden ( $1.79 \pm 1.08$ ) on ikinci güne ( $2.41 \pm 0.99$ ) kadar gittikçe arttığı, on altıncı ( $2.30 \pm 1.05$ ) ve yirmi birinci günlerde ( $1.76 \pm 1.03$ ) hafif azaldığı ve grup içi karşılaştırmada aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.001$ , Tablo 4. 6-7). Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen çocukların izlem günleri mukozit düzeylerinin, kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ , Tablo 4. 6-7).

Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen ve dördüncü gün hafif düzeyde mukozit gelişen çocukların oranı %39.1 iken, kontrol grubunda bu oranın %56.4 olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4. 1).

Bu sonuçlar, “*Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukoziti önler*” hipotezini desteklemiştir.

KT veya RT doğrudan bazal epitel hücrelerinin DNA'sında hasara neden olarak oral mukoza hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Yoğun hücre ölümü reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Başlangıç aşamasında oluşan ROT, OM oluşumundaki biyolojik olaylar dizisini başlatır.<sup>4,14,22,30</sup> OM oluşmadan kemoterapi ile birlikte bal başlanan deney grubunda kontrol grubuna göre şiddetli

OM'nin (evre 3/4) görülmemesi ve hafif OM (evre 1/2) 'nin daha az olmasının nedeni balın içeriğinde bulunan antioksidatif maddelerdir (tokoferol, askorbik asit, flavonoidler, fenolik-enzim bileşenleri, glukoz oksidaz, katalaz, peroksidaz).<sup>2,45,46,48,51,57,60,110,116,122,123</sup>

Genel olarak, çocukluk çağı kanserlerinde OM oranının %35-70 oranında olduğu belirtilmiştir. Fakat, akut lenfoblastik lösemi için KT tedavisi gören çocuk hastalarda OM %46 oranında görülürken, yoğun miyeloablatif KT alanlarda ise %90-100 oranında görülmektedir.<sup>35,76-79,124</sup>

Literatürde, balın KT ve RT'ye bağlı gelişen OM oluşumunu önlemede etkili olabileceği, özellikle şiddetli OM'in azaltılmasında faydalı olduğu yönündedir.<sup>26,40,49,55,56,58,60,61,125</sup> Chiba ve arkadaşları (1985) RT'nin neden olduğu OM'te oluşan ağrıyı azaltmak için 16 hastaya bal uygulamışlar ve 15 hastada balın OM'nin neden olduğu ağrıyı ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğunu bulmuşlardır.<sup>125</sup> Biswal ve ark.<sup>40</sup> çalışmalarının sonuçları ilk olarak balın oral mukozayı RT hasarından korunabilir olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, bal uygulama yöntemini ilk olarak baş boyun kanseri olup bu bölgelere radyoterapi uygulanan yetişkin hastalarda kullanmış ve şiddetli (evre 3/4) OM gelişme oranını kontrol grubunda %75, bal grubunda %20 olarak bulmuşlardır. Bal grubuna göre kontrol grubunda şiddetli OM görülme oranı %50 daha az olduğunu göstermişlerdir. Motallebnejad ve ark.<sup>49</sup> baş boyun kanseri olup radyoterapi uygulanan yetişkin hastalara bal uygulamış özellikle şiddetli OM'in önemli ölçüde daha az geliştiğini bulmuşlardır. Benzer şekilde, Rashad'ın çalışmasında<sup>55</sup> RT birlikte KT uygulanan baş boyun kanserli hastalarda, balın şiddetli OM oluşumunu azalttığı, 20 hastanın hiçbirinde evre 4 OM gelişmediğini, sadece 3 hastada (%15) evre 3 OM geliştiğini, bunun yanında kontrol grubunda 3 hasta da (%15) evre 4, 9 hastada evre 3 (% 45) OM geliştiğini, bal grubuna göre kontrol grubunda şiddetli OM (evre 3/4) gelişme oranının %60 daha fazla

olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada da Khanal ve ark.<sup>56</sup> oral karsinoma olup RT uygulanan ve bal verilen 20 hastadan sadece 1 hastada, kontrol grubunda (rutin lidokainli jel uygulanan) 20 hastanın 15'inde dayanılmaz OM (evre 3/4) geliştiğini, bal grubuna göre kontrol grubunda %70 daha fazla şiddetli OM geliştiğini önemli düzeyde göstermişlerdir (p=0.001). Salwa ve ark.<sup>58</sup> ilk defa sadece KT alan meme, serviks ya da lenfoma tanısı olan yetişkin 20 hastaya bal, 20 hastaya da kliniğin rutin ağız bakımını uygulanmışlar. KT den 10 gün sonra yapılan oral değerlendirmede bal grubunun OM puanlarının kontrol grubuna göre düşük olduğu ve gruplar arasında önemli fark olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). Bu sonuçlar<sup>40,49,55,56,58</sup> araştırma sonuçlarını desteklemektedir.

Bal grubuna mukoziti oluşmuş olarak dahil edilen çocukların birinci günde (3.07±0.47) bal başladıktan sonra yirmi birinci güne (0.07±0.26) kadar mukozit düzeylerinin gittikçe azaldığı ve grup içinde izlem günleri arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001, Tablo 4.7). Kontrol grubundaki çocukların mukozit düzeylerinin dördüncü günden on ikinci güne kadar gittikçe arttığı, on altıncı ve yirmi birinci günlerde hafif azaldığı ve grup içi karşılaştırmada aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir (p<0.001, Tablo 4.6-7). Deney grubuna mukozit oluşmuş olarak dahil edilen çocukların izlem günleri mukozit düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001, Tablo 4. 6-7). Bu sonuçlar, “*Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit iyileşmesini hızlandırır*” hipotezini desteklemiştir.

Araştırmada, altıncı izlem günü olan yirmi birinci günün sonunda, bal grubuna mukozit oluşmuş olarak dahil edilen ve bal uygulanan çocukların %92.9'u, mukozit oluşmadan dahil edilen ve bal uygulanan çocukların %82.6'sı, kontrol grubundaki



çocukların sadece %5.1'i tam olarak iyileşmiştir. Mukozit iyileşme durumuna göre bal ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ , Tablo 4. 8, Şekil 4.1-2). Bu sonuçlar, “*Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit iyileşmesini hızlandırır*” hipotezini desteklemiştir.

