



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ ALAN
HASTALARDA ORAL MUKOZİTİN
ÖNLENMESİNDE PROPOLİSİN ETKİNLİĞİNİN
SAPTANMASI**

Seher ÇAKMAK

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Nesrin NURAL

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ ALAN
HASTALARDA ORAL MUKOZİTİN
ÖNLENMESİNDE PROPOLİSİN
ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASI**

Seher ÇAKMAK

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Nesrin NURAL

TRABZON-2021

ONAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Seher ÇAKMAK'ın hazırladığı “Yüksek Doz Kemoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozitin Önlenmesinde Propolisin Etkinliğinin Saptanması” başlıklı çalışma Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.07.2021



Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne/...../20..... tarihinde teslim edilen bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun /...../20..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ersan KALAY
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02/07/2021
Seher ÇAKMAK

İthaf

Bu doktora tezimi, üzerimde sonsuz emeđi olan, desteklerini her daim hissettiđim çok kıymetli ve sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim ve tez çalışmam süresince bilimsel bilgi ve katkılarıyla rehberlik eden, sabır ve özveri ile destekleyen, mesleki değerlerini rol model aldığım danışmanım KTÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölüm Başkanı ve İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nesrin NURAL'a,

Akademik gelişimime ışık tutan ve tez çalışmama katkı sağlayan KTÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sevilay HİNTİSTAN'a,

Lisansüstü eğitimime katkı sağlayan KTÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümünün tüm öğretim üyelerine,

Çalışmanın yürütülmesine izin veren KTÜ Uygulama ve Araştırma Merkezi (Farabi Hastanesi) Başhekimliği'ne,

Verilerin toplanmasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen KTÜ Uygulama ve Araştırma Merkezi (Farabi Hastanesi) Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi AD Başkanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ ve tüm öğretim üyelerine, başta Canay YILDIRIM ve Havva KALAY olmak üzere Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi hemşirelerine ve sekreterlerine,

Propolisi temin eden KTÜ Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Orhan DEĞER ve sulu propolis ekstraktını hazırlayan Arş. Gör. Ertuğrul YİĞİT'e,

Araştırmaya katılan ve veri toplama aşamasında desteklerini esirgemeyen hastalara,

Destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Seher ÇAKMAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

xii

RESİMLER DİZİNİ

xiii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xiv

ÖZET

xvi

ABSTRACT

xvii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Hematolojik Kanser

3

2.1.1. Hematolojik Kanser Türleri

3

2.1.2. Hematolojik Kanserlerin Tedavisi

4

2.1.2.1. Kemoterapi

4

2.1.2.2. Radyoterapi

7

2.1.2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

7

2.2. Oral Mukozit

8

2.2.1. Tanım

8

2.2.2. Görülme Sıklığı

8

2.2.3. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

8

2.2.4. Patofizyolojisi

9

2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

10

2.2.6. Oral Mukozit ile Yüksek Doz Kemoterapi İlişkisi

11

2.2.7. Oral Mukozitin Değerlendirilmesi

12

2.2.8. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi

14

2.2.8.1. Farmakolojik Tedaviler

14

2.2.8.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

17

2.3. Propolis	19
2.3.1. Propolisin Kimyasal Bileşimi	19
2.3.2. Propolisin Biyolojik Özellikleri	19
2.3.3. Propolisin Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisinde Kullanımı	20
2.4. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisinde Hemşirelik Bakımı	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Türü	23
3.2. Araştırmanın Hipotezleri	23
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	23
3.4. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	23
3.5. Veri Toplama Araçları	24
3.5.1. Tanıtıcı Özellikler Formu	24
3.5.2. Karnofsky Performans Skalası (KPS)	25
3.5.3. Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik (CIRS-G)	25
3.5.4. Hasta Takip Formu	25
3.5.5. Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası (DSÖOTS)	26
3.5.6. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE)	26
3.6. Veri Toplama Yöntemi	26
3.6.1. Propolis Grubu	27
3.6.1.1. Propolis	28
3.6.1.2. Sulu Propolis Ekstraktının Hazırlanması	29
3.6.2. Kontrol Grubu	30
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	32
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	32
3.9. Yasal İzin ve Etik Kurul Onayı	32
3.10. Araştırmanın Planı	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	91
EKLER	112
EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu	113

EK 2. Tanıtıcı Özellikler Formu	114
EK 3. Karnofsky Performans Skalası	116
EK 4. Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik	117
EK 5. Hasta Takip Formu	118
EK 6. Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası	119
EK 7. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri	120
EK 8. Kurum İzni	121
EK 9. Sağlık Bakanlığı İzni	123
EK 10. Etik Kurul Onayı	124
ÖZGEÇMİŞ	127



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması, etki mekanizmaları ve yan etkileri	5
Tablo 2. Yüksek doz kemoterapide sıklıkla kullanılan hazırlama rejimleri	6
Tablo 3. Oral mukoziti değerlendirme ölçekleri	13
Tablo 4. Propolis ve kontrol grubu hastalarının kişisel özellikleri	34
Tablo 5. Propolis ve kontrol grubu hastalarının tanı ve tedavi özellikleri	36
Tablo 6. Propolis ve kontrol grubu hastalarının ağız sağlığına ilişkin özellikleri	38
Tablo 7. Propolis ve kontrol grubu hastalarının hastanede yatış sürelerinin ve OM takip sürelerinin karşılaştırılması	39
Tablo 8. Propolis ve kontrol grubu hastalarının tedavi başlangıcındaki nötrofil, trombosit ve lökosit değerlerinin, nötropeni varlığının ve nötropeni şiddetinin karşılaştırılması	40
Tablo 9. Propolis ve kontrol grubu hastalarının TPN kullanımı, OM için opioid analjezik kullanımı, GVHH gelişme durumu ve IV antibiyotik kullanma durumu, başlama zamanı ve kullanım süresinin karşılaştırılması	41
Tablo 10. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre OM görülme sıklığı ve derecesinin dağılımı	44
Tablo 11. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre OM gelişmiş hasta oranı	45
Tablo 12. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre derece 2 ve üzeri OM gelişmiş hasta oranı	46
Tablo 13. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme sürelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 14. Tüm hastalarda OM oluşumu riski için bazı değişkenlere ait tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	49
Tablo 15. Tüm hastalarda OM oluşumu riski için grup, BKİ ve tedavi protokolü değişkenlerine ait çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	50
Tablo 16. Tüm hastalarda derece 2-3 OM oluşumu riski için bazı değişkenlere ait tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	51

Tablo 17. Tüm hastalarda derece 2-3 OM oluşumu riski için grup ve HKHN değişkenlerine ait çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	52
Tablo 18. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre ağız kuruluğu gelişmiş hasta oranı	54
Tablo 19. Propolis ve kontrol grubu hastalarında ağız kuruluğunun en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 20. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre bulantı gelişmiş hasta oranı	55
Tablo 21. Propolis ve kontrol grubu hastalarında bulantının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 22. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre dişetlerinde hassasiyet/ağrı gelişmiş hasta oranı	57
Tablo 23. Propolis ve kontrol grubu hastalarında dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	58
Tablo 24. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre oral mukozada ağrı gelişmiş hasta oranı	59
Tablo 25. Propolis ve kontrol grubu hastalarında oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	60
Tablo 26. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre disfaji gelişmiş hasta oranı	61
Tablo 27. Propolis ve kontrol grubu hastalarında disfajinin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 28. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre özefajit gelişmiş hasta oranı	63
Tablo 29. Propolis ve kontrol grubu hastalarında özefajitin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	64
Tablo 30. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre diyare gelişmiş hasta oranı	65
Tablo 31. Propolis ve kontrol grubu hastalarında diyarenin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	66
Tablo 32. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre kilo kaybı gelişmiş hasta oranı	67

Tablo 33. Propolis ve kontrol grubu hastalarında kilo kaybının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması	68
Tablo 34. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile gastrointestinal semptomların gelişme zamanı arasındaki ilişki	69
Tablo 35. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin en yüksek şiddeti ile gastrointestinal semptomların en yüksek şiddetinin karşılaştırılması	70
Tablo 36. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile gastrointestinal semptomların görülme süreleri arasındaki ilişki	72
Tablo 37. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin gelişme zamanı arasındaki ilişki	73
Tablo 38. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süreleri arasındaki ilişki	73
Tablo 39. Kemoterapiye bağlı OM yönetiminde hastaya uygulanan tıbbi yaklaşımlar	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Veri toplama yöntemi	31
Şekil 2. Araştırma planı	33
Şekil 3. Propolis ve kontrol grubu hastalarında DSÖOTS'ye göre OM görülme sıklığının karşılaştırılması	42
Şekil 4. Propolis ve kontrol grubu hastalarında DSÖOTS'ye göre OM derecesinin karşılaştırılması	43
Şekil 5. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM için Kaplan-Meier eğrileri	46
Şekil 6. Propolis ve kontrol grubu hastalarında derece 2 ve üzeri OM için Kaplan-Meier eğrileri	47
Şekil 7. Propolis ve kontrol grubu hastalarında NCI-CTCAE'ye göre gastrointestinal semptomların görülme sıklığının karşılaştırılması	53
Şekil 8. Propolis ve kontrol grubu hastalarında ağız kuruluğu için Kaplan-Meier eğrileri	54
Şekil 9. Propolis ve kontrol grubu hastalarında bulantı için Kaplan-Meier eğrileri	56
Şekil 10. Propolis ve kontrol grubu hastalarında dişetlerinde hassasiyet/acı için Kaplan-Meier eğrileri	58
Şekil 11. Propolis ve kontrol grubu hastalarında oral mukozada ağrı için Kaplan-Meier eğrileri	60
Şekil 12. Propolis ve kontrol grubu hastalarında disfaji için Kaplan-Meier eğrileri	62
Şekil 13. Propolis ve kontrol grubu hastalarında özefajit için Kaplan-Meier eğrileri	64
Şekil 14. Propolis ve kontrol grubu hastalarında diyare için Kaplan-Meier eğrileri	66
Şekil 15. Propolis ve kontrol grubu hastalarında kilo kaybı için Kaplan-Meier eğrileri	68

RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Oral mukozit	28
Resim 2.	Ham propolis	29
Resim 3.	Sulu propolis ekstraktı	29



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloid lösemi
BEAM	Karmustin (BCNU), Etoposid, Sitarabin, Melfalan
BKİ	Beden kitle indeksi
CAPE	Kafeik asit fenetil ester
CIRS-G	Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSÖOTS	Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası
EBV	Epstein Barr virüsü
5-FU	5-fluorourasil
FDA	Food And Drug Administration
GVHH	Graft versus host hastalığı
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	Human lökosit antijeni
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IL-6	İnterlökin 6
IV	İntravenöz
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KML	Kronik miyeloid lösemi
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
MASCC/ISOO	Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology
MAX	Maksimum
MDS	Miyelodisplastik sendrom
MİN	Minimum
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

NF-κB	Nükleer faktör-kappa b
NHL	Non hodgkin lenfoma
NK	Natural Killer
OAG	Oral Assesment Guide
OM	Oral mukozit
OMP	Oral mukoza puanı
PH	Philadelphia kromozomu
REO	Respiratory Enteric Orphan
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROT	Reaktif oksijen türleri
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
COX-2	Siklooksijenaz-2
TBI	Tüm beden ışınlaması
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
TPB	Total parenteral beslenme
WCCNR	Western Consortium for Cancer Nursing Research
WHO	World Health Organization
YDKT	Yüksek doz kemoterapi

Simgeler

Gy	Gray
m²	Metrekare
ml	Mililitre
mg	Miligram
r	Spearman korelasyon katsayısı
SS	Standart sapma
t	İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi
U	Mann whitney u testi
μm	Mikrometre
$\bar{x}$	Ortalama
X²	Ki-kare testi

ÖZET

Yüksek Doz Kemoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozitin Önlenmesinde Propolisin Etkinliğinin Saptanması

Araştırma, yüksek doz kemoterapi alan ve/veya hematopoetik kök hücre nakli yapılan lösemi, lenfoma ve miyelodisplastik sendrom tanılı hastalarda oral mukozitin önlenmesinde propolisin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Prospektif randomize kontrollü deneysel olarak gerçekleştirilen çalışmaya 32 propolis ve 32 kontrol grubunda olmak üzere toplam 64 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna, kliniğin standart ağız bakımı tedavi protokolü uygulanırken propolis grubuna standart ağız bakımı tedavi protokolüne ek olarak sulu propolis ekstraktı uygulanmıştır. Verilerin toplanmasında, "Tanıtıcı Özellikler Formu", "Karnofsky Performans Skalası", "Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik", "Hasta Takip Formu", "Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası" ve "Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri" kullanılmıştır. Veriler, Ki-kare, t testi, Mann Whitney U, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi, Kaplan-Meier yöntemi ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Propolis grubunda kontrol grubuna göre oral mukozitin insidansı ve görülme süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, oral mukozitin ve derece 2-3 oral mukozitin gelişme zamanı ise daha uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Çok değişkenli regresyon analizinde; kontrol grubu ($OR=4.9$, $p=0.010$) ve akut miyeloid lösemi remisyon indüksiyon tedavisi/refrakter veya relaps akut miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan hastalarda ($OR=12.5$, $p=0.043$) oral mukozit riskinin; kontrol grubu ($OR=8.7$, $p=0.014$) ve hematopoetik kök hücre nakli olan ($OR=5.1$, $p=0.031$) hastalarda da derece 2-3 oral mukozit riskinin arttığı tespit edilmiştir. Propolis grubu hastalarında oral mukozada ağrının insidansı ve görülme süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, oral mukozada ağrı, disfaji ve kilo kaybının gelişme zamanı daha uzun bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç olarak propolisli gargara oral mukozitin gelişme zamanını uzatırken, insidansını ve devam ettiği gün sayısını azaltmıştır. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, yüksek doz kemoterapi alan hastalarda propolisli gargaranın ağız bakım ürünü olarak kullanımı önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Oral Mukozit, Propolis, Yüksek Doz Kemoterapi

ABSTRACT

Determination of the Efficacy of Propolis in the Prevention of Oral Mucositis in Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy

The study was carried out to determine the efficacy of propolis in the prevention of oral mucositis in patients with leukemia, lymphoma, and myelodysplastic syndrome receiving high-dose chemotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation. 64 patients, 32 in the propolis and 32 in the control group, were involved in the prospective randomized controlled experimental study. While the standard oral care treatment protocol of the clinic was administered to the control group, aqueous propolis extract was applied to the propolis group in addition to the standard oral care treatment protocol. To collect the data, “Descriptive Information Form”, “Karnofsky Performance Scale”, “Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric”, “Patient Follow-up Form”, “World Health Organization Oral Toxicity Scale” and “National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events” were used. The data were evaluated with Chi-square, t-test, Mann Whitney U, univariate and multivariate logistic regression analysis, Kaplan-Meier method, and Spearman correlation analysis.

The incidence and duration of oral mucositis were statistically significantly lower in the propolis group than the control group, the onset of oral mucositis and grade 2-3 oral mucositis occurred later ($p<0.05$). Multivariate regression analysis showed that the risk of oral mucositis in the control group ($OR=4.9$, $p=0.010$) and patients receiving acute myeloid leukemia remission induction therapy/refractory or relapsed acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia ($OR=12.5$, $p=0.043$), and the risk of grade 2-3 oral mucositis increased in the control group ($OR=8.7$, $p=0.014$) and patients with hematopoietic stem cell transplantation was found to increase ($OR=5.1$, $p=0.031$). On the other hand, in the propolis group, the incidence, and duration of oral mucosal pain were statistically significantly lower, and oral mucosal pain, dysphagia, and weight loss developed later ($p<0.05$).

As a result, propolis mouthwash prolonged the onset of oral mucositis and decreased its incidence and the number of days it lasted. Considering these results, it is recommended to use propolis mouthwash as an oral care product in patients receiving high-dose chemotherapy.

Keywords: Oral Mucositis, Propolis, High Dose Chemotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yüksek doz kemoterapi (YDKT) gastrointestinal sistemde ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Hastaların sıklıkla karşılaştığı en yıpratıcı sorunlardan biri oral mukozit (OM)'tir. Oral mukozit, hafiften ciddi derecelere kadar değişebilen oral mukozanın inflamasyonudur (1). Yüksek doz kemoterapi (KT) alan hastaların yarısından daha fazlasında OM gelişmektedir (2-7).

Oral mukozit gelişiminde çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Oral mukozit sıklığını ve ciddiyetini etkileyen önemli bir faktör, kemoterapötik ajanların türü (özellikle alkileyici ve antimetabolit ilaçlar) ve dozudur. Doksorubisin, vinblastin, taksanlar, metotreksat, sisplatin, 5-fluorourasil (5-FU), melfalan, etoposid, siklofosamid ve busulfan gibi kemoterapötik ajanlar yüksek risk oluşturmaktadır (5, 8-10). Hasta özellikleri ile ilişkili olarak gösterilen risk faktörleri ise; yaş, cinsiyet, performans durumu, beden kitle indeksi (BKİ), sigara ve alkol kullanımı, beslenme durumu, oral mikrobiyal çevre, ağız bakımı, tükürük fonksiyonu, nötrofil sayısı ve altta yatan sistemik hastalıklardır (5, 9-12).

Oral mukozitte, beş aşamalı biyolojik süreç aktif olmaktadır. Bu aşamalar; klonojenik hücre ölümü ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) salınımının gerçekleştiği başlangıç evresi, proinflamatuvar sitokinlerin açığa çıktığı mesaj oluşturma evresi, tümör nekroz faktörü alfanın (TNF- α) submukozada artması ile dokuda yaralanma ve proinflamatuvar değişikliklerin gerçekleştiği sinyal iletimi ve amplifikasyon evresi, mukozanın bütünlüğünün bozulduğu ülserasyon evresi ve iyileşmenin gerçekleştiği iyileşme evresidir (13).

Oral mukozit genellikle oral mukozanın keratinize olmayan alanlarını etkilemektedir. Kemoterapinin indüklediği OM'den en çok etkilenen oral bölgeler; dudaklar, yanak mukozası, yumuşak damak, ağız tabanı ve ventral/lateral dildir. Sert damak ve diş eti ise OM'ye daha az duyarlıdır (8, 14).

Oral mukozit gelişen hastalarda oral mukozada ve boğazda hassasiyet/ağrı, kanama, enfeksiyon, tükürük salgısında artış, bulantı-kusma, çiğneme, yutma ve konuşma güçlüğü, malnütrisyon, dehidratasyon ve kilo kaybı gibi önemli klinik sorunlar ortaya çıkmaktadır (8, 15-17). Bu klinik sorunlar, total parenteral beslenmeye (TPB), antibiyotik ve opioid analjezik kullanımına, tedavi planında değişikliğe, hastaneye tekrarlı yatışlara, tedavi maliyetinde artışa ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (3, 18-20).

Oral mukozitin yönetiminde, hemşirelerin oral kaviteyi değerlendirme ve izlem, hastanın ihtiyaçlarına en uygun ağız bakımını planlama ve uygulama ve hasta eğitimi gibi önemli rolleri bulunmaktadır. Hemşire, OM'yi değerlendirmede uygun tanılama aracını kullanmalı, hastayı sık olarak izlemeli, bireyselleştirilmiş hemşirelik bakımı standardı oluşturabilmeli ve kanıt temelli uygulamaları OM'nin önlem ve tedavisinde kullanabilmelidir (21, 22).

Son çalışmalarda, OM'nin önlenmesi ve tedavisinde propolisin etkili bir ürün olduğu gösterilmektedir (23). Tamamlayıcı ve alternatif tedavi ürünü olan propolis, işçi arıların bitkilerden topladıkları reçineleri salgıladıkları enzimlerle biyokimyasal değişikliğe uğratarak oluşturdukları doğal bir maddedir. Propolisin %80'ini balmumu ve bitki reçineleri oluşturmaktadır. Bunların dışında uçucu yağlar, polen ve çeşitli organik bileşikleri de içermektedir. Propolisin hücrel ve humoral bağışıklık sistemlerini uyarma, anestezi ve analjezi sağlama, antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiülser gibi etkileri bulunmaktadır (24-27). Yapılan bir pilot çalışmada, propolisin su bazlı ekstraktının baş-boyun radyoterapisi (RT) uygulanan hastalarda OM'nin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (28). Piredda ve arkadaşlarının adjuvan KT alan meme kanseri hastalarında altı ay boyunca propolis ile bikarbonatın birlikte OM'yi önlemede etkisini değerlendirdikleri çalışmada, propolis artı bikarbonatın OM'nin önlenmesinde güvenli, etkili ve iyi tolere edilebilen ürünler olduğu belirtilmektedir (29). Bu araştırma; YDKT alan ve/veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olan lösemi, lenfoma ve miyelodisplastik sendrom (MDS) tanılı hastalarda OM'nin ve OM'ye bağlı gelişen gastrointestinal semptomların önlenmesinde doğal bir ürün olan propolisin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Kanser

Hematolojik kanserler dünyadaki tüm kanserlerin %6.5'ini oluşturmaktadır. Malign özellikteki hematolojik kanserler, hematopoetik ve lenfoid dokuların kontrolsüz büyümesi ile gelişmektedir (30). Hematolojik kanseri olan hastalarda fiziksel ve psikososyal birçok semptom gelişmekte ve yaşam kalitesi bozulmaktadır (31, 32).

2.1.1. Hematolojik Kanser Türleri

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL): Kemik iliğinde yer alan lenfoid öncül hücrelerin (lenfoblastların) farklılaşması sırasında ortaya çıkan mutasyonların neden olduğu malign bir hastalıktır. Lenfoblastların olgunlaşma ve farklılaşma yeteneklerinin yok olması ile sayıları önce kemik iliğinde, ardından kan ve beyin omurilik sıvısında hızla artmaktadır. Olgunlaşamayan ve sürekli çoğalan lenfoblastlar kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alarak buradaki eritrosit, trombosit ve lökositlerin yapımının bozulmasına neden olmaktadır. Tüm ALL olgularının %60-80'i çocuklarda görülmektedir. Akut lenfoblastik lösemi, 15 yaş altı çocuklarda, özellikle 3-7 yaşlarında daha sıktır. Yetişkinlerde görülen lösemilerin ise %20'sinden sorumludur (33).

Akut Miyeloid Lösemi (AML): Olgun olmayan miyeloblastik hücrelerin hızlı bir şekilde çoğalması ve normal olgunlaşma sürecini tamamlayamaması sonucu kemik iliği ve kanda aşırı şekilde artması ile ortaya çıkmaktadır. Vücudun savunma hücreleri olan nötrofil, monosit gibi olgun hücreler oluşamaz. Miyeloblastların anormal çoğalması ile kemik iliğinde eritrosit ve trombosit yapımı bozulmaktadır. Bunun sonucunda, anemi ve trombositopeni gelişmektedir. Çocuklarda ve gençlerde ALL'den sonra ikinci sıklıkta görülen lösemi türüdür. Akut miyeloid lösemi tanılı hastaların %80-85'i erişkin bireylerdir (34).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL): Proliferasyon özelliği olmayan olgun B lenfositlerinin periferik kan, kemik iliği, lenf nodu, dalak ve karaciğerde artışı ile karakterize bir hastalıktır. Erişkinlerde görülen lösemilerin %25'ini oluşturmaktadır. Kronik lenfositik lösemi hastalarının beklenen ortalama yaşam süresi yaklaşık 10 yıldır (35-37).

Kronik Miyeloid Lösemi (KML): Kronik granülositik lösemi de denilmektedir. Kemik iliğinde miyeloid öncül hücreler ve perifer kanında olgun miyeloid hücreler artmıştır. Akut lösemiden farklı olarak lösemi hücrelerinin farklılaşma yetenekleri kaybolmamıştır (38).

Hastalığın kronik, hızlanmış ve blastik olmak üzere üç klinik evresi bulunmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (39).

Hodgkin Lenfoma (HL): Retiküloendotelyal hücrelerin bir grubu olan histiyositlerin anormal şekilde farklılaşması ile gelişen bir hastalıktır. Oluşan anormal hücrelere Reed-Sternberg hücresi denilmektedir. Tüm kanserlerin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Genellikle 15-34 yaş grubunda ve 55 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır. Etyopatogenezinde Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, genetik ve otoimmün etkenler yer almaktadır (40). En sık görülen semptomu palpe edilebilen ağrısız lenfadenopatidir. Diğer semptomlar; ateş, geçmeyen halsizlik ve yorgunluk, açıklanamayan kilo kaybı, gece terlemeleri, sürekli prodüktif olmayan öksürük ve genel kaşıntıdır (41).

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL): Hodgkin olmayan lenfomalar, genel B hücre soyu veya T/Natural Killer (NK) hücre soyu hastalıkları olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunlar olgun ve öncül neoplazmlar şeklinde gruplandırılmaktadır. Dünyadaki tüm Hodgkin olmayan lenfomaların %31'ini yaygın büyük B hücreli lenfoma, %22'sini foliküler lenfoma oluşturmaktadır. Non-Hodgkin lenfomalar sıklıkla lenf nodları, dalak ve kemik iliğini, daha az sıklıkta da diğer ektranodal bölgeleri (mide, cilt, karaciğer, kemik, beyin vb.) tutmaktadır. Periferik kan tutulumu nadir görülmektedir (lenfomanın lösemik fazı) (42). Hodgkin dışı lenfomaların etiyolojisinde genetik, çevresel ve bulaşıcı ajanların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hodgkin olmayan lenfomada ağrısız lenfadenopati sık görülmektedir. Hastalarda ateş, hafif gece terlemeleri, kilo kaybı, kaşıntı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar gelişebilmektedir (43).

2.1.2. Hematolojik Kanserlerin Tedavisi

2.1.2.1. Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek amacıyla kullanılan sitotoksik etkisi yüksek olan ilaçlardır. Kemoterapi tek başına, RT ile birlikte ya da cerrahi girişim öncesinde uygulanmaktadır (44).

Kemoterapötik ajanlar etki mekanizmalarına göre alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antitümör antibiyotikler, vinka (bitki) alkaloidleri, hormonlar ve sınıflandırılmayanlar olmak üzere altı gruba ayrılmaktadır (Tablo 1) (45, 46):

Tablo 1. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması, etki mekanizmaları ve yan etkileri

Sınıf	Kemoterapötikler	Etki Mekanizması	Yan Etkiler
Alkilleyici Ajanlar	Busulfan, Klorambusil,	Hücre siklusuna özgü	Hematopoetik sistemde nötropeni,
- Alkil sülfonatlar	Karmustin (BCNU), Sisplatin,	değildir; DNA molekülünün	trombositopeni
- Nitrozüreler	Siklofosfamid, Karboplatin,	guanin bazına bir alkil grubu	Gastrointestinal sistemde stomatit,
- Traizenler	İfosfamid, Dakarbazin,	ekleyerek, çift sarmalın	bulantı-kusma
- Nitrojen hardalları	Oksaliplatin, Melfalan,	ipliklerinin gerektiği gibi	Üriner sistemde; nefrotoksisite,
- Etilenamin	Mekloreタミン hidroklorür,	bağlanmasını önler; DNA,	hemorajik sistit
- Metilenamin	Thiotepa	RNA ve protein sentezini baskılar.	
Antimetabolitler	Gemsitabin (Gemzar),	Hücrenin S fazına etki eder;	Hematopoetik sistemde; anemi,
- Pürin analogları	Kapesitabin, Floksuridin,	DNA sentezi için gerekli olan	trombositopeni, nötropeni
- Pirimidin analogları	Metotreksat, Pemetrexed	enzimlerin üretimini veya	Gastrointestinal sistemde;
- Nükleozid analogları	Sitarabin, 5-Fluorourasil,	bunların reaksiyonlarını	anoreksi, bulantı-kusma, stomatit,
- Nükleotid analogları	6-Tiyoguanin,	önler.	diyare
- Anti-folatlar	6-Merkaptopürin		Dermatolojik sistemde; alopesi, döküntü, kaşıntı, venlerde koyulaşma
Antitümör Antibiyotikler	Bleomisin, Daktinomisin	Kanserli hücrelerin	Hematopoetik sistemde; anemi,
	(Aktinomisin D), Doksorubisin	DNA/RNA sentezini	trombositopeni, nötropeni
	(Adriamisin), Daunorubisin,	baskılayarak büyümesini ve	Gastrointestinal sistemde;
	Epirubisin, İdarubisin,	bölünmesini yavaşlatır.	stomatit, bulantı-kusma
	Mitoksantron, Mitomisin C,		Kalp-damar sisteminde; aritmi,
	Plikamisin		kardiyomiyopati, kardiyotoksisite
			Dermatolojik sistemde; alopesi, hiperpigmentasyon
Vinka (Bitki) Alkaloidleri	Vinblastin sülfat, Vinkristin	Hücrenin M fazına etki eder;	Hematopoetik sistemde;
	sülfat, VP-16, VM-26,	RNA ve protein sentezini	nötropeni, anemi, trombositopeni
	Vindesin, Topotekan,	baskılar.	Gastrointestinal sistemde; bulantı-kusma, anoreksi, stomatit,
	Paklitaksel, İrinotekan,		paralitik ileus, konstipasyon
	Dosetaksel		Dermatolojik sistemde; alopesi, lokal doku nekrozu
			Nörolojik sistemde; nörotoksisite, periferik nöropati
Hormonlar	Androjenler, Kortikosteroidler,		Hematopoetik sistemde; gizli enfeksiyonlar
	Östrojenler, Progestinler,		Gastrointestinal sistemde; midede iritasyon
	Östrojen Antagonistleri		Endokrin sistemde; jinekomasti, Cushing Sendromu
Sınıflandırılmayanlar	Amsakrin, Hidroksiürea,		Hematopoetik
	L-Asparaginaz, Prokarbazin		Gastrointestinal sistemde bulantı-kusma, diyare, konstipasyon
			Dermatolojik sistemde; alopesi, ürtiker, eritem ve alerjik döküntü

Hematopoetik kök hücre naklinden önce hastalara hazırlama rejimi kapsamında YDKT verilmektedir (Tablo 2). Bunlar; miyeloablatif veya miyeloablatif olmayan kemoterapötik ajanlardır. Miyeloablatif ajanlar; busulfan, melfalan, nitrosürealar (BCNU, CCNU) ve thiotepa'dır. Miyeloablatif olmayan ajanlar ise; siklofosfamid, ifosfamid, etoposid, doksorubisin, mitoksantron, sisplatin, karboplatin ve sitarabindir (47). Miyeloablatif ajanların toksik etkisi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (48).

Tablo 2. Yüksek doz kemoterapide sıklıkla kullanılan hazırlama rejimleri

Rejim	İlaçlar	Doz
BEAM	Karmustin (BCNU)	300 mg/m ²
	Etoposid	200 mg/m ²
	Sitozin Arabinozid	200 mg/m ²
	Melfalan	140 mg/m ²
BEACOPP	Bleomisin	10 ünite/m ² /doz
	Etoposid	100 mg/m ² /gün
	Adriamisin	25 mg/m ² /doz
	Siklofosfamid	650 mg/m ²
	Vinkristin	1.4 mg/m ² /doz
	Prokarbazin	100 mg/m ² /gün
	Prednizolon	40 mg/m ² /doz
ICE	İfosfamid	5000 mg / m ² / gün
	Karboplatin	Karboplatin dozu hastanın yaşı, cinsiyeti, kilosu, serum kreatinin düzeyi ve AUC (area under the curve: hedeflenen plazma yoğunluğu/zaman grafiğinde eğri altında kalan alan) değerine göre belirlenir.
	Etoposid	100 mg/m ² / gün

Kemoterapötik ajanlar oral mukoza üzerine doğrudan ya da dolaylı yoldan etki göstermektedir. Doğrudan etkisi stomatotoksik toksisiteden, dolaylı etkisi ise kemik iliğinin baskılanması ya da mielosupresyondan (indirekt stomatolojik toksisite) kaynaklanmaktadır (49). Bazı kemoterapötik ajanlar tek başına ya da kombine şekilde kullanıldığında OM'ye neden olmaktadır. Antimetabolitler, topoizomeras II inhibitörleri, yüksek dozlarda kullanılan alkilleyici ajanlar ve antrasiklinler OM gelişimini indüklemektedir (50). Yüksek

dozlarda verilen kemoterapötik ajanlar ile OM'nin sıklığı, şiddeti ve süresi artmaktadır (5, 11).

2.1.2.2. Radyoterapi

Radyoterapi, solid ve hematolojik birçok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Amaç, iyonize radyasyon ile kanser hücrelerini yok etmektir (51).

Radyoterapi, HKHN öncesi miyeloablatif bir ajan olarak tüm beden ışınlaması (TBI) şeklinde uygulanmaktadır. Tüm beden ışınlamasındaki amaç; hastanın kendi kemik iliği hücrelerini ve malign hücreleri yok etmek, donörden sağlanan kemik iliği hücrelerine yer açmak ve transplante edilen kök hücre greftinin tutmasını sağlamak için gerekli olan immunosupresyonu gerçekleştirmektir (52).

Radyoterapiye bağlı olarak birçok semptom ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bazıları; ağrı, yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık, ışınlama verilen bölgedeki deride kıllarda dökülme, kuruma, atrofi, ülserasyon, ödem ve renk değişikliğidir (53). Baş-boyun bölgesinden RT alan hastalarda da şiddetli OM, ağız kuruluğu, disfaji, tat alma duyusunda ve tükürük salgısında azalma gibi semptomlar gelişmektedir (54, 55).

2.1.2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kök hücreler, kendini yenileyebilme ve uygun kültür ortamlarında farklı hücrelere farklılaşabilme özelliği bulunan özelleşmemiş öncül hücre tipleridir. Farklılaşma yeteneklerine göre totipotent, unipotent, pluripotent ve multipotent; elde edildikleri kaynağa göre ise embriyonik olan ve embriyonik olmayan kök hücreler şeklinde sınıflandırılmaktadır (56).

Hematopoetik kök hücre nakli, hastanın kendisinden ya da HLA (human lökosit antijeni) uyumlu kişiden toplanan kök hücrelerin, YDKT'den sonra intravenöz (IV) infüzyon ile hastaya verilmesi işlemidir. Kök hücreler kordon kanı, kemik iliği ya da periferik kandan elde edilmektedir (57).

Hematopoetik kök hücre nakli, allojenik ya da otolog HKHN şeklinde gerçekleştirilmektedir. Allojenik HKHN; kardeş, akraba ya da akraba dışı donörlerden toplanan kök hücrelerin hastaya YDKT sonrası verilmesi işlemidir. Otolog HKHN ise; hastanın kendi periferik kanından ya da kemik iliğinden ayrıştırılan kök hücrelerinin toplanıp hazırlık rejiminden sonra tekrar hastaya geri verilmesi işlemidir (58).

2.2. Oral Mukozit

2.2.1. Tanım

Oral mukozit; oral mukozanın ülseratif ve inflamatuvar bir hastalığıdır (59).

2.2.2. Görülme Sıklığı

Kanser tedavisi alan hastalarda gelişen OM, mortalite ve morbiditesi yüksek olan ciddi bir semptomdur. Tanı ve tedavi özellikleri OM'nin görülme sıklığını ve şiddetini etkilemektedir (60). Baş-boyun bölgesinden RT alan hastalarda OM görülme sıklığı %100'e ulaşmaktadır (61, 62). Kemoterapi alan hastalarda ilacın türü, dozu ve veriliş yolu etkili olmaktadır. Standart doz KT alan hastaların %12-52'sinde, YDKT alan ve HKHN yapılan hastaların %58-99'unda OM gelişmektedir (2-6, 17, 63-66). Ayrıca, YDKT alan ve HKHN yapılan hastalarda şiddetli OM görülme sıklığı artmaktadır (20, 67).