Bal grubuna mukozit oluşmadan ( $4.869\pm 4.341$  gün) dahil edilen ve bal uygulanan çocukların mukozit iyileşme süresi, mukozit oluşmuş ( $14.857\pm 2.905$  gün) olarak dahil edilen çocuklara göre oldukça düşük tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların iyileşme süresinin ( $19.282\pm 1.805$  gün) bal grubundaki çocuklara göre oldukça uzun olduğu, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ , Tablo 4. 9). Bu sonuçlar “*Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit iyileşmesini hızlandırır*” hipotezini desteklemiştir.

OM oluşmuş ve OM oluşmadan çalışmaya alınan bal grubunda kontrol grubuna göre hem şiddetli hem de hafif OM'nin daha hızlı iyileşmesinin nedeni; balın nem içeriğinin (% 17'den düşük olması) ve Ph'nın (Ph değeri 3.20 - 4.50 arasında olduğunda birçok bakteri türü ölmekte) düşük olması herhangi bir mikroorganizmanın gelişimine olanak vermemesine<sup>39,46,57,127,129</sup> bağlıdır. Aynı zamanda, şeker içeriğinin yüksek olması, mikroorganizmalar için çok az kullanılabilir serbest su kalmasına ve yaradaki suyu kendine çekerek mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektedir.<sup>60,114,121,122</sup> Bazı fitokimyasal türlerinin bakteriyositik etkisine de<sup>57,113,114,121,127-129</sup> bağlıdır. Bal yarayla temas ettiğinde içinde bulunan glukoz-oksidad enziminin hidrojen peroksit salınımını artırarak yaraya hijyen etkisi yapmasına<sup>42,46,48,57,60,113,114</sup> lenfosit ve monositlerin salınımını artırarak iyileşme sürecini uyarmasına bağlıdır.<sup>57,60,127,129</sup> Balın OM'leri iyileştirmesi ve iyileştirilmesinin hızlandırılması ile ilgili literatürde çalışma yok denecek kadar azdır. Abdulrahman ve ark. çalışması çocuklarda balın OM'i iyileştirici etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Abdulrahman ve ark.<sup>59</sup> (2012) yaş ortalaması 6.9 olan,

akut lenfoblastik lösemisi olan, kemoterapi alan ve OM'i olan 90 çocuk üzerinde randomize kontrollü olarak gerçekleştirdikleri çalışmada, çalışma grubuna bal (30 çocuk), diğer çalışma grubuna (30 çocuk) zeytinyağı-propolis özü-balmumu karışımı bal ve kontrol grubuna (30 çocuk) benzokainli jel uygulamışlar. Çalışmaya alınan tüm çocukların OM iyileşti, ancak 3 grubun iyileşme süreleri arasında farkın önemli olduğunu saptamışlardır. Bal grubunda; Evre 2 OM iyileşme süresi, zeytinyağı-propolis özü-balmumu karışımı bal grubuna ve kontrol grubuna göre daha kısa ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğunu bulmuşlardır ( $p<0.05$ ).

Balın KT/RT neden olduğu OM'leri iyileştirmesi ve iyileştirilmesinin hızlandırılması ile ilgili literatürde çalışma yok denecek kadar az olmasına karşın, son zamanlarda balın diğer farklı yaraları iyileştirici özelliği ile ilgili bilim dünyasında çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Konu ile ilgili mevcut çalışma sonuçları özellikle balın; yanık, yara ve ülserlerin hızlı iyileşmesinde ve iyileşme sonrasında daha az skar dokusu gelişmesine olumlu etki sağladığını göstermektedir.<sup>52,60,110,114,127129-135</sup>

Balın yara iyileşmesinde güçlü bir ajan olması anti-bakteriyel ve anti-inflamatuar etkisi nedeniyledir.<sup>46,52,57,60,110,114,115,122,136-141</sup> Bal yarada oluşan ödemi, eksudayı, inflamasyonu azaltarak yaranın iyileşmesi için epitelizasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir.<sup>46-139</sup>

Bal aynı zamanda kanser tanısı olmayan ve oral ülseri olan hastaların tedavisinde kullanılmış ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>142,143</sup> Mohamed ve Al-Douri<sup>142</sup> minör oral ülserli (2-5 mm) 50 yetişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada; bal verilen grubun oral ülserleri 3 günde iyileşirken, kontrol grubunun ülseri üç günde iyileşme olmadığını göstermişlerdir. Gıçkı ve ark.<sup>143</sup> yaptığı çalışmada da; bal verilen grubun oral ülseri üç günün sonunda tümüyle iyileşirken, kontrol grubunda iyileşme olmamıştır (kontrol grubunda üçüncü günün sonunda oral ülser boyutu 0.25mm).

Literatürde, balın ora-farenks cerrahiden sonra yara iyileşmesinde, ağrı ve komplikasyonların azaltılmasında, diş eti hastalıklarının tedavisinde, ağız kokularının giderilmesinde, ağızda asit üreten bakterileri azaltarak diş minesinin sağlığının sürdürülmesinde yararlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>114,145,146,147,148</sup> Elbagoury ve ark.<sup>144</sup> yaptıkları çalışmada üçüncü molar dişlerin çekimi sırasında ve çekiminden sonran bal kullanılmıştır. Bal kullanan grupta kontrol grubuna göre postoperatif komplikasyonlar ve ağrı daha az gelişmiştir. Benzer şekilde travmatik çene kemiği ve diş eti yaralanmalarında uygulanan cerrahi girişimden sonra altı ayda iyileşmeyen ve enfeksiyon gelişen yaraya bal uygulanmış ve yaranın hızla iyileştiği sonucuna varılmıştır.<sup>146</sup> English ve ark.<sup>147</sup> balın diş plakı ve diş eti rahatsızlığını azalttığı göstermişlerdir. Özlügedik ve ark.<sup>120</sup> tonsilektomi sonrası bal kullanımının, yaranın hızla iyileştiğini ve ameliyat sonrası ağrının çok azaldığını bulmuşlardır.

Araştırmada, bal ve deney grubu çoğunlukta lösemili çocuklardan oluşmakta ve KT tedavisi almakta olup bal grubunda OM insidansı ve evresi daha düşük düzeyde saptanmıştır. Aynı zamanda OM oluşmuş olarak bal grubuna dahil edilen çocuklara bal verildikten sonra OM'lerinde hızlı bir iyileşme görülmüştür. Bu sonuçlar balın OM önlenmesinde ve iyileşmesinde etkili olduğunu savunan çalışmalarla benzerdir<sup>40,49,55,56,58,59</sup>

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kemoterapi alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlemesi ve iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği kontrol gruplu yarı deneysel olarak gerçekleştirilen araştırmada:

- Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen birinci günde bal başlanan çocukların izlem günleri mukozit düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu ( $p<0.001$ ),
- Bal grubuna mukozit oluşmuş olarak dahil edilen çocukların izlem günleri mukozit düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu ( $p<0.001$ ),
- Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen çocukların yarısından daha azında dördüncü gün hafif düzeyde mukozit gelişirken, kontrol grubundaki çocukların yarısından daha fazlasında hafif düzeyde mukozit geliştiği,
- Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen ve bal uygulanan çocukların, mukozit oluşmuş olarak dahil edilen ve bal uygulanan çocukların çoğunluğunun, kontrol grubundaki çocukların çok az bir kısmının tam olarak iyileştiği, deney ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu ( $p<0.01$ ),
- Bal grubuna mukozit oluşmadan dahil edilen ve bal uygulanan çocukların mukozit iyileşme süresi, mukozit oluşmuş olarak dahil edilen ve bal uygulanan çocuklara göre oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların iyileşme süresinin deney grubundaki çocuklara göre oldukça uzun olduğu, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ).

Bu sonuçlar doğrultusunda: Kemoterapi alan çocuklara uygulanan bal ile yapılan ağız bakımının mukozit düzeylerini ve mukozit oluşma oranlarını düşürmede, mukozit iyileşme süresini kısaltmada ve iyileşme oranını arttırmada etkili olduğu gösterilmiş, “*KT alan çocuklara bal ile yapılan ağız bakımı mukozit oluşumunu önlemez ve iyileşmesini etkilemez*”  $H_0$  hipotezi reddedilmiştir.

Doğal bir besin olan bal, diyabeti ve bal alerjisi olmayan kemoterapi alan çocuklarda, rutin standart tıbbi ağız bakım ürününe ek olarak, güvenli bir şekilde kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2004, 21: 281-287.
- 2- Çavuşoğlu H. Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 2007, 27: 398-406.
- 3- Cheng KF, Goggins WB, Lee WS, Thompson DR. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matchedcase-control study. *Journal Oral Oncology*, 2008, 44: 1019-1025.
- 4- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4: 277-284.
- 5- Raber-Durlacher J E, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncology*, 2010, 46: 452-456.
- 6- Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and hematopoietic progenitor rescue. *British Journal of Haematology*, 2000, 110: 292-299.
- 7- Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2005, 9: 584-92.
- 8- Çubukçu ÇE, Baytan B, Güneş AM. Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi: güncel yaklaşımlar. *Güncel Pediatri*, 2006, 2: 52-55.
- 9- Amador VR, Saavedra GA, Solís EC, Camacho EI, Ramírez IG, León SP. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2010, 18: 639-646.
- 10- Eren M, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilişkili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj Koloni

stimulan faktörün ağız bakımındaki yeri. *International Journal of Hematology and Oncology*, 2007, 2: 70-77.

11- Scully C, Sonis S, Diz PD. Mucosal diseases series: *Oral mucositis Oral Diseases*, 2006, 12: 229-241.

12- Celkan T. Kanserli çocuklarda mukozit. *Klinik Gelişim*, 2007, 20: 195-198.

13- Cheng KKF. Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *Journal of Clinical Nursing*, 2007, 16: 2114-2121.

14- Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*, 2009, 45: 1015–1020.

15- Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte OW. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. a systematic review. *European Journal of Cancer Care*, 2006, 15: 431-439.

16- Bowen JM, Keefe DMK. New pathways for alimentary mucositis. *Journal of Oncology*, 2008.

17- Spielberger R. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351: 2590-2598.

18- Aisa Y, Mori T, Kudo M. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*, 2005, 13: 266-269.

19- Çakur B, Miloğlu Ö, Harırlı A. Radyoterap ve kemoterapi gören hastalarda oral bakım. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2006, 16: 50-55.

20- Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2007, 73: 562-568.

- 21- Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25: 1269-1278.
- 22- Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *Journal of Support Oncology*, 2007, 5: 3-11.
- 23- Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice®: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2008, 12: 41-152.
- 24- Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G, Marx R. Oral implications of cancer chemotherapy. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 2009, 1: 51-67.
- 25- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: esmo clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 2010, 21: 261-265.
- 26- Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011: 978-983.
- 27- Rodríguez-Caballero A, Torres-LD, Robles-GM, Pachón-IJ, González-PD, Gutiérrez-Perez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012, 41: 225-238.
- 28- Song JJ, Twumasi-AP, Salcido R. Topical honey application to reduce radiation-induced oral mucositis. a therapy too sweet to ignore? *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 2012, 12: 203-205.



- 29- Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. *Journal of Dental Education*, 2005, 69: 919-929.
- 30- Keefe MK. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Support Care Cancer*, 2007,109: 820-830.
- 31- Chang AM, Molassiotis A, Chan CWH, Lee IYM. Nursing management of oral mucositis in cancer patients. *Hong Kong Med J*, 2007, 13: 20-23.
- 32- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2000,18: 3339-3345.
- 33- Dazzi C, Cariello A, Giovanis P. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral bloodrandomized, placebo-controlled study. *Annals of Oncology*, 2003,14: 559-563.
- 34- Nicola P, Romani C, Cupelli L. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica*, 2007, 92: 222-231.
- 35- Jaroneski LA. The importance of assessment rating scales for chemotherapy-induced oral mucositis. *Oncology Nursing Forum*, 2006, 33: 1085-1090.
- 36- Keefe DM, Sonis ST, Bowen JM. Emerging drugs for chemotherapy-induced mucositis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2008;13: 511-22.
- 37- McDonnell AM, Lenz KL. Palifermin: role in the prevention of chemotherapy- and radiation-induced mucositis. *Annals of Pharmacotherapy*, 2007 4: 86-94.
- 38- Hogan R. Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2009, 26: 125-135.
- 39- Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *Journal Of Wound Care*,1999, 8: 415-418.