2.2.3. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Oral mukozit gelişimi, bireysel ve tedaviye bağlı özelliklerden etkilenmektedir. Genç ya da ileri yaş, kadın cinsiyet, genetik faktörler, yetersiz ağız bakımı, akut/kronik periodontal hastalıklar, bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar, malnutrisyon, BKİ'ndeki değişiklikler, ağız kuruluğu, azalmış tükürük salgısı, kemik iliğinin baskılanması, sigara/alkol kullanımı ve OM öyküsünün olması OM gelişme riskini arttıran bireysel faktörlerdir (5, 17, 68-71).

Oral mukozit gelişme riskini arttıran tedaviye bağlı özellikler; sistemik kemoterapötik ilaçların tipi, dozu ve programı, RT dozu ve alanı, kemoradyoterapi (KRT) ve HKHN'de uygulanan hazırlık rejimidir (5, 60, 72, 73). Nishimura ve arkadaşlarının çeşitli maligniteler için konvansiyonel KT alan hastalarda OM sıklığını ve şiddetini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, doketaksiel, sisplatin, 5-FU (TPF), 5-FU, lökoverin, irinotekan (FOLFIRI), 5-FU, doksorubisin ve siklofosfamid (CAF), doksorubisin ve siklofosfamid (AC) ve folinik asid, 5-FU ve oksaliplatin (FOLFOX) rejimlerinin OM için yüksek riskli rejimler olduğu saptanmıştır (74). Al Ibraheemi ve Shamoun'un meme kanseri olan ve KT alan hastalar ile yaptıkları çalışmada, adriamisin kullanan hastaların %81.4'ünde ve taksan kullanan hastaların da %89.3'ünde OM geliştiği tespit edilmiştir (75). Allojenik HKHN olan hastalar ile yapılan çalışmalarda da, tedavi rejiminin OM insidansı için bağımsız risk faktörü olduğu ve hastaların yarısından daha fazlasında şiddetli OM geliştiği bildirilmektedir (67, 69).

2.2.4. Patofizyolojisi

Mukozit, mukozanın tüm alanlarını içeren karmaşık bir patogeneze sahiptir. Mukozitin gelişiminde beş biyolojik aşama tanımlanmıştır. Bu aşamalar şu şekilde sıralanmaktadır (76, 77):

1. Başlatma
2. Birincil hasar yanıtı
3. Sinyal iletimi ve amplifikasyon
4. Ülserasyon
5. İyileşme

1. Başlatma: Sitotoksik KT ve/veya RT'nin oral mukozaya ulaşması ile epitelden, vasküler endotelden, fibroblastlardan ve doku makrofajlarından reaktif oksijen türleri (ROT) üretilmektedir. Reaktif oksijen türleri, DNA'ya, lipidlere, konnektif dokuya ve diğer biyomoleküllere zarar vermektedir. Kemoterapi, seramid sentezinin, RT'de, nükleer faktör-kappa B'nin (NF- κ B) uyarılmasına neden olmaktadır.

2. Birincil hasar yanıtı: DNA'da oluşan hasar ve açığa çıkan ROT'lar; fibronektinin parçalanmasına, gen ekspresyonunu uyarayan NF- κ B'nin uyarılmasına, TNF- α , interlökin (IL)-1 beta (β) ve IL-6'nın salınımına, sfingomyelinaz ve seramid sentezinden kaynaklanan seramid yoluna neden olmaktadır. Serbest kalan sitokinlerin etkisi ile epitelde, endotelde ve bağ dokusunda doku hasarı ve apoptozis gelişmektedir. Mukozada incelleme ile birlikte eritemli alanlar oluşmaktadır.

3. Sinyal iletimi ve amplifikasyon: Birincil hasar yanıtın uyardığı moleküllerin çoğu, pozitif veya negatif geri besleme ve lokal doku yanıtını değiştirme yeteneği göstermektedir. Bu geri besleme döngüleri, başlangıçta meydana gelen biyolojik sinyallerin artmasını ve güçlenmesini sağlayarak ilk yaralanmanın tepkisini büyütmektedir. Ayrıca doku hasarını arttırmakla birlikte kanser tedavisi verildikten sonraki günlerde de sinyaller vermeye devam etmekte ve hasarı uzatmaktadır.

4. Ülserasyon: Bu aşamada, mukozal bütünlük bozulmuştur. Epitelin kaybı, bazal membranın bozulmasına, ülser psödomembran oluşumuna ve inflamatuvar eksüda gelişimine neden olmaktadır. Lamina propriadaki sinir uçlarını örten koruyucu bariyerin kaybolması ile şiddetli ağrı oluşmaktadır. Mikrokoagülasyon ve nötrojeni, Gram-negatif bakteri ve maya kolonizasyonunu arttırarak ikincil enfeksiyonlara neden olmaktadır. Fırsatçı

enfeksiyonlar, inflamatuvar tepkileri uyaran bakteriyel hücre duvarı bileşenlerini serbest bırakmaktadır.

5. İyileşme: Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivasyonu yeni anjiyogenezin gelişmesine yardımcı olmaktadır. Submukozanın hücre dışı matrisinden gelen sinyal de, epitel hücrelerin çoğalmasına, ülseratif yaraya doğru göç etmesine ve farklılaşmasına aracılık etmektedir. Eski dokuya tam olarak benzerlik göstermeyen yeni doku oluşmaktadır. Bu evrede semptomlar kaybolmaktadır.

2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Oral mukozit, KT'nin 3-5. günlerinde ortaya çıkmakta ve 7-14. günlerde pik yapmaktadır (5, 78). Oral mukozit, sıklıkla KT'ye karşı daha duyarlı olan yanakların ve dudakların hareketli keratinsiz mukozası, yumuşak damak, ağız tabanı ve dilin lateral ve ventral yüzeylerinde gelişmektedir (79). Hücre sel döngünün daha yavaş olduğu diş eti, dilin dorsal yüzeyi ya da sert damak ise KT'den daha az etkilenmektedir. Tekrarlayan mukozitte, lezyonlar genellikle aynı bölgede görülmektedir (80).

Oral mukozada veya dil üzerinde meydana gelen eritemli alanlar OM'nin ilk klinik bulgusudur (79, 81). Oral mukozitin şiddeti arttıkça eritemli alanlar büyümekte, psödomembran oluşmakta, ağrılı ülseratif lezyonlar ve kanama odakları gelişmektedir (3, 8). Oral mukozite bağlı olarak ağız kuruluğu, oral mukozada/boğazda ağrı ve hassasiyet, anoreksi, tat, ses ve koku değişiklikleri, disfaji, diyare ve yorgunluk gibi birçok semptom ortaya çıkmaktadır (3, 12, 17, 74, 82).

Gastrointestinal mukozada gelişen inflamasyon analjezi gerektiren oral kavitede/boğazda yanma ve ağrıya neden olabilmektedir (3). Ağrı ile birlikte hastaların yeme ve yutma yetenekleri bozulmaktadır (8, 63). Sonuç olarak beslenme sorunları ve beraberinde kilo kaybı, sıvı-elektrolit dengesizliği, mukozada ülserasyon ve enfeksiyon gelişebilmekte ve total parenteral beslenme (TPB) desteğine başvurulmaktadır (20, 68, 83). Oral mukozitin derecesi düşük olsa bile öncesinde farenkste ağrı/rahatsızlıktan kaynaklanan kötü gıda alımı nedeniyle de hastaların TPB ihtiyacı artmaktadır (83). Diğer yandan, ağrı hastaların konuşma yeteneklerini de bozmaktadır. Tüm bu kısıtlılıklar, hastalarda uykusuzluk, huzursuzluk, içe kapanma, depresyon, anksiyete ve sosyal izolasyon gibi psikososyal sorunlara neden olmaktadır (70, 84, 85).

Oral mukoziti olan hastalarda gelişen enfeksiyon önemli bir sorundur. Oral mukozanın bütünlüğünün bozulması, enfeksiyon gelişimi için uygun ortam oluşturmaktadır (16). Oral enfeksiyona müdahale edilmediğinde sistemik enfeksiyona ya da sepsiseye dönüşebilmektedir (86). Oral mukozada veya dişlerde/dişetlerinde var olan problemler kanser tedavisinden önce çözülmelidir (69, 87).

Oral mukozite bağlı gelişen semptomlar, tekrarlayan enfeksiyonlar, febril nötropeni, analjezi ve TPB gereksinimi, hastanede yatış süresinin uzamasına, ikincil komplikasyonlara ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır (16, 88). Sonuç olarak, hastaların günlük yaşam aktiviteleri bozulmakta ve yaşam kaliteleri düşmektedir (3, 89-93).

Oral mukozitin süresi genel sağkalımı etkilemektedir (83). Fanning ve arkadaşlarının otolog HHKN hastaları ile yaptıkları çalışmada, şiddetli OM'nin genel sağkalımı önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (94). Elting ve arkadaşları da miyelosupresif KT alan hastalar ile yaptıkları çalışmada, hastaların %13'ünün öldüğünü ve ölüm nedeni olarak da %40'ının enfeksiyonla ilişkili ve %21'inin kanama ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (16).

2.2.6. Oral Mukozit ile Yüksek Doz Kemoterapi İlişkisi

Hematolojik kanserlerin tedavisinde uygulanan YDKT, miyeloablatif veya miyeloablatif olmayan kemoterapötik ajanlardan oluşmaktadır (47). Bu hastalarda gelişen miyelosupresyon OM'nin önemli bir nedenidir (95).

Yüksek doz KT alan hastalarda OM insidansının arttığı ve OM'ye bağlı gelişen semptomların daha şiddetli yaşandığı bildirilmektedir (5, 11, 96, 97). Martinez ve arkadaşlarının akut lösemi ve NHL hastaları ile yaptıkları çalışmada, indüksiyon KT'si alan akut lösemi hastalarının %90'ında OM geliştiği bulunmuştur (93). Blijlevens ve arkadaşlarının otolog kök hücre transplantasyonu öncesi YDKT alan MM veya NHL hastalarında şiddetli OM'nin insidansını, süresini ve belirleyici faktörleri değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, MM hastalarının %46'sında ve NHL'li hastaların %42'sinde şiddetli OM geliştiği tespit edilmiştir (11). Kashiwazaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, konvansiyonel kök hücre nakli olan hastalar ile allojenik HKHN için azaltılmış yoğunluklu rejimler alan hastalar arasında şiddetli OM insidansı yönünden anlamlı bir fark olmadığı, ancak HKHN için azaltılmış yoğunluklu rejimler alan hastalarda, nötropeni süresinin şiddetli OM ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve OM'ye bağlı ağrıyı kontrol etmek için opioid analjeziklerin kullanımının daha az olduğu belirlenmiştir (98).

2.2.7. Oral Mukozitin Değerlendirilmesi

Oral mukoza, epitel, lamina propria ve submukoza olmak üzere üç katmandan oluşmaktadır. Epitel kendi kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir (99, 100). Epitelin en derininde yer alan kök hücreler, yüzey epitelinin çeşitli hücrelerini oluşturmak için çoğalmakta ve farklılaşmaktadır. Bu hücre sel yenilenme sayesinde oral mukoza bütünlüğü korunmakla birlikte hem ekzojen hem de endojen mikroorganizmalara karşı etkili bir bariyer oluşmaktadır (101).

Oral mukozitin klinik değerlendirmesinde birçok ölçek kullanılmaktadır. Bu ölçeklerden Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün geliştirmiş olduğu Oral Toksisite Skalası sıklıkla tercih edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası (DSÖOTS), OM'yi anatomik, semptomatik ve fonksiyonel yönlerden evre 0 ve 4 arasında derecelendirmektedir. Evre 0; oral mukozitin yokluğunu, evre 4 ise; oral beslenmenin mümkün olmadığını ve hastanın TPB'ye ihtiyacı olduğunu göstermektedir (102). Oral mukoziti değerlendirme ölçekleri Tablo 3'te yer almaktadır (103, 104).

Tablo 3. Oral mukoziti değerlendirme ölçekleri

Derece						
	0	1	2	3	4	5
WHO*	Normal	Hassasiyet±eritem	Eritem ve ülserler Katı gıdalar tüketilebilir	Ülserler, yaygın eritem, Katı gıdalar tüketilemez	Mukozitin yaygınlığı nedeniyle oral yoldan beslenme mümkün değildir	-
OAG**						
Ses	-	Normal	Normale göre daha boğuk ya da çatlak	Konuşma sırasında zorlanma	-	-
Yutkunma	-	Normal	Yutkunurken hafif ağrı	Yutkunma yeteneği kaybolmuş	-	-
Dudaklar	-	Nemli, pürüzsüz ve pembe	Kurumuş ya da çatlamış	Dudaklarda yara ya da kanama mevcut	-	-
Dil	-	Pembe ve nemli, papilla mevcut	Kızarıklık veya kızarıklık olmaksızın dilin üzerinde kirli sarı bir tabaka oluşmuş	Çatlamış	-	-
Tükürük	-	Sulu	Koyu veya yapışkan	Yok	-	-
Oral mukoza	-	Pembe ve nemli	Eritemli veya beyaz bir tabaka ile kaplı, ağızda yara yok	Ağızda yara±kanama	-	-
Diş etleri	-	Pembe ve normal	Ödemli±kızarıklık	Kanama mevcut (kendiliğinden ya da basınç uygulaması ile)	-	-
Dişler/protez	-	Temiz, ölü doku yok	-	Diş ve dişeti arasındaki sınırda veya protezin yerleştiği bölgede plak ya da ölü doku var	-	-
Total Oral Mukoza Puanı (OMP)	8-14 - O219 Oral müköz membranda bozulma riski 14-24 - T045 Oral müköz membranda bozulma					
NCI-CTCAE***	Normal	Aseptomatik veya hafif semptomlar; müdahale endike değil	Oral alımı engellemeyen orta derecede ağrı veya ülser; diyetle değişiklik	Şiddetli acı; oral alımı engelleme	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekli	Ölüm
RTOG****	Normal	Eritem	1.5 cm'den küçük birbiri ile birleşik olmayan yamalı lezyon	1.5 cm'den küçük birbiri ile birleşik yamalı lezyon	Kanamalı veya kanamasız derin ülserler	-
WCCNR*****						
Lezyon	Yok	1-4	>4	Ağız yüzeyinin >%50 lezyonlarda birleşme	-	-
Renk	Pembe	Hafif düzeyde kırmızı	Orta düzeyde kırmızı	İleri düzeyde kırmızı	-	-
Kanama	Yok	-	Yemek yerken veya ağız bakımı sırasında	Kendiliğinden	-	-

*WHO: Word Health Organization

**OAG: Oral Assesment Guide

***NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

****RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

*****WCCNR: Western Consortium for Cancer Nursing Research

2.2.8. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi

Oral mukozit, kanser tedavisinin doz sınırlayıcı ciddi bir komplikasyondur. Oral mukozitin morbiditesi esas olarak oral mukozadaki enflamasyon ve ülserasyonla ilişkili ağrıya bağlıdır. Oral mukozit ağrısı, beslenmeyi, oral yoldan ilaç kullanımını ve ağız bakım uygulamalarının sürdürülmesini kısıtlayarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu nedenle mukozitle ilişkili ağrıyı hafifletebilecek ajanların kullanımı yaygınlaşmaktadır (105).

Literatürde OM'nin önlenmesi ve tedavisinde temel ağız bakımının önemi vurgulanmaktadır (106). Temel ağız bakımı; ağız sağlığını korumak, ağız boşluğundan kaynaklanan lokal ve sistemik enflamasyon ve enfeksiyon riskini azaltmak için kanser tedavisi süresince hastanın rutin bakımının bir parçası olarak yapılması gereken ağız bakım uygulamalarıdır. Temel ağız bakımının amaçları; oral mukoza ve periodontium enfeksiyonlarını ve sistemik enfeksiyonları önlemek, ağızdaki rahatsızlığı ve ağrıyı azaltmak, oral beslenmeyi/sıvı alımını ve konuşma kabiliyetini desteklemek, KT, RT ve daha yeni hedeflenen tedavilerin olumsuz etkilerini azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmektir (86).

Oral mukozitin önlenmesi ve/veya tedavisinde aşağıdaki uygulamalar kullanılmaktadır:

2.2.8.1. Farmakolojik Tedaviler

Sodyum Bikarbonat: Tükürük pH'ını arttıran maliyeti düşük, tadı hafif ve yan etkisi olmayan bir üründür (107). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği Mukozit Çalışma Grubu/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği tarafından OM'nin önlenmesi ve/veya tedavisi için temel ağız bakımı müdahalelerinin kullanımına yönelik klinik uygulama kılavuzlarını güncellemek amacıyla yapılan sistematik incelemede, kanser tedavisi gören hastalarda OM'nin önlenmesi veya tedavisinde salin veya sodyum bikarbonat durulamalarının kullanımına ilişkin hiçbir kılavuzun sınırlı veri olması nedeniyle mümkün olmadığı bildirilmektedir (kanıt düzeyi III). Hem salin hem de sodyum bikarbonat için mevcut sınırlı verilere rağmen, panel bu durulamaların oral temizliği sürdürmek ve hasta konforunu iyileştirmek için yardımcı olabilecek oral klirensi artıran atıl yumuşak durulamalar olduğunu kabul etmektedir (108).

Benzidamin Hidroklorür: Steroid olmayan bir ilaçtır. Tümör nekroz faktörü alfa, IL-1 β ve prostaglandin gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltarak antioksidan ve antiinflamatuvar etki sağlamaktadır (109). Literatürde, KT'li veya KT'siz baş-boyun bölgesinden RT alan hastalarda benzidamin hidroklorürün OM'nin insidansını, şiddetini, süresini ve OM'ye bağlı ağrıyı azalttığı bildirilmektedir (110-113). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde de, KT'nin eşlik etmediği orta doz RT (<50 Gy) alan (kanıt düzeyi I) ve KRT alan (kanıt düzeyi II) baş-boyun kanseri hastalarında OM'yi önlemek için benzidamin gargara kullanılması önerilmektedir (114, 115).

Klorheksidin: Antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkileri bulunan geniş spektrumlu topikal bir antiseptiktir. Gram pozitif ve gram negatif bakterileri çok kısa sürede etkisiz hale getirerek fırsatçı enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Diş plağı birikimini ve orta ila şiddetli diş eti iltihabını önlemede kullanılmaktadır (116, 117). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) de, dişeti iltihabında yardımcı tedavi endikasyonu için klorheksidini onaylamıştır (118). Literatürde OM'nin şiddetini azaltmada/önlemede önemli bir etkisinin olmadığı, tat değişiklikleri, dilde ve dişlerde lekelenme gibi yan etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (118-121). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde de, baş ve boyun RT'si uygulanan hastalarda OM'yi önlemede klorheksidin kullanılmaması önerilmektedir (kanıt düzeyi III). Aynı rehberde, çelişkili veya sınırlı veriler nedeniyle diğer tüm kanser popülasyonlarında OM'nin önlenmesi için klorheksidin kullanımına ilişkin herhangi bir klavuz önerilmemektedir (kanıt düzeyi III) (108).

Pilokarpin: Gözyaşı, terleme, tükürük, mide ve pankreas bezlerinin salgısını uyaran parasempatometik bir alkaloiddir (122-124). Kemoterapi alan hastalarda OM'nin önlenmesinde oral pilokarpinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, sonuçlar birbirinden farklılık göstermektedir (125, 126). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde, baş ve boyun kanseri için RT alan (kanıt düzeyi III) ya da HKHN için TBI ile ya da tüm TBI olmaksızın YDKT alan hastalarda (kanıt düzeyi II) OM'yi önlemek için oral yoldan sistemik pilokarpin kullanılmaması önerilmektedir (114).

Povidon İyodin: Gram pozitif ve negatif bakterilere, mantarlara ve protozoalara karşı güçlü etkisi bulunmaktadır (127). Madan ve arkadaşlarının baş ve boyun bölgesinden RT alan

hastalar ile yaptıkları çalışmada, OM'nin önlenmesinde povidon iyodin kullanan hastalarda mukozit derecelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (119).

Sukralfat: Kullanımı kolay, güvenli, ucuz ve etkili bir tedavi yöntemidir. Gastrointestinal sistem ülserlerinin yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Mukozal bütünlüğün ve mukozal mikrosirkülasyonun korunmasına katkıda bulunabilecek nitrik oksit ve prostaglandin sistemlerini aktive etmektedir. Literatürde, oral ülserleri iyileştirme ve analjezik özelliği bildirilmektedir (128). Ala ve arkadaşlarının 5-FU kaynaklı OM'nin önlenmesinde sukralfatın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, OM sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu saptanmıştır (129). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde ise, kanser için KT alan hastalarda (kanıt düzeyi I) ya da baş-boyun kanseri için bir arada bulunan KRT ya da radyasyon tedavisi alan hastalarda (kanıt düzeyi II) OM'yi önlemek için sukralfat gargara kullanılmaması önerilmektedir. Aynı rehberde, kanser için KT alan hastalarda (kanıt düzeyi I) ya da baş ve boyun kanseri için RT uygulanan hastalarda (kanıt düzeyi II) OM'yi tedavi etmek için sukralfat gargara kullanılmaması önerilmektedir (114). Son güncelleme ile rehberde, sukralfatın kombine topikal ve sistemik uygulamasına ilişkin açıklama eklenmiştir. Buna göre; RT ile tedavi edilen baş ve boyun kanseri hastalarında OM'ye bağlı ağrının önlenmesi (kanıt düzeyi II), RT alan baş ve boyun kanseri hastalarında OM'ye bağlı ağrının tedavisi (kanıt düzeyi II) ve KT alan solid kanserli hastalarda OM'ye bağlı ağrının tedavisi (kanıt düzeyi II) için kombine topikal ve sistemik sukralfat kullanılmaması önerilmektedir (115).

Palifermin: Çeşitli dokularda epitel hücrelerinin büyümesini uyaran rekombinant insan keratinosit büyüme faktörüdür (130). Palifermin, miyeloablatif tedavi alan ve ardından HKHN yapılan hematolojik maligniteleri olan hastalarda şiddetli OM insidansını ve süresini azaltmak için 2004 yılında FDA tarafından onaylanan ilk aktif ajandır (131). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde, hematolojik kanser nedeniyle YDKT ve TBI alan otolog HKHN hastalarında OM'nin önlenmesinde rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü-I (hazırlık tedavisinden önce üç gün ve nakilden sonraki üç gün boyunca günde 60ug/kg'lık dozda) kullanımı önerilmektedir (kanıt düzeyi II) (114).

Caphosol: Süper doymuş bir kalsiyum fosfat elektrolit çözeltisidir. Kemoterapi kaynaklı OM'de kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır (132). Waśko-Grabowska ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, YDKT alan ve otolog HKHN yapılan hastalarda Caphosol'un, OM'nin sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (133). Caphosol'un herhangi bir yan etkisi bulunmadığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (134).

Çinko Sülfat: Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan çinko sülfat DNA sentezi için önemli bir kofaktördür. Yara iyileşmesinde ve bağışıklık sistemini güçlendirmede etkilidir (135). Yapılan çalışmalarda, çinko sülfatın KT'ye bağlı OM insidansını ve şiddetini azalttığı belirtilmektedir (136-138).

Glutamin: İnsan kanında en bol bulunan serbest aminoasittir. Glutamin, enerji kaynağı olmasının yanında protein sentezi dahil vücuttaki birçok fonksiyon için gereklidir (139, 140). Yapılan çalışmalarda, glutaminin şiddetli mukoziti önlemede yararlı olabileceği ancak kanıtların yetersiz olduğu bildirilmektedir (141, 142). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberi, HKHN yapılan hastalarda OM'nin önlenmesi için glutaminin (parenteral) kullanımına karşı tavsiyede bulunmaktadır (kanıt düzeyi I). Aynı rehberde, KRT alan baş ve boyun kanseri hastalarında ise OM'nin önlenmesinde oral glutaminin kullanımı önerilmektedir (kanıt düzeyi II) (115).

2.2.8.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Kriyoterapi (Oral Soğutma): Kemoterapi sırasında oral kaviteye buz parçalarının yerleştirilmesi işlemidir. Özellikle bolus KT infüzyonu sırasında tercih edilmektedir. Kolay ve ucuz bir yöntemdir. Amaç, oral kavitede vazokonstriksiyon sağlayarak kan akımını azaltmak ve metabolik fonksiyonları en aza indirmektir (143). Yapılan çalışmalarda, oral kriyoterapinin OM insidansını ve şiddetini anlamlı derecede azalttığı, bununla birlikte IV narkotik tedavisine ve TPB'ye gereksinimin azaldığı gösterilmiştir (144). Kök hücre nakli için YDKT alan 78 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmanın beş yıllık takip çalışmasında, nakil döneminde kriyoterapi uygulanan hastalarda DSÖOTS'ye göre derece 2-4 ve 3-4 mukozit gelişen hasta sayısı önemli ölçüde daha az bulunmuştur (145). Jinekolojik kanserli KT alan hastalar ile yapılan çalışmada, oral kriyoterapinin normal salin gargaralar ile yapılan bakıma göre OM, ROT ve inflamatuvar sitokinleri azaltmada daha etkili olduğu tespit edilmiştir (146). Soliman'ın kombine KT (Fluorouracil ve Leucovorin) ile tedavi edilen hastalarda kriyoterapinin KT'nin neden olduğu OM ve OM ile ilişkili ağrının insidansı ve şiddeti üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığı randomize

kontrollü çalışmada, kriyoterapi grubundaki hastaların çoğunda, 7., 14. ve 21. günlerde OM saptanmadığı (Grade 0) ve kriyoterapi grubunda 1. ve 2. derecelerde OM insidansının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (147). Askarifar ve arkadaşlarının otolog kemik iliği nakli hastalarında lokal kriyoterapinin KT'nin neden olduğu OM yoğunluğu üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları tek kör, randomize klinik çalışmada, kriyoterapi grubunda kontrol grubuna göre 7. ve 14. günlerdeki OM şiddeti anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (148).

Düşük Doz Lazer Tedavisi: Yapılan çalışmalarda, düşük doz lazer tedavisi uygulanan hastalarda şiddetli OM ve ağrı insidansının daha düşük olduğu bildirilmektedir (149, 150). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde de, TBI verilen veya verilmeyen YDKT alan yetişkin HKHN hastalarında (kanıt düzeyi I), KT almaksızın baş ve boyun RT'si uygulanan yetişkin hastalarda (kanıt düzeyi II) ve baş ve boyun kanseri için KRT alan yetişkin hastalarda (kanıt düzeyi I) OM'nin önlenmesinde düşük seviyeli lazer tedavisi kullanılarak ağız içi fotobiyomodülasyon tedavisinin kullanımı önerilmektedir (151).

Bal: Antibakteriyel, antimikrobiyal ve analjezik özellikleri bulunmaktadır (152). Khanjani ve arkadaşlarının, KT alan AML hastalarında ballı gargaranın ve ağız bakımı protokolünün mukozit ve kilo kaybı üzerindeki etkinliğini değerlendirmek ve karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirdikleri tek kör klinik çalışmada, ballı gargaranın mukozitin şiddetini azaltmada ve kilo kaybını önlemede etkili olduğu saptanmıştır (153). Bir metasentez çalışmasında, balın RT/KT kaynaklı OM yönetiminde profilaktik etkisinin bulunduğu tespit edilmiştir (154). Yapılan sistematik analizde de, balın RT ve KT ile ilişkili OM'nin şiddetini azalttığı bulunmuştur (155). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin 2020 yılında güncellediği klinik uygulama rehberinde, RT veya KRT ile tedavi edilen baş-boyun kanseri hastalarında OM'nin önlenmesi için balın kullanımı (kombine topikal uygulama ve sistemik uygulama) önerilmektedir (kanıt düzeyi III) (156).

Hasta Eğitimi: Hastaların ağız bakımının önemini anlamalarına ve kanser tedavisi sırasında önerilen ağız bakımı uygulamalarını gerçekleştirmelerine yardımcı olmak için tasarlanmış eğitici girişimlerdir. Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği Mukozit Çalışma Grubu/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği tarafından OM'nin önlenmesi ve/veya tedavisi için temel ağız bakımı müdahalelerinin kullanımına yönelik klinik uygulama kılavuzlarını güncellemek amacıyla yapılan sistematik incelemede, hematolojik kanser hastalarında

HKHN veya KT sırasında OM'nin önlenmesi için hasta eğitiminin kullanımına ilişkin hiçbir klavuzun sınırlı ve tutarsız veriler nedeniyle mümkün olmadığı bildirilmektedir (kanıt düzeyi III). Ancak panelde, hastaların temel ağız bakımı stratejilerinin yararları hakkında eğitmenin uygun olduğu, çünkü kanser tedavisi sırasında hastanın kendi kendine yönetimini ve önerilen ağız bakımı protokolüne uyumunu iyileştirebileceği ileri sürülmektedir (108).

2.3. Propolis

Propolis, bal arıları tarafından yapılan doğal bir maddedir. İşçi arılar, bitkilerden topladıkları reçineleri salgıladıkları enzimler ile biyokimyasal değişikliğe uğratarak propolisi üretmektedir (24).

2.3.1. Propolisin Kimyasal Bileşimi

Propolisin kimyasal bileşimi, propolis alanındaki spesifik yerel bitki örtüsüne göre değişmektedir (27). Propolis genellikle, %50 reçine ve bitkisel balzamlar, %30 balmumu, %10 uçucu ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 çeşitli organik bileşiklerden oluşan, ham formunda rengi sarı ile koyu kahverengi arasında değişen, hoş aromatik bir reçinedir (157). Propolisin kimyasal bileşiminde, flavonoidler, izoflavonoidler, fenolik asitler, alifatik asitler, esterler, aromatik asitler, yağ asitleri, karbonhidratlar, aldehytler, amino asitler, ketonlar, kalkerler, dihidrokalkonlar, terpenoidler, vitaminler ve inorganik maddeler dahil olmak üzere 300'den fazla farklı bileşen yer almaktadır (27, 158).

2.3.2. Propolisin Biyolojik Özellikleri

Propolisin antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antikanserojenik etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler propolisin içeriğindeki aromatik bileşikler (kafeik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE)), flavonoidler ve artepilin C gibi bileşenlerden kaynaklanmaktadır (157, 159-166). Yapılan çalışmalarda propolisin, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus agalactiae* gibi bakteriler ve *Aspergillus niger*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata* gibi mantar türleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (167-169).

Propolis, hücrelere virüs girişini inhibe ederek, hücrelerde Ribo Nükleik Asit (RNA) salınmadan önce veya sonra RNA'nın hasar görmesine neden olan viral replikasyonu bozmaktadır (170).

Propolisin immünomodülatör, antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri doku onarımı ve yara iyileşmesi üzerine terapötik etkiler göstermektedir (171). Propolis, inflamatuvar yaralanmalarda serbest radikallerin miktarını azaltmakta, kollajen ve bileşenlerinin oluşumunu arttırmaktadır (172).

2.3.3. Propolisin Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisinde Kullanımı

Propolisin antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin OM üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (88). Ancak propolisin OM üzerindeki etkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Baş-boyun kanseri olan hastalar ile yapılan bir pilot çalışmada, propolisin su bazlı ekstraktının, RT'nin indüklediği mukozitin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (28). Akhavan-Karbassi ve arkadaşlarının KT'ye bağlı OM'nin azaltılmasında propolisin ağız gargarası olarak etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, propolis grubundaki hastalarda plasebo grubuna göre OM, yara ve eritemde anlamlı bir azalma bulunduğu ve propolis grubundaki hastaların yarısından daha fazlasının tedavinin 7. gününde tamamen iyileştiği saptanmıştır (173). Piredda ve arkadaşlarının altı ay boyunca propolis ile bikarbonatın birlikte OM'yi önlemede etkisini değerlendirdikleri çalışmada, adjuvan KT alan meme kanseri olan hastalarda propolis artı bikarbonatın OM'nin önlenmesinde güvenli, etkili ve iyi tolere edilebilir bir ürün olduğu tespit edilmiştir (29). Steinmann ve arkadaşlarının bütüncül onkoloji uzmanları tarafından hemşirelik prosedürleriyle ilgili deneyimleri özetlemek ve mukoziti önleyebilecek veya iyileştirebilecek hemşirelik müdahaleleri için öneriler oluşturmak amacıyla yaptıkları çalışmada, mevcut kanıtların kanser tedavisi sırasında 2. ve 3. derece mukozit için propolis kullanımını desteklediği belirtilmektedir (174).

2.4. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisinde Hemşirelik Bakımı

Kanser tedavisine bağlı gelişen OM'nin önlenmesi ve/veya yönetiminde hemşirelik bakımı şunları içermelidir (175, 176):

- Hastaya bakım vermeden önce el hijyenini sağlamalı ve uygun kişisel koruyucu ekipmanları giymelidir,
- Hastayı klinik protokolüne göre tanımlamalıdır,
- Hasta odasının kapısını kapatarak ve/veya hasta yatağını çevreleyen perdeyi çekerek hastanın mahremiyetini sağlamalıdır,

- Hastaya ve aile üyelerine kendini tanıtmalı, klinik rolünü açıklamalı, hastayı/aileyi kanser tedavisinin bir yan etkisi olarak mukozitin önlenmesi ve/veya yönetimi ile ilgili bilgi eksiklikleri ve kaygı açısından değerlendirmelidir,
- Hastanın/ailenin iletişimle ilgili özel hususlara ihtiyaç duyup duymadığını belirlemelidir (örneğin, okuma yazma bilmeme, dil engelleri veya sağırılık); varsa, bu ihtiyaçları karşılamak için düzenlemeler yapmalıdır,
- Mukozit yönetiminde sağlanacak bakımı açıklamalı, soruları cevaplamalı, gerektiğinde ek bilgi ve duygusal destek sağlamalıdır,
- Kurum tarafından onaylanmış bir ağrı değerlendirme ölçeği kullanarak hastanın ağrı seviyesi dahil olmak üzere genel sağlık durumunu değerlendirmelidir,
- Hastaya OM'nin başlangıcı, şiddeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi dahil olmak üzere mukozit semptomlarını sormalıdır,
- Ağrıyı hafifleten ve kötüleştiren faktörleri araştırmalıdır,
- Mukozit için risk faktörlerini değerlendirmelidir (örneğin tedaviden önce ağız boşluğunun durumu),
- Hastaya günlük ağız hijyeni rutinini ve takma/protez dişlerin varlığını sormalıdır,
- Bir ışık kaynağı ve abeslang kullanarak ağız boşluğunu kızarıklık, ödem, ülserasyon, beyaz lekeler ve kanama açısından değerlendirmelidir;
- Dil, dudaklar, ağız kenarları, damak, mukoza zarları ve diş etleri dahil olmak üzere ağız boşluğunun tüm alanlarını, mukozanın bütünlüğündeki değişiklikler ve enfeksiyon belirtileri açısından incelemeli ve değerlendirmelidir,
- Mevcutsa, hastanın ağızındaki tüm yüzeyleri görebilmek için takma dişleri çıkarmalıdır,
- Bir gazlı bez yardımıyla dilin altındaki ağız yüzeyini görmek için dili yavaş bir şekilde bir yandan diğer yana hareket ettirmelidir,
- Hastanın gastrointestinal sistemini ve hidrasyon durumunu değerlendirmelidir,
- Mukoziti yönetmek için aşağıdaki stratejileri uygulamalıdır:
 - Hidrasyonu koruma;
 - Aldığı ve çıkardığı sıvıları izlemelidir,
 - Günde 8 bardak veya daha fazla sıvı içmeye teşvik etmelidir,
 - Hekim istemine göre intravenöz sıvıyı başlatmalı/sürdüremelidir,
 - Beslenme desteği sağlama;
 - Hastayı tartmalı ve günlük kilo takibi için bir rutin oluşturmalıdır,

- Yumuşak, hafif yiyeceklerden oluşan bir diyet sağlamalı ve bunu teşvik etmelidir,
- Hekim isteminde varsa tüple besleme yönetilmelidir,
- Ağrının giderilmesi;
- Hekim isteminde belirtildiği gibi topikal ve/veya sistemik analjezikleri uygulamalıdır,
- Tedaviyi yapan klinisyen tarafından istendiği şekilde laboratuvar testleri için kan ve oral kültürleri toplamalı/düzenlemeli ve sonuçları (örneğin lökosit, trombosit, kültür bulguları) gözden geçirmelidir,
- Yaşamsal belirtilerdeki anormallikleri, laboratuvar değerlerini ve hasta durumundaki tüm değişiklikleri tedavi eden klinisyene bildirmelidir,
- Kullanılmış işlem malzemelerini ve kişisel koruyucu ekipmanı atmalı ve el hijyenini uygulamalıdır,
- Aşağıdaki konularda hasta/aile eğitimi sağlamalıdır:
 - Mukozit yönetimi, beklenen sonuçlar ve olası komplikasyonlar
 - Ağız bakımı
 - Diyet önerileri
- Hastanın bakım planını uygun şekilde güncellemeli ve aşağıdaki bilgiler de dahil olmak üzere hastanın tıbbi kaydındaki mukoziti yönetmeye yönelik uygulama stratejilerini belgelemelidir:
 - Saat ve tarih müdahaleleri
 - Gerçekleştirilen belirli stratejiler
 - Hasta değerlendirme bilgileri, örneğin; ağrı düzeyi, oral mukozanın durumu, gastrointestinal işleyiş ve hidrasyon ile ilgili durum
 - Verilen hemşirelik bakımına hastanın toleransı
 - Herhangi bir beklenmedik hasta olayı veya sonucu, gerçekleştirilen müdahaleler ve tedavi eden klinisyenin bilgilendirilip bilgilendirilmediği
 - Tüm hasta/aile eğitimi sürdürülmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma, prospektif randomize kontrollü deneysel tipte yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

Yüksek doz KT alan hastalarda OM'nin önlenmesinde propolisin etkinliğinin saptanması amacıyla yapılan çalışmanın hipotezleri aşağıda sunulmuştur:

H₀: Yüksek doz KT alan hastalarda OM'nin önlenmesinde ağız bakım ürünü olarak sulu propolis ekstraktı etkili değildir

H₁: Yüksek doz KT alan hastalarda OM'nin önlenmesinde ağız bakım ürünü olarak sulu propolis ekstraktı etkilidir.