- 40- Biswal BM, Zakaria A, Ahmed NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer*, 2003,11: 242-248.
- 41- Namias N. Honey in the management of infections. *Surgical Infections*, 2003, 4: 219-227.
- 42- Sönmez B. Balın insan sağlığındaki yeri ve önemi. *Uludağ Bee Journal*, 2004,1: 127-130.
- 43- Mundo MM, Padilla-Zakour OI, Worobo RW. Growth inhibition of foodborne pathogens and food spoilage organisms by select raw honeys. *International Journal of Food Microbiology*, 2004, 97: 1-8.
- 44- Al-Waili NS. Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. *Journal of Medicinal Food*, 2004, 7: 210-222.
- 45- Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Support Care Cancer*, 2006,14: 91-98.
- 46- Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *International Journal of Low Extrem Wounds*, 2006, 5: 40-54.
- 47- Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Archives of Medical Research*, 2005, 36: 464-7.
- 48- Özmen N, Alkın E. Balın antimikrobial özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 2006, Kasım: 155-160.
- 49- Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 2008, 9: 40-47.

- 50- Bardy J, Slevin NJ, Mais KL. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *Journal of Clinical Nursing*, 2008,17: 2604-2627.
- 51- Estevinho L, Pereira A P; Moreira L, Dias LG, Pereira E. Antioxidant and antimicrobial effects of phenolic compounds extracts of Northeast Portugal honey. *Food and Chemical Toxicology*, 2008,46: 3774-3779.
- 52- Medhi B, Puri A, Upadhyay S, Kaman L. Topical application of honey in the treatment of wound healing: a metaanalysis. *Alternative Medicine*, 2008,10: 166-169.
- 53- Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical honey for woundcare—still the ‘latest resort’? *Advance Access Publication*, 2009, 6: 165-73.
- 54- Alandejani T, Marsan J, Ferris W, Slinger R, Chan F. Effectiveness of honey on staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa biofilms. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2009, 141:114-118.
- 55- Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *The Journal of Laryngology and Otology*, 2009,2:223-231.
- 56- Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010, 39: 1181-1185.
- 57- Molan PC. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. *Wound Practice and Research*, 2011,19: 204-220.
- 58- Salwa AM, Amany S, Soheir MW. The effect of topical application of honey on management of chemotherapy induced oral stomatitis. *Life Science Journal*, 2012, 9: 5128-5134.
- 59- Abdulrhman M, Elbarbary NS, Amin DA, Ebrahim RS. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil–propolis extract in treatment of chemotherapy-induced

- oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2012, 29: 285-292.
- 60- Bogdanov S. Honey as nutrient and functional food. *Bee Product Science*, 2012, 15: 1-37.
- 61- Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Topical honey application to reduce radiation-induced oral mucositis: a therapy too sweet to ignore? *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 2012, 12: 203-205.
- 62- Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim*, 2007, 20: 5-12.
- 63- Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006; 41: 189- 96.
- 64- Akyol H. Kemoterapinin temel ilkeleri. *XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Hemşire Programı*, 2004, 159-163.
- 65- Chatelut E, Delord JP, Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Investigational New Drugs*, 2003, 21: 141-48.
- 66- Karagözoğlu S, Ulusoy FM. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Journal of Clinical Nursing*, 2005, 14(6):754-65.
- 67- Keefe D, Brealey J, Golland G, Cummins A. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans *Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 47: 632-637.
- 68- Stringer A, Gibson R, Bowen J, Logan R, Yeoh A, Keefe D. Chemotherapy-induced mucositis: the role of gastrointestinal microflora and mucins in the luminal environment. *Journal of Support Oncology*, 2007, 5: 259-67.
- 69- Sonis S, Elting L, Keefe D, Peterson D, Schubert M, Hauer JM. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 2004, 100: 1995-2025.

- 70- Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology*, 2002,16: 680-686.
- 71- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: esmo clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 2011, 22: 78-84.
- 72- Pico JL, Garavito AA, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist*, 1998,3: 446-451.
- 73- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WHJ, Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MM, Spijkervet FK, Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer*, 1999, 85: 103-2113.
- 74- Popa E, Pauna M, Stratul SI, Ionita S. Cancertherapy-induced oral mucositis. A review of epidemiology, patophysiology, and treatment. *Temporomandibular Joint*, 2008, 58: 104-107.
- 75- Çubukçu ÇE. Pediatrik kanser hastalarında oral mukozit ve ağız sağlığı. *Güncel Pediatri*, 2005, 3: 67-69.
- 76- Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 2005,9:24-32.
- 77- Gandemer V, Le Deley MC, Dollfus C, et al. Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 2007, 29: 86-94.
- 78- Napeñas 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 Endodontology*, 2007,103:48-59.

- 79- Cheng FKK, Lee V, Ho Li C, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, Epstein JB. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients under going chemotherapy. *Oral Oncology*, 2011,1-10.
- 80- Naidu, MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, 2004, 6: 423-431.
- 81- O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *American Society of Hematology Education Program*, 2003, 438-72.
- 82- Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM. Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 2006, 14: 492-500.
- 83- Babiak RM, Campello AP, Carnieri EG, Oliveira MB. Methotrexate: pentose cycle and oxidative stress. *Cell Biochemistry and Function*, 1998, 16: 283-93.
- 84- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*, 1998, 34: 39-43.
- 85- Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head and Neck*, 2003, 25: 1057-1070.
- 86- Dodd M. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncology Nursing Forum*, 2004,1; 31: 5-11.
- 87- Huber MA, Terezhalmay GT. The medical oncology patient. *Quintessence International*, 2005, 36: 383-402.
- 88- Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncology Nursing Forum*, 2004, 31: 13-23.