H₀: Yüksek doz KT alan hastalarda OM'ye bağlı gelişen gastrointestinal semptomların önlenmesinde ağız bakım ürünü olarak sulu propolis ekstraktı etkili değildir

H₁: Yüksek doz KT alan hastalarda OM'ye bağlı gelişen gastrointestinal semptomların önlenmesinde ağız bakım ürünü olarak sulu propolis ekstraktı etkilidir.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Trabzon KTÜ Uygulama ve Araştırma Merkezi (Farabi Hastanesi) Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 15 Mayıs 2019-22 Eylül 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Hematoloji kliniğinde toplam 9 hemşire, 1 hemşire yardımcısı, 8 uzman hekim, 3 asistan hekim ve 4 personel görev yapmaktadır. Klinikteki toplam yatak sayısı 17'dir. Kemik iliği nakil ünitesinde de toplam 7 hemşire, 3 uzman hekim, 1 asistan hekim ve 4 personel görev yapmaktadır. Klinikteki toplam yatak sayısı 7'dir.

3.4. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, KTÜ Uygulama ve Araştırma Merkezi (Farabi Hastanesi) Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde YDKT alan hastalar oluşturmuştur. Örneklem alınacak bireylerin seçiminde güç analizi yapılmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda %76 olan (19) OM insidansının %33'e (177) düşürülmesi hedeflenerek, Open-Epi programında (178) %95 güven aralığı, %90 güçle örneklem sayısı 31 kişi propolis ve 31 kişi kontrol grubunda olmak üzere 62 kişi olarak hesaplanmıştır. Ancak hastaların çalışmadan ayrılmak istemeleri göz önüne alınarak her bir gruba 1 hasta

eklenerek propolis grubunda 32 ve kontrol grubunda da 32 hasta olmak üzere toplamda 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

- 18 yaş ve üzeri olma,
- Sözel iletişim kurabilme,
- Tanılanmış psikiyatrik hastalığı olmama,
- Yatarak YDKT alma (lösemi, lenfoma ve MDS tanılı),
- HKHN hastası olma,
- Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası (102) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE)'ne (103) göre OM skoru sıfır olma,
- Karnofsky Performans Skalası (KPS) (179) puanı 80 ve üzerinde olma,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olma.

3.5. Veri Toplama Araçları

Veriler, "Tanıtıcı Özellikler Formu" (Ek 2), "KPS" (Ek 3), "Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik (CIRS-G)" (Ek 4), "Hasta Takip Formu" (Ek 5), "DSÖOTS" (Ek 6) ve "NCI-CTCAE" (Ek 7) kullanılarak toplanmıştır.

3.5.1. Tanıtıcı Özellikler Formu

Literatür bilgileri doğrultusunda (29, 88, 93, 180, 181) araştırmacı tarafından geliştirilen tanıtıcı özellikler formu; kişisel özellikler, hastalığa ve tedaviye ilişkin özellikler ve ağız sağlığına ilişkin özellikler olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde hastaların kişisel özelliklerini (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, boy ve kilo) belirlemeye yönelik yedi soru; ikinci bölümde hastalığa ve tedaviye ilişkin özelliklerini (tanı, tanı yılı, kanser tedavisi öyküsü, HKHN olma durumu, nakil şekli ve tedavi protokolü) belirlemeye yönelik altı soru; üçüncü bölümde ağız sağlığına ilişkin özelliklerini (günlük sıvı tüketimi, diş muayenesi yaptırma durumu, diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu, diş fırçalama durumu, protez diş kullanma durumu, OM öyküsü, sigara kullanma durumu ve alkol kullanma durumu) belirlemeye yönelik sekiz soru olmak üzere toplam 21 soru bulunmaktadır.

3.5.2. Karnofsky Performans Skalası (KPS)

Karnofsky Performans Skalası, 1949 yılında Dr. David A. Karnofsky ve Dr. Joseph H. Bruchenal tarafından tanımlanmıştır. Bu skala, kanser hastalarının performans durumlarını değerlendirmede dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (182). Ölçekte hastanın fonksiyonel durumunu değerlendiren her seviyede on puan azalan %100'den %0'a kadar değişen 11 madde bulunmaktadır. Yüzde 100 tam iyiliği ve %0 ölümü göstermektedir. Değerlendirme sonuçlarına göre hastalar üç gruba ayrılmaktadır; A Grubu (%100-%80) bağımsız olarak günlük aktiviteleri gerçekleştirebilmeyi, B Grubu (%70-%50) günlük aktiviteleri yardımla yapabilmeyi, C Grubu (%40 ve altı) sürekli yardıma ihtiyaç duymayı ve kademeli olarak ölüme yaklaştığını göstermektedir (183). Karnofsky Performans Skalası'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Çeltekin ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır. Çalışmada skalanın Cronbach alfa katsayısı 0.72 olarak bulunmuştur (179).

3.5.3. Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik (CIRS-G)

Bu ölçek, Linn ve arkadaşları tarafından 1968 yılında fiziksel bozukluğu değerlendirmek için geliştirilmiştir (184). Miller ve arkadaşları 1992 yılında geriatrik hastayı daha iyi yansıtmak için CIRS'i değiştirerek bir puanlama kılavuzu geliştirmiş ve ölçeği CIRS-G olarak yeniden adlandırmıştır (185). Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik kılavuzu daha sonra tanı kriterlerindeki değişikliklere ve yaygın hastalıkların tedavisine göre güncellenmiştir. Tıbbi sorunların kolay ama kapsamlı olarak incelenmesi ve morbiditenin değerlendirilmesi amaçlı yapılan test 14 adet anatomik organ sistemini (kalp, vasküler, hematopoetik sistem, solunum sistemi, göz, kulak burun boğaz ve larenks, üst ve alt gastrointestinal sistem, cilt, karaciğer, böbrek, genitoüriner sistem, kas iskelet sistemi, nöroloji, endokrinoloji/metabolizma ve meme, psikiyatrik hastalıklar) içermektedir. Her bir organ sistemi komorbiditesi 1'den (hafif komorbidite) 4'e (şiddetli komorbidite) kadar derecelendirilmektedir. Testin toplam puanı 0-56 arasında değişmektedir. Testi yapacak kişilerin hemşire ya da hekim olması gerekmektedir (186). Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik genç ve yaşlı hastalarda kullanımı geçerli bir araçtır (187, 188).

3.5.4. Hasta Takip Formu

Literatür bilgileri doğrultusunda (29, 189) araştırmacı tarafından geliştirilen bu formda hastanede yatış günü sayısı, TPN ile beslenme, kilo, parenteral antibiyotik kullanımı,

parenteral opioid analjezik kullanımı, nötrofil, lökosit ve trombosit değerleri ve Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) gelişme durumu yer almaktadır.

3.5.5. Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası (DSÖOTS)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1979 yılında geliştirilmiştir (102). Subjektif (hastanın ağrısı tanımlaması), objektif (eritem ve ülserasyon olması) ve fonksiyonel (oral yoldan beslenme durumu) kategorilere dayanan OM'nin değerlendirilmesinde kullanılan skora sistemidir. Semptomlar aşağıdaki gibi derecelendirilir:

Derece 0; mukozit yok

Derece 1; ağrı/eritem

Derece 2; eritem, ülserler; hastalar katı gıdaları tüketebilir

Derece 3; ülserler, hastalar yalnızca yumuşak gıda tüketebilir

Derece 4; beslenme mümkün değil.

3.5.6. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE)

Kemoterapi uygulama ve dozajının yönetiminde ve tedaviyle ilgili toksisite tanımında standardizasyon ve tutarlılık sağlamak için klinik araştırmalarda kullanılan bir skora sistemidir. Bu kriterlere göre her bir semptomun şiddeti 1'den 5'e kadar derecelendirilmiştir. Bu çalışmada, NCI toksisite kriterlerinin 27 Kasım 2017 yılında basılan 5. versiyonu kullanılmıştır. Bu kriterlerden ağız kuruluğu, bulantı, dış etlerinde hassasiyet/ağrı, OM, oral mukozada ağrı, disfaji, özefajit, diyare ve kilo kaybı değerlendirilmiştir (103).

3.6. Veri Toplama Yöntemi

Çalışma verileri randomize edilerek toplanmıştır. Randomizasyon için kura çekme yöntemi kullanılmıştır. Kura için kağıtlara 1'den 64'e kadar sayılar yazılmıştır. Kliniğe yatışı yapılan ve araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan her hasta için klinik hemşiresine kura çektirilmiştir. Tek sayılar propolis grubuna, çift sayılar kontrol grubuna atanmıştır.

İlk görüşmede, hastalara araştırmanın amacı hakkında bilgi verilmiş ve ağız içi muayenesi yapılmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden ve OM skoru 0 olan hastalar propolis ve kontrol gruplarında yer almıştır.

3.6.1. Propolis Grubu

Propolis grubundaki hastalara tedavinin başlangıcından itibaren 21 gün ya da taburcu oluncaya kadar (min.=16, max.=21 gün) OM profilaksisi için klinik protokolünde yer alan günlük ağız bakım ürünlerine (tanflex 3x1 (yemeklerden sonra) ve sodyum bikarbonat 1x1 (sabah kahvaltısından sonra ¼ su bardağına 1 ampul gargara) ek olarak araştırmacı tarafından verilen sulu propolis ekstraktı uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalara, sulu propolis ekstraktını uygulamadan önce propolisin özellikleri, yararları ve sulu propolis ekstraktını nasıl kullanacakları ile ilgili bilgilendirme yapılmıştır. Hastalardan sulu propolis ekstraktını ışıktan korumaları, buzdolabında saklamaları ve klinikte yattıkları sürece her gün yemeklerden sonra günde 4 kez (sabah (08:00-10:00 saatleri arasında), öğle (12:30-13:30 saatleri arasında), akşam (18:00-19:00 saatleri arasında) ve gece yatmadan önce (22:00-00:00 saatleri arasında)) ve her seferinde 5 ml. gargara şeklinde uygulamaları istenmiştir. Hastalara propolis solüsyonunu ağızlarında bir dakika süresince bekletmeleri, ağız içindeki tüm yapılara temas ettirmeleri ve tükürdükten sonra bir saat boyunca oral yoldan hiçbir şey yiyip içmemeleri talimatı verilmiştir. Araştırmacı, hastalar uygulamayı doğru yapana kadar özellikle ilk birkaç uygulamalarında yanlarında bulunmuştur.

Tanıtıcı özellikler formu, KPS ve CIRS-G'deki bilgiler KT'nin 0. gününde toplanmıştır. Tanıtıcı özellikler formundaki sorulardan kişisel özellikler ve ağız sağlığına ilişkin özellikler hasta odasında yüz yüze görüşmeyle, hastalığa ve tedaviye ilişkin özellikler ise hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hasta takip formundaki bilgiler günlük olarak hastanın kendisinden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Gastrointestinal semptomlar, KT'nin 1. gününden 21. gününe kadar (ya da taburcu oluncaya kadar) günlük olarak hastalara sorulmuş ve ağız içi muayenesi yapılmıştır. Kilo kaybını değerlendirmek için hastalar tartılmıştır. Değerlendirme sonuçları NCI-CTCAE ölçeğine kaydedilmiştir. Oral mukoziti değerlendirmek amacıyla hastalara KT öncesi ve KT'nin 1. gününden 21. gününe kadar (ya da taburcu oluncaya kadar) her gün sabah 08:00-10:00 saatleri arasında ağız içi muayenesi yapılmıştır. Muayene basamakları şu şekildedir:

- Hastaya ağız içi muayenesinin yapılacağı açıklanmıştır,
- Işık kaynağı kullanılarak hastanın ağız içi (dudakların iç kısımları, dilin tüm yüzeyleri, ağız ve yanak mukozası) muayene edilmiştir;
- Mukoza: Hastaya yavaşça ve nazikçe ağzını açması söylenmiş, alt dudağı çekilerek dişlerden uzaklaştırılmıştır. Aynı işlem üst dudak için de uygulanmıştır. Mukoza renk,

hidrasyon, yapı ve lezyonlar yönünden gözlenmiştir. Bazı lezyonlar hassasiyet, büyüklük ve yoğunluğu belirlemek için eldivenle palpe edilmiştir,

- Dil, Yumuşak Damak ve Ağız Tabanı: Dilin üst yüzeyi değerlendirilirken, hastaya ağzını gevşek tutması ve dilini yarısına kadar dışarı çıkarması istenmiştir. Dilin rengi, dokusu, dil üzerinde tabaka, lezyon olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dilin alt yüzeyini ve ağız tabanını değerlendirmek için hastaya dilini kaldırarak üst damağına yerleştirmesi söylenmiştir. Bölge; renk değişikliği, şişme ve lezyon varlığı yönünden değerlendirilmiştir. Yumuşak damağı değerlendirmek için, hastalardan dillerini tekrar eski pozisyonlarına getirmeleri istenmiştir. Maruz kalan bölgeler renk değişikliği, şişlik ve lezyonlar yönünden değerlendirilmiştir,
- Oral mukozadaki değişimi ve/veya OM varlığını belgelemek için haftada bir kez oral mukozanın fotoğrafları çekilmiştir (Resim 1a, Resim 1b),
- Sonuçlar "DSÖOTS" ve "NCI-CTCAE" ölçeklerine kaydedilmiştir.



Resim 1. Oral mukozit. **(a)** Sert damakta derece 2 OM. **(b)** Lateral dilde derece 2 OM

3.6.1.1. Propolis

Propolis, işçi arıların bitkilerden topladıkları reçineleri salgıladıkları enzimlerle biyokimyasal değişikliğe uğratarak oluşturdukları ham formunda rengi sarı ile koyu kahverengi arasında değişen, hoş aromatik bir reçinedir (157) (Resim 2). Propolisin kimyasal özellikleri, bitki kaynaklarının coğrafi çeşitliliğine ve arı türlerine göre değişmektedir. Kimyasal bileşenleri çok karmaşıktır ve 300'den fazla farklı bileşen tespit edilmiştir. Genel olarak propolis polifenol, fenolik aldehytler ve ketonları içermektedir. Propolisin %80'i balmumu ve bitki reçineleri, %10'u uçucu ve aromatik yağlar, %5'i polen ve %5'i çeşitli organik bileşiklerden oluşmaktadır. Propolisin hücrel ve humoral bağışıklık sistemlerini

uyarma, anestezi ve analjezi sağlama, antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiülser gibi etkileri bulunmaktadır (24-27). Kanser tedavisi alan hastalarda OM üzerinde etkili ve güvenli bir ürün olduğu gösterilmiştir (28, 29).



Resim 2. Ham propolis

3.6.1.2. Sulu Propolis Ekstraktının Hazırlanması

Türkiye'nin farklı yörelerinden elde edilen propolis örnekleri toz şekline dönüştürülüp karıştırılmıştır. 100 ml saf suda 50 gram toz propolis çözölmüştür. İyice vortekslelendikten sonra sıcakta devamlı çalkalanarak en az 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda çalkalayıcı inkübatörden çıkarılan ekstrakt, süzgeç kağıdından süzölmüştür ve ardından 0,22 µm'lik steril filtrelerden geçirilerek deneyde kullanıma hazır hale getirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan 50 mg/ml'lik konsantrasyondaki stok propolis ekstraktından seyreltme ile farklı konsantrasyonlarda çalışma çözeltileri hazırlanmıştır.

Sulu propolis ekstraktı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında Prof. Dr. Orhan Değer tarafından ham propolisten hazırlanmıştır.