- 89- Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *Journal of Support Oncology*, 2007, 5: 13-21.
- 90- van Vliet MJ, Tissing WJ, Rings EH, Koetse HA, Stellaard F, Kamps WA, de Bont ES. Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 15: 53: 1188-94.
- 91- 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.
- 92- Elting, LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 2003, 98: 1531-1539.
- 93- Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing*, 2004, 20: 16-21.
- 94- Peterson DE, Petit RG. Phase III study: AES-14 in patients at risk for mucositis secondary to anthracycline-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22: 2917.
- 94- Peterson DE, Barker NP, Akhmadullina LI et al. Phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27: 4333-4338.
- 95- Bellm LA, Cunningham G, Durne III, Eilers J, Epstein JB, Fleming T. Defining clinically meaningful outcomes in the evaluation of new treatments for oral mucositis: Oral mucositis patient provider advisory board. *Cancer Investigation*, 2002, 20: 793-800.

- 96- Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, MacPhail L, Greenspan D, Shiba GA. Comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2001, 21: 498-505.
- 97- Elting LS, Shih YC. The economic burden of supportive care of cancer patients. *Support Care Cancer*, 2004, 12: 219-226.
- 98- Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G, Marx R. Oral implications of cancer chemotherapy. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 2009, 1: 51-69.
- 99- Silverman S. Diagnosis and management of oral mucositis. *The Journal of Supportive Oncology*, 2007, 5: 13-21.
- 100- Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, Patel JD, Kern RC, Munshi HG, Calhoun EA, Bennett CL. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis: results from a northwestern university costs of cancer program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer*, 2008, 15,113: 1446-1452.
- 101- Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Seminars in Oncology Nursing*, 2004, 20: 3-10.
- 102- Van Gerpen R. Clinical focus stomatitis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2003,7: 471-475.
- 103- Blijlevens N, Sonis S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing



chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Annals of Oncology*, 2007, 18: 817-826.

104- Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*, 2004, 26: 77-84.

105- Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD, Schubert MM. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer*, 2006, 14: 499-504.

106- Farrington M, Cullen L, Dawson C. Assessment of oral mucositis in adult and pediatric oncology patients: an evidence-based approach. *ORL Head Neck Nursing*, 2010, 28: 8-15.

107- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *Cancer Journal for Clinicians*, 2012, 62: 400-422.

108- Cheng KF. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *European Journal of Oncology Nursing*, 2004, 8: 341-349.

109- Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC, Lu J, Isitt J, Cesano A, Spielberger R. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24: 5186-5193.

110- Ajibola A, Chamunorwa JP, Erlwanger KH. Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & Metabolism*, 2012, 9:61:1-12.

- 111- Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 9; 50: 5870-5877.
- 112- Karadeniz C, Pinarli FG, Oğuz A, Gürsel T, Canter B. Complementary/alternative medicine use in a pediatric oncology unit in Turkey. *Pediatric Blood Cancer*. 2007, 48: 540-543.
- 113- Bansal V, Medhi B, Pandhi P. Honey-a remedy rediscovered and its therapeutic utility. *Kathmandu University Medical Journal*, 2005, 3: 305-309.
- 114- Estevinho L, Pereira AP, Moreira L, Dias LG, Pereira E. Antioxidant and antimicrobial effects of phenolic compounds extracts of northeast portuguese honey. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46: 3774-3779.
- 115- Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing? *Journal of Wound Ostomy Continence Nursing*, 2002, 29: 295-300.
- 116- Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical honey for wound care--still the 'latest resort'? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2009, 6: 165-173.
- 117- Al-Waili NS. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complementary Therapies in Medicine*, 2003, 11: 226-234.
- 118- Al-Waili NS. NS. Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. *Journal of Medicinal Food*, 2004, 7: 210-222.
- 119- Subrahmanyam M, Ugane S P. Honey dressing beneficial in treatment of fournier's gangrene. *Indian Journal of Surgery*, 2004, 66: 75-77.

- 120- Ozlugedik S, Genc S, Unal A, Elhan AH, Tezer M, Titiz A. Can postoperative pains following tonsillectomy be relieved by honey? A prospective, randomized, placebo controlled preliminary study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2006, 70: 1929-1934.
- 121- Alandejani T, Marsan J, Ferris W, Slinger R, Chan F. Effectiveness of honey on staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa biofilms. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2009, 141: 114-118.
- 122- Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Archives of Medical Research*, 2005, 36: 464-467.
- 123- Werner A, Laccourreye O. Honey in otorhinolaryngology: when, why and how? *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 2011,128:133-137.
- 124- Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31: 1-10.
- 125- Chiba M, Idobata K, Kobayashi N, Sato Y, Muramatsu Y. Use of honey to ease the pain of stomatitis during radiotherapy. *Kangogaku Zasshi*, 1985, 49: 171-176.
- 126- Eilers J, Million A. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 2011, 27: 1-16.
- 127- Molan PC. The potential of honey to promote oral wellness. *General Dentistry*, 2001, 49: 584-589.
- 128- Anderson I. Honey dressings in wound care. *Nursing Times*, 2006, 5: 102: 40-42.
- 129- Molan PC. Potential of honey in the treatment of wounds and burns. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2001, 2: 13-19.

- 130- Vardi A, Barzilay Z, Linder N, Cohen HA, Paret G, Barzilai A. Local application of honey for treatment of neonatal postoperative wound infection. *Acta Paediatrica*, 1998, 87: 429-432.
- 131- Subrahmanyam M, Sahapure AG, Nagane NS, Bhagwat VR, Ganu JV. Effects of topical application of honey on burn wound healing. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 2001, 14: 1-3.
- 132- Subrahmanyam M, Ugane SP. Honey dressing beneficial in treatment of fournier's gangrene. *Indian Journal of Surgery*, 2004, 66 (2):75-77.
- 133- Yapucu GU, Eşer I. Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *Journal of Wound Ostomy Continence Nursing*, 2007, 34: 184-90.
- 134- Bell SG. The therapeutic use of honey. *Neonatal Netw*, 2007, 26: 247-51.
- 135- Adewumi AA, Ogunjinmi AA. The healing potential of honey and propolis lotion on septic wounds. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2011, 1: 55-57.
- 136- Cooper RA, Molan PC, Krishnamoorthy L, Harding KG. Manuka honey used to heal a recalcitrant surgical wound. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2001, 20: 758-759.
- 137- Natarajan S, Williamson D, Grey J, Harding KG, Cooper RA. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *Journal of Dermatological Treatment*, 2001, 12: 33-6.
- 138- Ahmed AK, Hoekstra MJ, Hage JJ, Karim RB. Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Annals of Plastic Surgery*, 2003, 50: 143-148.
- 139- Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*, 2003, 7; 21: 242-247.

- 140- Visavadia BG, Honeysett J, Danford MH. Manuka honey dressing: An effective treatment for chronic wound infections. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008, 46: 55-56.
- 141- Cooper RA, Jenkins L, Henriques AF, Duggan RS, Burton NF. Absence of bacterial resistance to medical-grade manuka honey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2010, 29: 1237-1241.
- 142- Mohamed SS, Al-Douri AS. The effect of honey on the healing of oral ulcers (clinical study). *Al-Rafidain Dental Journal*, 2008, 8: 157-160.
- 143- Gıchkı AS, Khwajakhail AA, Kurd SA, Ahmed K, Raisani MA. Healing effects of natural honey on oral minor aphthous ulcers among dental patients in quetta. *Pakistan Oral & Dental Journal*, 2012, 32: 412-415.
- 144- Elbagoury EF, Fayed NA. Application of “natural honey” after surgical removal of impacted third molar. *Egyptian dental journal*, 1985,31: 203-211.
- 145- Chapple I.L.C. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Journal of Clinical Pathology*, 1996, 49: 247-255.
- 146- Gendrolis A, Ivanauskas L, Lukosius A, Brusokas V. Bee products for treatment of diseases of mouth and upper respiratory tract. *Medicina (Kaunas)*,2004, 40: 768-70.
- 147- English HK, Pack AR, Molan PC. The effects of manuka honey on plaque and gingivitis: a pilot study. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2004, 6: 63-67.
- 148-Ahuja A, Ahuja V. Apitherapy - a sweet approach to dental diseases - part I:honey. *Journal of Advanced Dental Research*, 2010, A1:82-86.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Hacer BULUT
Doğum Tarihi:	: 05/04/1970
Doğum Yeri:	: Vakfikebir
Medeni Hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Karadeniz Teknik Üniversitesi Trabzon Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 61080 TRABZON
Telefon	: 462-2300476
Faks	: 462-2300475
E-Mail	: hkbulut@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Çarşıbaşı Lisesi (1986)
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Lisans (1992)
Yüksek Lisans	: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği (1997)
Doktora	: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği (2007- )
Yabancı Dil:	
İngilizce	: (ÜDS: 68)
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Çocuk Hemşireliği Derneği	
Onkoloji Hemşireliği Derneği	

## EK-2. SORU FORMU

**Hasta No:**

**Deney Grubu ( ) Kontrol Grubu ( )**

**1-Çocuğun yaşı:.....**

**2-Çocuğun cinsiyeti nedir?**

Erkek ( ) Kız ( )

**3-Çocuğun tanısı nedir? .....**

**4-Ne kadar süredir tedavi alıyor?.....**

**5-Kemoterapi dışında kullanılan diğer ilaçlar (antibiyotik, steroid, vb.) nedir?**

.....

**6-Ağzınızı ve dişlerinizi temizliyor musunuz?**

Evet ( ) Hayır ( )

**7- Cevabınız evet ise ne ile temizliyorsunuz?.....**

**8- Cevabınız evet ise hangi sıklıkla temizliyorsunuz?**

Günde bir kez ( ) Günde iki kez ( ) Günde üç kez ( ) Diğer.....( )

**9- Ağız bakımı solüsyonlarını kullanıyor musunuz?**

Evet ( ) Hayır ( )

**10- Cevabınız evet ise bu solüsyonları hangi sıklıkla kullanıyorsunuz?**

Günde bir kez ( ) Günde iki kez ( ) Günde üç kez ( ) Günde dört kez ( )

**EK -3.**

**DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ ORAL MUKOZİT İNDEKSİ (DSÖOMİ)**

**Hasta No:**

**Deney Grubu ( ) Kontrol Grubu ( )**

<b>Değerlendirme Tarihi</b>	<b>MUKOZİT DERECESİ</b>				
	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
	Oral mukozada değişiklik yok, yeme içmede sorun yok	Ağızda eritem, inflamasyon ve ağrı var, ülser yok.	Ağızda ağrılı eritem, ödem, inflamasyon, ya da ülser var, hasta sıvı ve yumuşak katı besinleri yiyebilir	Ağrılı eritem, ödem, disfaji ve ülserler var, hasta sadece sıvı gıdalar alabilir	Kanama ve nekroz var, hasta parenteral ya da enteral beslenir
<b>1.Gün</b>					
<b>4.Gün</b>					
<b>8.Gün</b>					
<b>12.Gün</b>					
<b>16.Gün</b>					
<b>21.Gün</b>					



## EK-4. GİRİŞİM MATERYALİ



Telefon/Phone +9021266412020  
Faks/Fax +902126413030  
E-posta/E-mail: lab@altiparmak.com.tr

Altıparmak Gıda San. ve Tic. Koll. Şti  
Çekmeköy, Çarşıbaşı Cad. No 79 Balçısarı Tesisi  
Ünvanı 34750 İstanbul/Türkiye