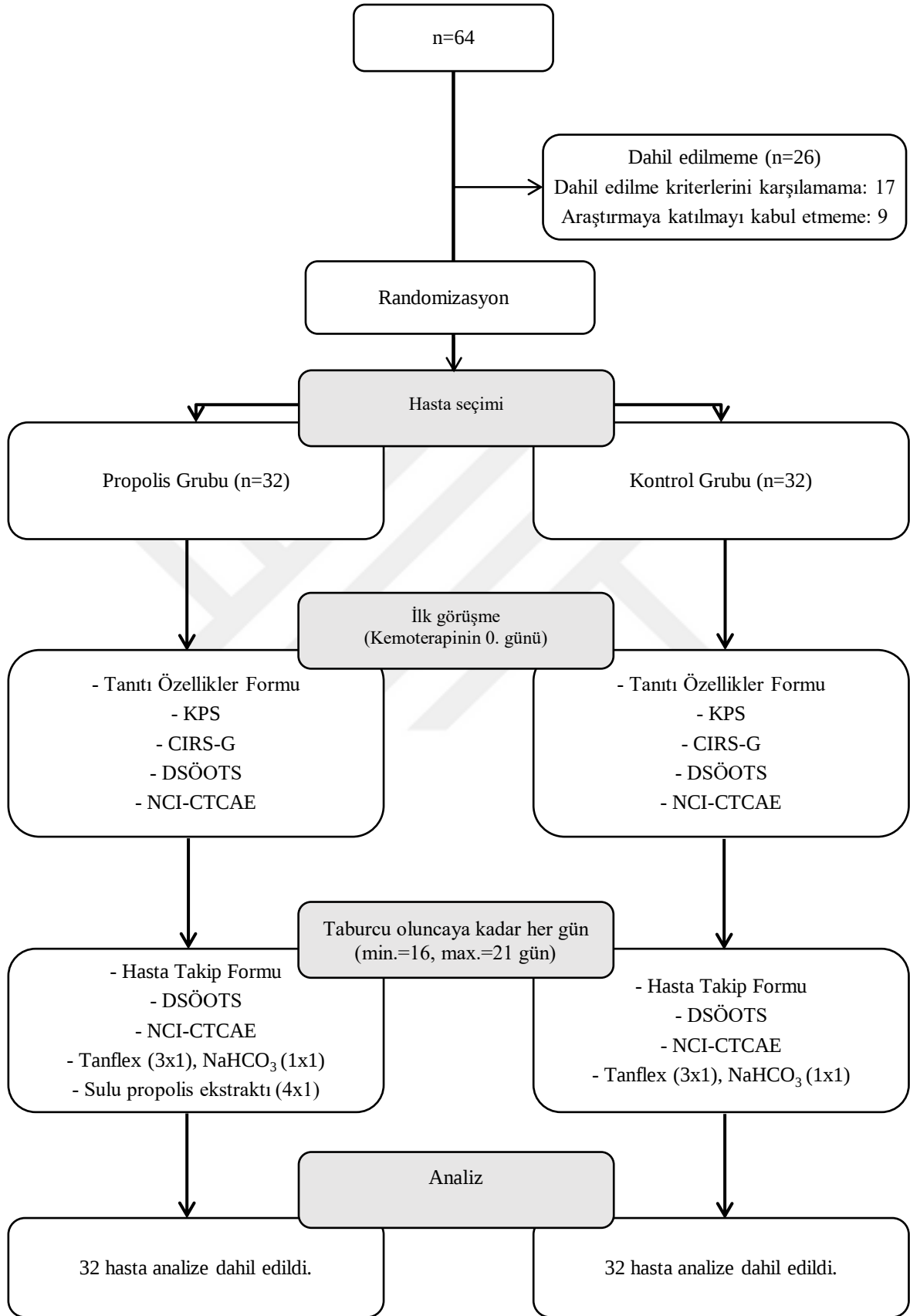
Resim 3. Sulu propolis ekstraktı

3.6.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki hastalar tedavinin başlangıcından taburcu oluncaya kadar OM profilaksisi için klinik protokolünde yer alan ağız bakım ürünlerini (Tanflex 3x1 (yemeklerden sonra) ve sodyum bikarbonat 1x1 (sabah kahvaltısından sonra ¼ su bardağına 1 ampul)) günlük olarak gargara şeklinde uygulamıştır. Bu grup hastalara araştırmacı tarafından OM profilaksisine yönelik herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Verilerin toplanmasında, propolis grubunda uygulanan veri toplama yöntemleri kullanılmıştır.

Veri toplama yöntemi algoritması Şekil 1’de gösterilmektedir.





Şekil 1. Veri toplama yöntemi

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerde yüzdelik, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması Pearson'ın ki-kare testi ve Fisher'ın kesin testi ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov test ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde t testi, normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oral mukozit ve OM ile ilişkili diğer semptomlarda semptomsuz geçen süreler Kaplan Meire yöntemi ile, OM gelişimini ve şiddetini etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Sürekli ve kesikli verilerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95.0 güven aralığında, anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

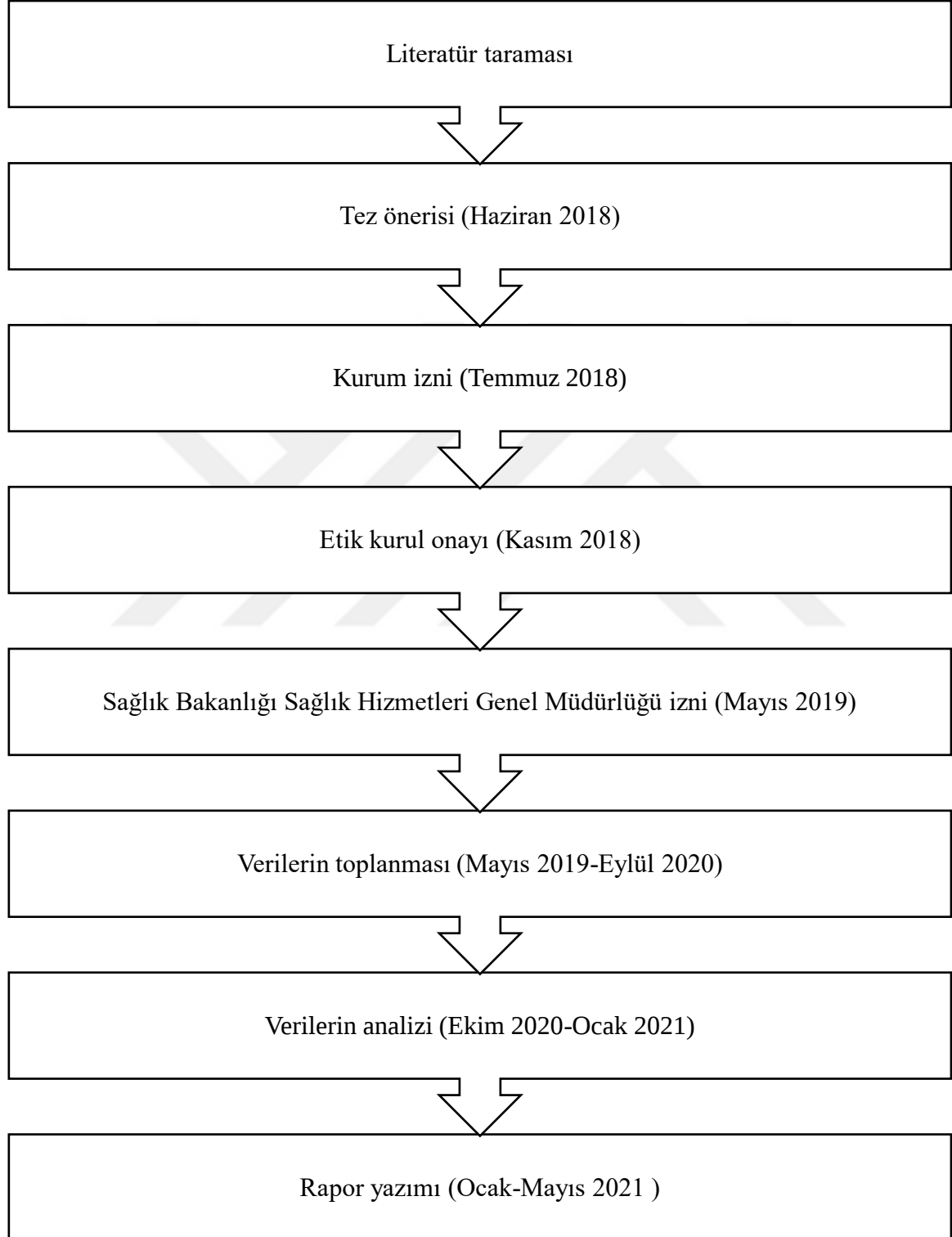
Hastaların OM ve gastrointestinal semptomlarını takip süresi 21 gün ile sınırlandırılmıştır. Araştırmaya alınan bazı hastalar ise, hedeflenen takip süresinden daha önce taburcu olmuştur (≥ 16 gün). Diğer bir sınırlılık ise, hastalar deneyimledikleri semptomların şiddetini algıları doğrultusunda yanıtlamıştır.

3.9. Yasal İzin ve Etik Kurul Onayı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nden 05/06/2018 tarihli (sayı:17) tez izni ve araştırmanın evrenini oluşturan Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Başhekimliği'nden 03/07/2018 tarihli (sayı:48814514-299-E.6289) çalışma izni, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06/11/2018 tarihli (sayı:24237859-681) etik kurul izni ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden 15/05/2019 tarihli (sayı:77979112-502.10) izin alınmıştır. Ek olarak çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır (Ek 1).

3.10. Araştırmanın Planı

Araştırmanın akış şeması Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Araştırma planı

4. BULGULAR

Bu bölümde, propolis ve kontrol grubu hastalarının kişisel, tanı, tedavi ve ağız sağlığına ilişkin özellikleri, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM ve OM'ye bağlı gelişen gastrointestinal semptomların insidansı, şiddeti, gelişme zamanı ve görülme sürelerinin karşılaştırılması, OM ve derece 2-3 OM'nin gelişmesinde etkili olan risk faktörleri, OM'nin gelişme zamanı ile gastrointestinal semptomların gelişme zamanı arasındaki ilişki, OM'nin en yüksek şiddeti ile gastrointestinal semptomların en yüksek şiddeti arasındaki ilişki, OM'nin görülme süresi ile gastrointestinal semptomların görülme süresi arasındaki ilişki, OM'nin gelişme zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin gelişme zamanı arasındaki ilişki ve OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süresi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Propolis ve kontrol grubu hastalarının kişisel özellikleri

Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
		Ort±SS	Ort±SS	X ²	p
Yaş					
Yaş aralığı (min.-max.)=(19-67)		43.91±14.98	47.41±13.18		
		N (%)	N (%)		
Yaş	40 yaş ve altı	10 (31.3)	11 (34.4)	2.874	0.238
	41-54 yaş	14 (43.8)	8 (25.0)		
	55 yaş ve üzeri	8 (25.0)	13 (40.6)		
Cinsiyet	Kadın	14 (43.8)	12 (37.5)	0.259	0.611
	Erkek	18 (56.3)	20 (62.5)		
Medeni durum*	Evli	25 (78.1)	22 (68.8)	0.721	0.396
	Bekar/eşi ölmüş/ayrılmış	7 (21.9)	10 (31.3)		
Eğitim düzeyi**	Okur-yazar değil/ilkokul mezunu	13 (40.6)	12 (37.5)	0.099	0.952
	İlköğretim/lise mezunu	11 (34.4)	11 (34.4)		
	Üniversite mezunu	8 (25.0)	9 (28.1)		
Meslek***	Çalışmıyor/ev hanımı	11 (34.4)	13 (40.6)	2.694	0.260
	Çalışıyor	16 (50.0)	10 (31.3)		
	Emekli	5 (15.6)	9 (28.1)		
Beden kitle indeksi****	Normal kilolu	13 (40.6)	14 (43.8)	0.064	0.800
	Fazla kilolu ve üzeri	19 (59.4)	18 (56.3)		
Karnofsky puanı	100	22 (68.8)	11 (34.4)	7.570	0.006
	90/80	10 (31.3)	21 (65.6)		

*bekar: 15 kişi, eşi ölmüş: 1 kişi, ayrılmış: 1 kişi

**okur-yazar değil: 1 kişi, ilkokul mezunu: 24 kişi, ilköğretim mezunu: 10 kişi, lise mezunu: 12 kişi

***çalışmıyor: 6 kişi, ev hanımı: 18 kişi, çalışıyor (işçi: 1 kişi, memur: 7 kişi, özel sektör: 7 kişi, serbest meslek: 9 kişi, öğrenci: 2 kişi)

****fazla kilolu: 20 kişi, I. derece obez: 12 kişi, II. derece obez: 5 kişi

Tablo 4'te propolis ve kontrol grubu hastalarının kişisel özellikleri gösterilmektedir. Propolis grubundaki hastaların yaş ortalamasının 43.91 ± 14.98 , %43.8'inin 41-54 yaş aralığında, %56.3'ünün erkek, %78.1'inin evli, %40.6'sının ilkokul mezunu ya da altı eğitim düzeyinde, %50.0'sinin çalıştığı, %59.4'ünün fazla kilolu ya da üzerinde ve %68.8'inin Karnofsky puanının 100 olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamasının 47.41 ± 13.18 , %40.6'sının 55 yaş ve üzerinde, %62.5'inin erkek, %68.8'inin evli, %37.5'inin ilkokul mezunu ya da altı eğitim düzeyinde, %40.6'sının çalışmadığı ya da ev hanımı olduğu, %56.3'ünün fazla kilolu ya da üzerinde ve %65.6'sının Karnofsky puanının 90 ya da 80 olduğu saptanmıştır.

Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek ve BKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p > 0.05$), ancak Karnofsky puanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 5. Propolis ve kontrol grubu hastalarının tanı ve tedavi özellikleri

Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
		N (%)	N (%)	Test	p
Tanı	Lösemiler*	19 (59.4)	22 (68.8)	X ² = 0.752	0.687
	Lenfomalar**	10 (31.3)	7 (21.9)		
	MDS	3 (9.4)	3 (9.4)		
Tanı süresi	3 aydan daha az	16 (50.0)	14 (43.8)	X ² = 1.219	0.544
	3-12 ay	8 (25.0)	12 (37.5)		
	12 aydan daha fazla	8 (25.0)	6 (18.8)		
Kanser tedavisi öyküsü	Yok	10 (31.3)	13 (40.6)	X ² = 0.653	0.721
	Kemoterapi	18 (56.3)	16 (50.0)		
	Kemoterapi+Radyoterapi	4 (12.5)	3 (9.4)		
Hematopoetik kök hücre nakli olma durumu	Evet	9 (28.1)	8 (25.0)	X ² = 0.080	0.777
	Hayır	23 (71.9)	24 (75.0)		
Nakil şekli (n=17)	Allojenik	5 (55.6)	5 (62.5)		1***
	Otolog	4 (44.4)	3 (37.5)		
Tedavi protokolü****	Figaro Azaltılmış Yoğunluklu Allojenik Nakil Hazırlık Protokolü (AML, MDS)/BEAM/Allojenik Myeloablatif Kök Hücre Transplantasyonu Protokolü	9 (28.1)	8 (25.0)	X ² = 0.669	0.955
	HYPER-CVAD-A/B	7 (21.9)	9 (28.1)		
	AML Remisyon İndiksiyon Tedavisi/Refrakter veya Relaps				
	AML ve ALL Tedavisi	7 (21.9)	8 (25.0)		
	R-EPOCH	3 (9.4)	2 (6.3)		
	AML Konsolidasyon Tedavisi				
	Yüksek Doz ARA-C	6 (18.8)	5 (15.6)		
Komorbidite durumu	Var	20 (62.5)	27 (84.4)	X ² = 3.925	0.048
	Yok	12 (37.5)	5 (15.6)		
		Ort±SS	Ort±SS		
Komorbidite puanı (n=47)		3.85±2.70	2.96±2.02	t= -1.287	0.205

*Akut Miyeloid Lösemi (AML): 26 kişi, Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL): 15 kişi (B-ALL: 10 kişi, T-ALL: 2 kişi, KML transforme ALL: 2 kişi, PH (+) ALL: 1 kişi)

**Hodgkin Lenfoma (HL): 7 kişi, Non Hodgkin Lenfoma (NHL): 10 kişi (Diffüz büyük B hücreli lenfoma: 7 kişi, T hücreli lenfoblastik lenfoma: 2 kişi, Mantle Cell Lenfoma: 1 kişi)

*** Fisher exact test yapıldı

****Figaro Azaltılmış Yoğunluklu Allojenik Nakil Hazırlık Protokolü (AML, MDS): 6 kişi, BEAM: 7 kişi, Allojenik Myeloablatif Kök Hücre Transplantasyonu Protokolü: 4 kişi, HYPER-CVAD-A: 13 kişi, HYPER-CVAD-B: 3 kişi, AML Remisyon İndeksiyon Tedavisi: 13 kişi, Refrakter veya Relaps AML ve ALL Tedavisi: 2 kişi, R-EPOCH: 5 kişi, AML Konsolidasyon Tedavisi Yüksek Doz ARA-C: 11 kişi

Propolis ve kontrol grubu hastalarının tanı ve tedavi özellikleri Tablo 5'te yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %59.4'ünün lösemi hastası olduğu, %50.0'sinin tanı süresinin 3 aydan daha az olduğu, %56.3'ünün daha önce KT aldığı, %28.1'inin HKHN hastası olduğu, nakil olan hastaların %55.6'sının allojenik HKHN olduğu, %28.1'inin Figaro azaltılmış yoğunluklu allojenik nakil hazırlık protokolü (AML,

MDS)/BEAM/Allojenik miyeloablatif kök hücre transplantasyonu protokolü tedavisi aldığı, %62.5'inin komorbid bir hastalığa sahip olduğu, komorbidite puanı ortalamasının 3.85 ± 2.70 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların %68.8'inin lösemi hastası olduğu, %43.8'sinin tanı süresinin 3 aydan daha az olduğu, %50.0'sinin daha önce KT aldığı, %25.0'inin HKHN hastası olduğu, nakil olan hastaların %62.5'inin allojenik HKHN olduğu, %28.1'inin Hyper-Cvad-A/B tedavisi aldığı, %84.4'ünün komorbid bir hastalığa sahip olduğu ve komorbidite puanı ortalamasının 2.96 ± 2.02 olduğu ve belirlenmiştir.

Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında tanı, tanı süresi, kanser tedavisi öyküsü, HKHN hastası olma, nakil şekli, tedavi protokolü ve komorbidite puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p > 0.05$), ancak komorbidite durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 6. Propolis ve kontrol grubu hastalarının ağız sağlığına ilişkin özellikleri

Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
		N (%)	N (%)	Test	p
Günlük sıvı tüketimi	0-2 litre	19 (59.4)	17 (53.1)	$X^2= 0.254$	0.614
	2 litreden daha fazla	13 (40.6)	15 (46.9)		
Diş muayenesini yaptırma durumu	Evet	23 (71.9)	27 (84.4)	$X^2= 1.463$	0.226
	Hayır	9 (28.1)	5 (15.6)		
Diş muayenesini yaptırma zamanı (n=50)	0-6 ay	10 (43.5)	12 (44.4)	$X^2= 0.005$	0.945
	6 aydan daha fazla	13 (56.5)	15 (55.6)		
Diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu (n=50)	Evet	3 (13.0)	7 (25.9)		0.308*
	Hayır	20 (87.0)	20 (74.1)		
Diş hekiminin bildirdiği ağız sağlığı sorunu (n=10)	Çürük diş	0 (0.0)	2 (6.3)		
	Dişetlerinde çekilme	0 (0.0)	1 (3.1)		
	Dişetlerinde iltihap	1 (3.1)	2 (6.3)		
	Dişetlerinde iltihap ve çekilme	2 (6.3)	1 (3.1)		
	Dişlerde erime	0 (0.0)	1 (3.1)		
Diş fırçalama durumu	Evet	28 (87.5)	29 (90.6)		1.000*
	Hayır	4 (12.5)	3 (9.4)		
Diş fırçalama sıklığı (n=57)	Günde 1 kez	10 (35.7)	10 (34.5)	$X^2= 0.712$	0.700
	Günde 2-3 kez	11 (39.3)	9 (31.0)		
	Düzensiz	7 (25.0)	10 (34.5)		
Protez diş kullanma durumu	Evet	8 (25.0)	12 (37.5)	$X^2= 1.164$	0.281
	Hayır	24 (75.0)	20 (62.5)		
Protez dişin özelliği (n=20)	Mobil	4 (50.0)	7 (58.3)		1.000*
	Kalıcı	4 (50.0)	5 (41.7)		
Oral mukoizit öyküsü	Var	16 (50.0)	19 (59.4)	$X^2= 0.252$	0.616
	Yok	16 (50.0)	13 (40.6)		
Sigara kullanma durumu	Kullanıyor	7 (21.9)	4 (12.5)	$X^2= 0.988$	0.320
	Kullanmıyor/Bırakmış	25 (78.1)	28 (87.5)		
Sigara kullanma süresi (n=11)	0-15 yıl	2 (28.6)	3 (75.0)		0.242*
	15 yıldan daha fazla	5 (71.4)	1 (25.0)		
Günlük sigara kullanım miktarı (n=11)	Günde 1 paket	7 (100.0)	4 (100.0)		
Sigarayı bırakanların kullanma süresi (n=22)	0-15 yıl	4 (50.0)	6 (42.9)		1.000*
	15 yıldan daha fazla	4 (50.0)	8 (57.1)		
Sigarayı bırakma zamanı (n=22)	0-1 yıl	2 (25.0)	8 (57.1)		0.204*
	1 yıldan daha fazla	6 (75.0)	6 (42.9)		
Alkol kullanma durumu	Kullanıyor/Bırakmış	1 (3.1)	11 (34.4)	$X^2= 10.256$	0.001
	Hayır	31 (96.9)	21 (65.6)		
Alkolü bırakanların kullanma süresi (n=11)	0-10 yıl	0 (0.0)	8 (80.0)		0.273*
	10 yıldan daha fazla	1 (100.0)	2 (20.0)		
Alkolü bırakma zamanı (n=11)	0-10 yıl	1 (100.0)	7 (70.0)		1.000*
	10 yıldan daha fazla	0 (0.0)	3 (30.0)		

*Fisher exact test yapıldı.

Tablo 6’da propolis ve kontrol grubu hastalarının ağız sağlığına ilişkin özellikleri gösterilmektedir. Propolis grubundaki hastaların %59.4’ünün günlük 0-2 litre sıvı tükettiği, %71.9’unun diş muayenesini yaptırdığı, diş muayenesi yaptıranların %56.5’inin diş muayenesini yaptırma zamanının 6 aydan daha fazla olduğu ve %87.0’sinin ağız sağlığı sorunu olmadığı, %87.5’inin dişlerini fırçaladığı, bunların %39.3’ünün günde 2-3 kez fırçaladığı, %75.0’inin protez diş kullanmadığı, %50.0’sinin mobil protez diş kullandığı,

%50.0'sinin OM öyküsü olduğu, %78.1'inin sigara kullanmadığı ya da bıraktığı, sigara kullananların %71.4'ünün 15 yıldan daha fazla sigara kullandığı ve tamamının günde bir paket sigara kullandığı, sigarayı bırakanların %50.0'sinin 15 yıldan daha fazla sigara kullandığı, %75.0'inin sigarayı bırakma zamanının 1 yıldan daha fazla olduğu, %96.9'unun hiç alkol kullanmadığı, alkolü bırakanların tamamının 10 yıldan daha fazla alkol kullandığı ve tamamının alkolü bırakma zamanının 0-10 yıl arasında olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların %53.1'inin günlük 0-2 litre sıvı tükettiği, %84.4'ünün diş muayenesini yaptırdığı, diş muayenesi yaptıranların %55.6'sının diş muayenesini yaptıрма zamanının 6 aydan daha fazla olduğu ve %74.1'inin ağız sağlığı sorunu olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların %90.6'sının dişlerini fırçaladığı ve bunların %34.5'inin günde bir kez fırçaladığı, %62.5'inin protez diş kullanmadığı, 58.3'ünün mobil protez diş kullandığı, %56.3'ünün OM öyküsü olduğu, %87.5'inin sigara kullanmadığı ya da bıraktığı, sigara kullananların %75.0'inin 0-15 yıldır sigara kullandığı ve tamamının günde bir paket sigara kullandığı, sigarayı bırakanların %57.1'inin 15 yıldan daha fazla sigara kullandığı, %57.1'inin 0-1 yıl önce sigarayı bıraktığı, %65.6'sının hiç alkol kullanmadığı, alkolü bırakanların %80.0'sinin 0-10 yıl arasında alkol kullandığı ve %70.0'inin 0-10 yıl önce bıraktığı bulunmuştur.

Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında günlük sıvı tüketimi, diş muayenesini yaptıрма durumu, diş muayenesini yaptıрма zamanı, diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu, diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı, protez diş kullanma durumu, protez dişin özelliği, OM öyküsü, sigara kullanma durumu, sigara kullanma süresi, sigarayı bırakanların kullanma süresi, sigarayı bırakma zamanı, alkolü bırakanların kullanma süresi ve alkolü bırakma zamanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p>0.05$), ancak alkol kullanma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 7. Propolis ve kontrol grubu hastalarının hastanede yatış sürelerinin ve OM takip sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
	Ortanca (Aralık)	Ortanca (Aralık)	Test	p
Hastanede yatış süresi (gün)	27 (17-48)	25.5 (18-123)	U= 473.000	0.600
Oral mukozit takip süresi (gün)	21 (16-21)	21 (16-21)	U= 471.500	0.464

Propolis ve kontrol grubu hastalarının hastanede yatış sürelerinin ve OM takip sürelerinin dağılımı Tablo 7’de yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların hastanede yatış süresinin ortanca 27 (17-48) gün; kontrol grubundaki hastaların ortanca 25.5 (18-123) gün olduğu belirlenmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında hastanede yatış süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (U=473.000, p=0.600).

Propolis grubundaki hastaların OM takip süresinin ortanca 21 (16-21) gün; kontrol grubundaki hastaların da ortanca 21 (16-21) gün olduğu bulunmuştur. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM takip süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (U=471.500, p=0.464).

Tablo 8. Propolis ve kontrol grubu hastalarının tedavi başlangıcındaki nötrofil, trombosit ve lökosit değerlerinin, nötropeni varlığının ve nötropeni şiddetinin karşılaştırılması

Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p
Başlangıç nötrofil değeri		2138.8±1607.3	3159.7±3398.1	t= 1.536	0.132
Başlangıç trombosit değeri		126000±75041.9	160812.5±109118.0	t= 1.487	0.142
		Ortanca (Aralık)	Ortanca (Aralık)	Test	p
Başlangıç lökosit değeri		4760 (980-35200)	5735 (1080-163510)	U= 480.000	0.667
		N (%)	N (%)	Test	p
Başlangıçta nötropeni varlığı	Var	17 (53.1)	17 (53.1)	X ² = 0.000	1.000
	Yok	15 (46.9)	15 (46.9)		
Başlangıçta nötropeni şiddeti (n=34)	1./2. derece	8 (47.1)	8 (47.1)	X ² = 0.000	1.000
	3./4. derece	9 (52.9)	9 (52.9)		

Tablo 8’de propolis ve kontrol grubu hastalarının tedavi başlangıcındaki nötrofil, trombosit ve lökosit değerlerinin, nötropeni varlığının ve şiddetinin dağılımı yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların başlangıç nötrofil değeri ortalaması 2138.8±1607.3, kontrol grubundaki hastaların ise 3159.7±3398.1 dir. Propolis grubundaki hastaların %53.1’inin başlangıçta nötropenik olduğu ve bunların %52.9’unun 3. ya da 4. derecede nötropenik olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %53.1’inin nötropenik olduğu ve bunların %52.9’unun 3. ya da 4. derecede nötropenik olduğu tespit edilmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında başlangıç nötrofil değerleri, nötropeni varlığı ve nötropeni şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır (t=1.536, p=0.132; X²=0.000, p=1.000; X²=0.000, p=1.000).

Propolis grubundaki hastaların başlangıç trombosit değeri ortalaması 126000 ± 75041.9 ; kontrol grubundaki hastaların ise 160812.5 ± 109118.0 dir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında başlangıç trombosit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir ($t=1.487$, $p=0.142$).

Propolis grubundaki hastaların başlangıç lökosit değeri ortancası 4760 (980-35200), kontrol grubundaki hastaların ise 5735 (1080-163510) dir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında başlangıç lökosit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($U=480.000$ $p=0.667$).

Tablo 9. Propolis ve kontrol grubu hastalarının TPN kullanımı, OM için opioid analjezik kullanımı, GVHH gelişme durumu ve IV antibiyotik kullanma durumu, başlama zamanı ve kullanım süresinin karşılaştırılması

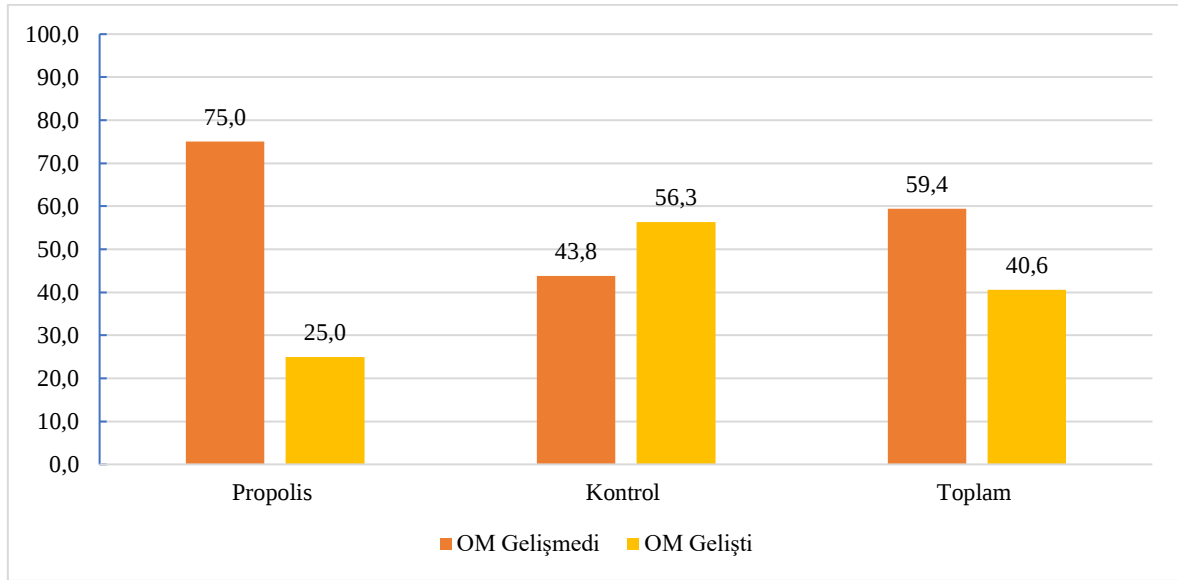
Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
		N (%)	N (%)	Test	p
TPN kullanımı	Var	0 (0.0)	0 (0.0)		
	Yok	32 (100.0)	32 (100.0)		
OM için opioid analjezik kullanımı	Var	0 (0.0)	0 (0.0)		
	Yok	32 (100.0)	32 (100.0)		
GVHH gelişme durumu (n=17)	Gelişti	3 (50.0)	4 (66.7)		1.000*
	Gelişmedi	3 (50.0)	2 (33.3)		
İntravenöz antibiyotik kullanma durumu	Var	26 (81.3)	22 (68.8)	$X^2= 1.333$	0.248
	Yok	6 (18.8)	10 (31.3)		
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p
İntravenöz antibiyotik başlama zamanı (gün)		9.5±5.1	9.5±5.2	$t= 0.026$	0.980
İntravenöz antibiyotik kullanım süresi (gün)		12.2±5.3	11.9±5.5	$t= -0.206$	0.837

* Fisher exact test yapıldı.

Tablo 9’da propolis ve kontrol grubundaki hastaların TPN kullanımı, OM için opioid analjezik kullanımı, GVHH gelişme durumu ve IV antibiyotik kullanma durumu, başlama zamanı ve kullanım süresinin dağılımı yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların tamamının TPN ve OM için opioid analjezik kullanmadığı ve HKHN hastalarının %50.0’sinde GVHH geliştiği saptanmıştır. Propolis grubundaki hastaların %81.3’ünün IV antibiyotik kullandığı ve IV antibiyotik başlama zamanının ortalama 9.5 ± 5.1 gün ve kullanım süresinin ortalama 12.2 ± 5.3 gün olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların tamamının TPN ve OM için opioid analjezik kullanmadığı ve HKHN hastalarının %66.7’sinde GVHH geliştiği saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların %68.8’inin IV

antibiyotik kullandığı ve IV antibiyotik başlama zamanının ortalama 9.5 ± 5.2 gün ve kullanım süresinin ortalama 11.9 ± 5.5 gün olduğu bulunmuştur.

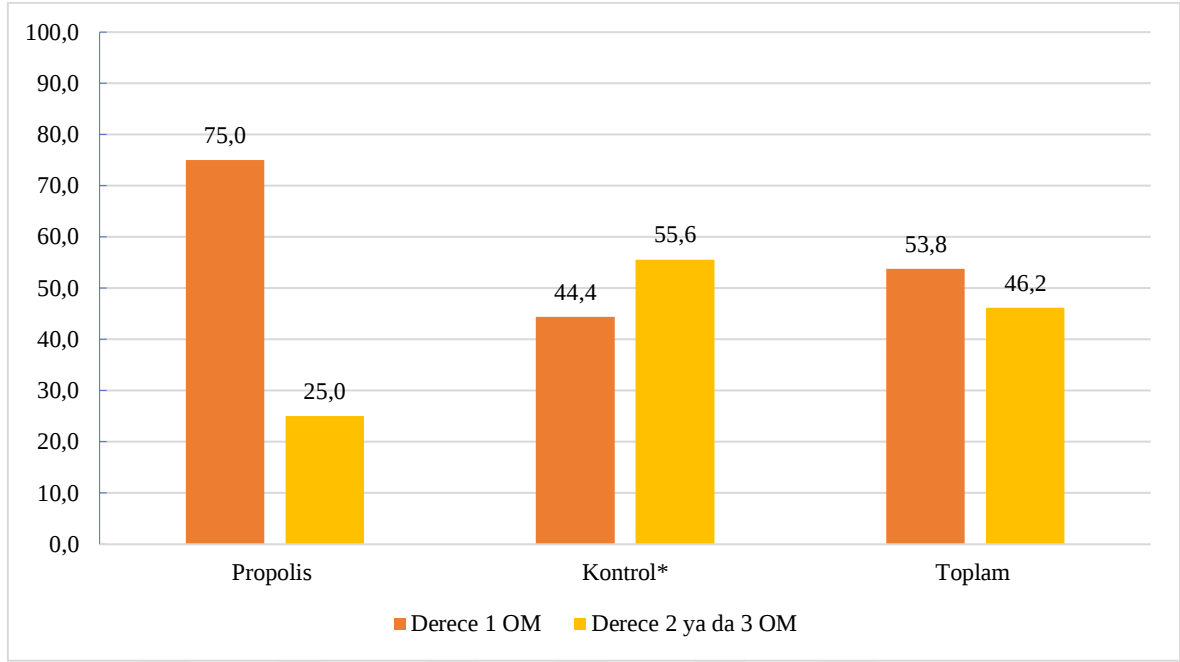
Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında GVHH gelişme durumu, IV antibiyotik kullanma durumu, başlama zamanı ve kullanım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$).



$X^2 = 6.478$, $p = 0.011$

Şekil 3. Propolis ve kontrol grubu hastalarında DSÖOTS'ye göre OM görülme sıklığının karşılaştırılması

Şekil 3'te propolis ve kontrol grubu hastalarında DSÖOTS'ye göre OM görülme sıklığı yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %25.0'inde ($n=8$), kontrol grubundaki hastaların %56.3'ünde ($n=18$) OM geliştiği belirlenmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır ($X^2=6.478$, $p=0.011$).