### ALTIPARMAK GIDA ANALİZ LABORATUARI NUMUNE ANALİZ RAPORU Analysis Report

Rapor No/Report Number: 2 Rapor Tarihi/Report Date: 06.01.2010

Numune Kodu/Sample Code	Y.0902.11		Balin Cinsi/Type of Honey	<input type="radio"/> Cam Balı/Pine Honey <input checked="" type="radio"/> Çiçek Balı/Flower Honey	
ANALİZLER/Analysis	Metot/Method	Birim/Unit	Sonuç/Result	Türk Gıda Kodeksi/Turkish Food Codex (2005/49)	Tespit limiti/Detection Limit
<b>Duyusal Analizler/Sensory Analysis</b>					
Renk/Colour	MT-P03	mm	65	Min. 60-gam balı/pine honey	-
Tat/Taste			Doğal bal tadı/Natural	Özine degü/natural	-
<b>Kimyasal Analizler/Chemical Analysis</b>					
Nem/Water Content	MT-P07	%	16,8	Max. 20	-
Serbatesit Asitlik/Free acidity	MT-P26	meq/kg	1,8	Max. 50	-
Diastaz Sayısı/Diastase Number	MT-P05	DN	27,5	Min. 8	-
HMF	MT-P16	mg/kg	2,2	Max. 40	-
iletkenlik/Conductivity	MT-P04	µS/cm	338	Max. 800-çiçek/flower, Min. 800-cam/pine	-
Glukoz/Glucose	MT-P08	%	29,7	-	-
Fruktoz/Fructose		%	39,2	-	-
Fruktoz + Glukoz/Fruktoz + Glukoz		%	68,9	Min. 60-çiçek/flower, Min. 45-gam/pine	-
Fruktoz/Glukoz Frk./Gk.		%	1,32	0,9-1,4 çiçek/flower, 1-1,4 gam/pine	-
Glukoz/Su Glu./Water		%	1,77	-	-
Turanoz/Turanose		%	2,0	-	-
İsomaltoz/Isomaltose		%	0,8	-	-
Erlkoz/Erlkose		%	0,7	-	-
Sakkaroz/Sucrose		%	0,1	Max. 3-çiçek/flower, Max. 12-cam/pine	-
Maltoz/Maltose		%	2,5	-	-
Toplam Disakkarit/Total Disaccharides		%	7,7	-	-
Yüksek Sakkaritler/Higher saccharides	MT-P06	%	1,8	-	-
OC13 Protein Bal Farkı/Protein-Honey		%	-0,4	Min. -1,0 -çiçek/flower, Min. -1,6 -gam/pine	-
C4 Sekerleri/C4 Sugars	MT-P20	%	2,8	Max. 7-çiçek/flower, Max. 10-gam/pine	-
<b>Kalıntı Analizleri/Residue Analysis</b>					
Naftalin/Naphthalene	MT-P13	µg/kg	TLA	Max. 10	10
Klorenfenkol/Chloramphenicol	MT-P18/T03	µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	0,3
Sulfametimidine (Sulfadimidine)	MT-P29	µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	10
Streptomisin	MT-P31	µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	20
Dihydrostreptomisin		µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	30
Oksitetrasiklin/Oxytetracycline	MT-P30	µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	10
Tetrasiklin/Tetracycline		µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	10
Kloretetrasiklin/Chlortetracycline		µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	10
Doksiziklin/Doxycycline		µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	10
AOZ	MT-P18/T01	µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	1
AMOZ	MT-P18/T02	µg/kg	TLA	Bulunmamalı/must not be detected	1
<b>Mikroskopik Analizler/Microscopic Analysis</b>					
Nişasta/Polen-Starch/Polen count	MT-P15	%	bulunmadı/not detected	-	10
Polen Analizi/Polen Analysis	MT-P14	%	29,9 % Meydanuçlar	-	-
		%	23,2 Geven	-	-
		%	9,1 Arçınlar	-	-
		%	96,1 Balıbalıgiller	-	-

Bu doküman bir bütün olarak değerlendirilmeli ve izinsiz olarak çoğaltılmamalıdır. / This document may only be reproduced in full. The results given herein apply to the submitted sample only.

İşbu rapor bilgi amaçlı olup resmi geçerliliği yoktur. / This report is given only for information and has no official function.

\*Bu analizler firmamız dışında akredite bir laboratuvar tarafından yapılmıştır. / These analyses are performed by an accredited external laboratory.

TLA: Tespit Limiti Altında/ not detected

Analiz Sorumlusu  
Analysis Chief

Tuğçe Daştan

Analiz Sorumlusu  
Analysis Chief

İknur Coşkun

Analiz Sorumlusu  
Analysis Chief

Özge Erdem

Analiz Sorumlusu  
Analysis Chief

Elif Y. Önder

Analiz Sorumlusu  
Analysis Chief

Ulku Akpat

Onaylayan/Approved by  
Ar-Ge ve Kalite Güvence Md.  
R&D-Quality Assurance Manager  
Aşlı Elif Şahay

TP-P03/F01 REV.05  
Rev. Tar. 14.06.2010

Sayfa No/Page Number 1/1

## EK-5. SAĞLIK BAKANLIĞI ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

26 Mayıs 2010

Sayı : B-10-0-IEG-0-15-00-01  
Konu : Klinik Araştırma

039032


KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TRABZON SAĞLIK YÜKSEKOKULU  
TRABZON

İlgi: Bakanlık evrak giriş 29.04.2010 tarih 255660 sayılı yazı

Hacer BULUT sorumluluğunda yapılması planlanan ilgi yazı ekinde gönderilen "Kemoterapi alan çocuklarda bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlenmesi ve iyileşmesine etkisi" başlıklı araştırmaya ilişkin olarak ilgi yazı ekinde gönderilen belgeler incelenmiştir. 23.12.2008 tarih 27089 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (Değişik. 11.03.2010 tarih ve 27518 sayılı Resmi Gazete) kapsamı dışında olup Madde 10 gereğince, oluşturulan Etik Kurullar tarafından değerlendirilmemektedir. Ayrıca bu Yönetmeliğin kapsamı dışında kalan konuları değerlendirmek amacıyla, başka kurum veya kuruluşlarca kendi bünyelerinde değerlendirme komisyonları oluşturulabilir.

İlgi yazı ekindeki dosya tarafınıza iade edilmektedir.

Yazımızın bir örneğinin sorumlu kişi ve ilgili merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

  
Dr. Hanefi ÖZBEK  
Bakan a.  
Genel Müdür Yardımcısı


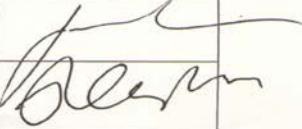

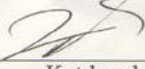
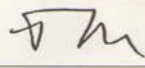
Ek: Bakanlık evrak giriş 29.04.2010 tarih 255660 sayılı dosya

## EK-6. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

### SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ETİK KURUL ONAYI

#### “2011. 1.1/ 20 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 28.02.2011

1.1/ 20- Enstitümüz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Hacer BULUT’ un “ Kemoterapi Alan Çocuklara Bal İle Yapılan Ağız Bakımının Mukozitin Önlenmesi ve İyileşmesine Etkisi ” tez konusu görüşüldü;  
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr. Türkan PASİNLİOĞLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. İsmail CEYLAN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Prof. Dr. H.İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan USLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Abdülkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Raportör	

## EK-7. KTÜ FARABİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ İZİN BELGESİ



T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
Farabi Hastanesi Başhekimliği  
TRABZON

Sayı :B.30.2.KTÜ.0.1H.00.00/ 2149

16/06/2010

Konu :

Sayın Hacer BULUT  
Öğretim Görevlisi  
KTÜ Trabzon Sağlık Yüksekokulu

İlgi: 11.06.2010 tarihli ve 6123 Kurum kayıt numaralı yazınız.

İlgide kayıtlı yazınızda konu edilen "Kemoterapi alan çocuklarda bal ile yapılan ağız bakımının mukozitin önlenmesi ve iyileşmesine etkisi" adlı doktora tez çalışmanızı hastanemiz Pediatri Onkoloji kliniği ve polikliniğindeki hastalarla yapmak isteminiz Başhekimliğimizce uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr.Tefik ÖZLÜ  
Başhekim

## EK-8. ONAM BELGESİ

**Araştırmanın Adı:** Kemoterapi alan çocuklara balla ile yapılan ağız bakımının ağız yaralarının önlenmesi ve iyileşmesine etkisi

**Araştırmanın Konusu:** Kemoterapinin neden olduğu ağız yaralarına balın etkisi

**Araştırmanın Amacı:** Kemoterapi alan 6-12 yaşındaki çocuklarda balla yapılan ağız bakımının ağız yaralarının önlenmesi ve iyileşmesine etkisini değerlendirmek amacı ile planlanmıştır.

**Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı:** Hacer KOBYA BULUT

**Telefonu:** 05376129209

Bu çalışmada elde edilen bilgiler tamamıyla araştırma amacı ile kullanılacaktır. Kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizde araştırmacının size anlatacağı işlemlere katılmayı kabul ettiğinizi, çalışma süresince size yapacağı önerilere uyacağınızı kabul ettiğinizi lütfen aklınızda tutunuz.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hemşirelik Bölümü Doktora tezi olarak Doç. Dr. Fatma Güdücü Tüfekçi'nin danışmanlığında yürütülmektedir.

Size katılmanız için teklif edilen çalışma Kemoterapi tedavisine yönelik ağızda oluşan yaraların önlenmesinde ve iyileşmesinde balla yapılan ağız bakımının etkisini değerlendirmek üzere planlanmış olup, hiç bir yan etkisi yoktur. Kemoterapi ve radyoterapi alan yetişkin hastalarda ağız yaralarının iyileşmesinde ve önlenmesinde balla yapılan ağız bakımının etkili olduğu görülmüş ancak çocuklarda şimdiye kadar bir çalışma yapılmamış. Bu araştırma sonucu doğrultusunda sizin çocuğunuzda(sizde) ya da benzer hastalığı olan çocuklarda ağız yaralarının önlenmesine ve iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışma çocuğunuzun tedavisini aksatmayacak şekilde kemoterapi başlanmasıyla birlikte üç hafta süresince günde dört kez olmak üzere her seferinde 1-2 tatlı kaşığı bal çocuğunuzun ağızına verilecek ve an az 1 dakika süresince ağızda bekletilecektir, dilin yardımıyla balı tüm ağız içine sürmesi sağlanacak ve çok yavaş bir şekilde yutması istenecektir. Size verilen kemoterapinin oluşturabileceği ağız yaralarının önlenmesi ve iyileşmesi ve bu sayede tedavi sırasında oluşan ağız yaralarının neden olduğu beslenememe, ağız yaralarından odak alan ciddi enfeksiyonların oluşmaması, kemoterapinin aksamaması, hastaneye yatma ya da yatış süresinin uzamaması gibi sorunları çocuğunuzun yaşamaması hedeflenmektedir.

Bu araştırma için sizden herhangi bir ek ücret talep edilmeyecektir. Ballar araştırmacı tarafından size ücretsiz olarak verilecektir. Araştırma süresince araştırmacı tarafından verilen bal dışında başka bal kullanmayınız. Size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

Öğretim Görevlisi Hacer KOBYA BULUT

**Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

**Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

**Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

## EK-9. BALIN KULLANIM TAKİBİ ÇİZELGESİ

Balın Uygulanması: Balı söylenen miktarda kaşıkla ağzınıza alın ve dilinizin yardımı ile alt ve üst damağınıza yanaklarınızın iç yüzeyine ve dudaklarınıza sürün. Balın en az bir dakika ağzınızda kalmasını sağlayın ve sonra yavaşça yutun. Unutmayın düzenli kullanmanız durumunda oluşacak olan ağız yaralarını önler ve oluşan ağız yaralarının iyileşmesini sağlar.

<b>Başlama Tarihi</b>	<b>Bal Günde 4 kez ..... yemek kaşığı</b>			
.....	<b>Saat 6-8 arası .....yemek kaşığı</b>	<b>Saat 12-14 arası .....yemek kaşığı</b>	<b>Saat 18-20 arası .....yemek kaşığı</b>	<b>Saat 24-02 arası .....yemek kaşığı</b>
<b>1. gün</b>				
<b>2. gün</b>				
<b>3.gün</b>				
<b>4. gün</b>				
<b>5. gün</b>				
<b>6. gün</b>				
<b>7. gün</b>				
<b>8. gün</b>				
<b>9.gün</b>				
<b>10.gün</b>				
<b>11.gün</b>				
<b>12. gün</b>				
<b>13. gün</b>				
<b>14. gün</b>				
<b>15. gün</b>				
<b>16. gün</b>				
<b>17. gün</b>				
<b>18. gün</b>				
<b>19. gün</b>				
<b>20. gün</b>				
<b>21. gün</b>				