*Derece 2 OM: 8 kişi, Derece 3 OM: 2 kişi

p= 0.216**

**Fisher exact test yapıldı.

Şekil 4. Propolis ve kontrol grubu hastalarında DSÖOTS'ye göre OM derecesinin karşılaştırılması

Şekil 4'te propolis ve kontrol grubu hastalarında DSÖOTS'ye göre OM derecesi yer almaktadır. Propolis grubunda OM gelişen hastaların %75.0'inde (n=6) derece 1 ve %25.0'inde (n=2) derece 2 OM geliştiği tespit edilmiştir. Kontrol grubunda OM gelişen hastaların %44.4'ünde (n=8) derece 1 ve %55.6'sında (n=10) derece 2 ya da 3 OM geliştiği belirlenmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM derecesi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p=0.216).

Tablo 10. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre OM görülme sıklığı ve derecesinin dağılımı

Propolis Grubu (n=32)											Kontrol Grubu (n=32)									
Oral Mukozit Derecesi											Oral Mukozit Derecesi									
İzlem	0		1		2		3		Toplam		0		1		2		3		Toplam	
Günleri	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0. gün	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-
1. gün	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-
2. gün	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-
3. gün	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-
4. gün	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	29	90.6	3	9.4	-	-	-	-	3	9.4
5. gün	32	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	26	81.3	6	18.8	-	-	-	-	6	18.8
6. gün	30	93.8	2	6.3	-	-	-	-	2	6.3	21	65.6	10	31.3	1	3.1	-	-	11	34.4
7. gün	28	87.5	4	12.5	-	-	-	-	4	12.5	19	59.4	11	34.4	2	6.3	-	-	13	40.7
8. gün	27	84.4	5	15.6	-	-	-	-	5	15.6	17	53.1	13	40.6	2	6.3	-	-	15	46.9
9. gün	26	81.3	6	18.8	-	-	-	-	6	18.8	17	53.1	13	40.6	2	6.3	-	-	15	46.9
10. gün	25	78.1	7	21.9	-	-	-	-	7	21.9	17	53.1	13	40.6	2	6.3	-	-	15	46.9
11. gün	25	78.1	7	21.9	-	-	-	-	7	21.9	17	53.1	12	37.5	3	9.4	-	-	15	46.9
12. gün	26	81.3	5	15.6	1	3.1	-	-	6	18.7	16	50.0	12	37.5	4	12.5	-	-	16	50.0
13. gün	27	84.4	4	12.5	1	3.1	-	-	5	15.6	16	50.0	11	34.4	5	15.6	-	-	16	50.0
14. gün	27	84.4	4	12.5	1	3.1	-	-	5	15.6	15	46.9	8	25.0	9	28.1	-	-	17	53.1
15. gün	27	84.4	4	12.5	1	3.1	-	-	5	15.6	15	46.9	8	25.0	8	25.0	1	3.1	17	53.1
16. gün	27	84.4	4	12.5	1	3.1	-	-	5	15.6	15	46.9	8	25.0	8	25.0	1	3.1	17	53.1
17. gün	26	83.9	3	9.7	2	6.5	-	-	5	16.2	14	45.2	8	25.8	8	25.8	1	3.2	17	54.8
18. gün	23	82.1	3	10.7	2	7.1	-	-	5	17.8	13	44.8	8	27.6	7	24.1	1	3.4	16	55.1
19. gün	23	82.1	3	10.7	2	7.1	-	-	5	17.8	13	48.1	8	29.6	5	18.5	1	3.7	14	51.8
20. gün	24	88.9	1	3.7	2	7.4	-	-	3	11.1	14	53.8	6	23.1	5	19.2	1	3.8	12	46.1
21. gün	24	92.3	1	3.8	1	3.8	-	-	2	7.6	12	52.2	7	30.4	3	13.0	1	4.3	11	47.7

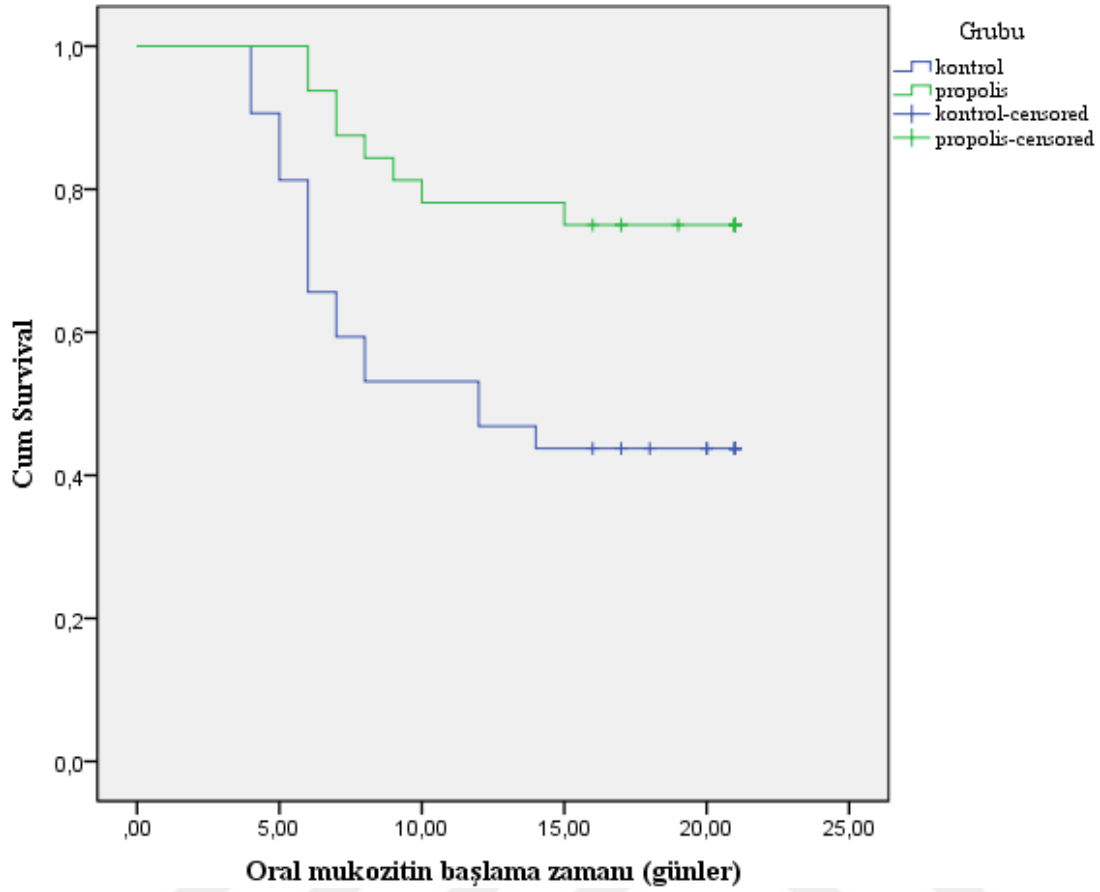
Tablo 10’da propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre OM görülme sıklığı ve derecesinin dağılımı yer almaktadır. Propolis grubundaki hastalarda KT’nin 6. günü OM’nin başladığı ve hastaların %6.3’ünde (n=2) derece 1 OM geliştiği saptanmıştır. Kemoterapinin 10. gününde OM görülme sıklığının %21.9 (n=7) olduğu ve bunların tamamının derece 1 OM olduğu belirlenmiştir. Kemoterapinin 12. gününde hastaların %3.1’inde (n=1) derece 2 OM geliştiği ve hastaların hiçbirinde derece 3 ya da 4 OM gelişmediği tespit edilmiştir.

Kontrol grubundaki hastalarda KT’nin 4. günü OM’nin başladığı ve hastaların %9.4’ünde (n=3) derece 1 OM geliştiği saptanmıştır. Kemoterapinin 15. gününde hastaların toplamda %53.1’inde (n=17) OM geliştiği ve bunların %25.0’inin (n=8) derece 2 ve %3.1’inin (n=1) derece 3 OM olduğu bulunmuştur. Kemoterapinin 18. gününde OM görülme sıklığının %55.1 (n=16) olduğu ve hastaların hiçbirinde derece 4 OM gelişmediği belirlenmiştir.

Tablo 11. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre OM gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis (n=32)			Kontrol (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Oral mukozit	17.9±1.0	8 (25.0)	24 (75.0)	13.1±1.3	18 (56.2)	14 (43.8)	7.582	0.006

Tablo 11’de propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre OM gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %25.0’inde OM geliştiği ve OM’nin ortalama gelişme zamanının 17.9±1.0 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların %56.2’sinde OM geliştiği ve OM’nin ortalama gelişme zamanının 13.1±1.3 gün olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde; propolis grubu hastalarında kontrol grubu hastalarına göre OM’nin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun sürede geliştiği bulunmuştur ($\chi^2=7.582$, $p=0.006$).



Şekil 5. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM için Kaplan-Meier eğrileri

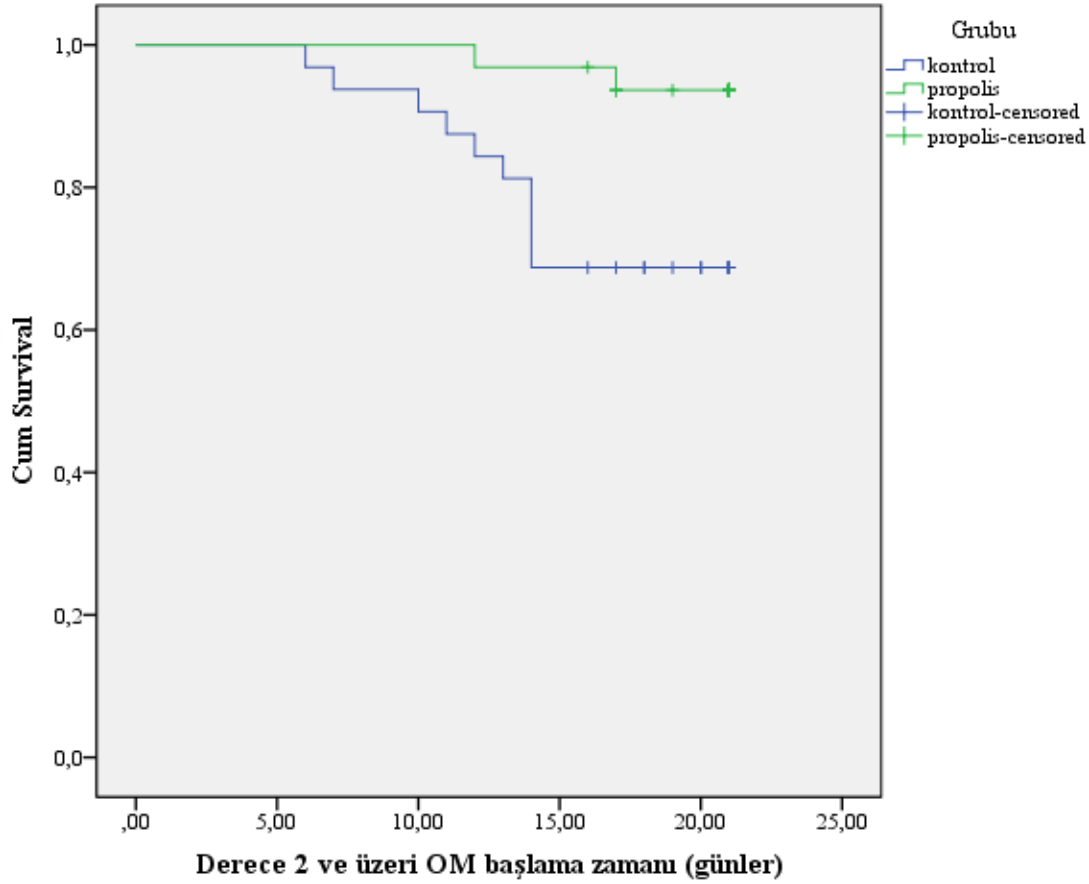
Şekil 5’te propolis ve kontrol grubu hastalarında OM için Kaplan-Meier eğrileri gösterilmektedir. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 12. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre derece 2 ve üzeri OM gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Derece 2 ve üzeri OM	20.6±0.3	2 (6.3)	30 (93.8)	18.0±0.8	10 (31.3)	22 (68.8)	6.674	0.010

Tablo 12’de propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre derece 2 ve üzeri OM gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %6.3’ünde derece 2 ve üzeri OM geliştiği ve ortalama gelişme zamanının 20.6±0.3 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların %31.3’ünde derece 2 ve üzeri OM geliştiği ve ortalama gelişme zamanının 18.0±0.8 gün olduğu saptanmıştır. Yapılan

istatistiksel analizde; propolis grubu hastalarında kontrol grubu hastalarına göre derece 2 ve üzeri OM'nin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun sürede geliştiği bulunmuştur ($\chi^2=6.674$, $p=0.010$).



Şekil 6. Propolis ve kontrol grubu hastalarında derece 2 ve üzeri OM için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 6'da propolis ve kontrol grubu hastalarında derece 2 ve üzeri OM için Kaplan-Meier eğrileri gösterilmiştir. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 13. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme sürelerinin karşılaştırılması

Değişken	Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Ort±SS	Test	p
Oral mukozitin görülme süresi (gün)	9.6±3.4	13.7±3.4	t= 2.826	0.009

Tablo 13'te propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi yer almaktadır. Propolis grubunda OM'li geçen ortalama sürenin 9.6 ± 3.4 gün, kontrol grubunda ise 13.7 ± 3.4 gün olduğu bulunmuştur. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM'nin görülme süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır ($t=2.826$, $p=0.009$).



Tablo 14. Tüm hastalarda OM oluşumu riski için bazı değişkenlere ait tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Referans Sınıf		B	S.H.	Wald	OR (%95 GA)	P
Grubu	Propolis	Kontrol	1.350	0.542	6.206	3.8 (1.3-11.2)	0.013
Yaş	40 yaş ve altı	41-54 yaş	-0.074	0.631	0.014	0.9 (0.3-3.2)	0.907
		55-yaş ve üzeri	0.390	0.627	0.388	1.5 (0.4-5.0)	0.534
Cinsiyet	Kadın	Erkek	-0.117	0.517	0.051	0.9 (0.3-2.5)	0.821
BKİ	Normal	Fazla kilolu ve üzeri	1.104	0.549	4.048	3.0 (1.0-8.8)	0.044
		Hodgkin lenfoma	-1.482	1.151	1.658	0.2 (0.0-2.2)	0.198
		Non hodgkin lenfoma	-0.537	0.796	0.455	0.6 (0.1-2.8)	0.500
Tanı	AML	ALL	0.177	0.652	0.073	1.2 (0.3-4.3)	0.787
		MDS	1.003	0.953	1.109	2.7 (0.4-17.6)	0.292
Tanı süresi	3 aydan az	3-12 ay	-0.351	0.596	0.346	0.7 (0.2-2.3)	0.556
		12 ay üzeri	-0.019	0.654	0.001	0.9 (0.2-3.5)	0.976
Kanser tedavisi öyküsü	Hayır	Kemoterapi	-0.869	0.553	2.467	0.4 (0.1-1.2)	0.116
		Kemoterapi ve radyoterapi	-2.054	1.159	3.14	0.1 (0.0-1.2)	0.076
HKHN olma durumu	Hayır	Evet	0.686	0.573	1.433	2.0 (0.6-6.1)	0.231
Nakil şekli (n=17)	Otolog	Allojenik	1.764	1.085	2.644	5.8 (0.7-48.9)	0.104
		Figaro Azaltılmış Yoğunluklu Allojenik Nakil Hazırlık Protokolü (AML, MDS) /BEAM/Allojenik Miyeloablative Kök Hücre Transplantasyonu	2.420	1.156	4.385	11.2 (1.2-108.4)	0.036
Tedavi protokolü	AML Konsolidasyon Tedavisi Yüksek Doz ARA-C	HYPER-CVAD-A/B	1.792	1.169	2.349	6.0 (0.6-59.3)	0.125
		AML Remisyon İndüksiyon Tedavisi/Refrakter veya Relaps AML ve ALL Tedavisi	2.708	1.174	5.323	15 (1.5-149.7)	0.021
		R-EPOCH	0.916	1.533	0.357	2.5 (0.1-50.4)	0.550
Komorbidite durumu	Yok	Var	0.306	0.587	0.272	1.4 (0.4-4.3)	0.602
Günlük sıvı tüketimi	0-2 litre	2 litreden fazla	-0.365	0.518	0.496	0.7 (0.3-1.9)	0.481
Diş muayenesini yaptıрма durumu	Hayır	Evet	-0.118	0.612	0.037	0.9 (0.3-3.0)	0.847
Diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu	Hayır	Evet	0.511	0.712	0.515	1.7 (0.4-6.7)	0.473
Diş fırçalama durumu	Hayır	Evet	-0.103	0.810	0.016	0.9 (0.2-4.4)	0.899
Diş fırçalama sıklığı	Günde 1 kez	Günde 2-3 kez	0.214	0.654	0.107	1.2 (0.3-4.5)	0.744
		Düzensiz	0.501	0.675	0.551	1.6 (0.4-6.2)	0.458
Protez diş kullanma durumu	Hayır	Evet	0.860	0.551	2.439	2.4 (0.8-7.0)	0.118
Oral mukozit öyküsü	Yok	Var	0.847	0.526	2.598	2.3 (0.8-6.5)	0.107
Sigara kullanma durumu	Hayır/bırakmış	Kullanıyor	0.239	0.667	0.128	1.3 (0.3-4.7)	0.720
Alkol kullanma durumu	Hayır	Kullanıyor/bırakmış	0.889	0.653	1.854	2.4 (0.7-8.7)	0.173
Şiddetli nötropeni gelişme durumu	Gelişmedi	Gelişti	-0.392	1.438	0.074	0.7 (0.0-11.3)	0.785
Nötrofil değeri (7. gün)			0.000	0.000	0.017	1.0 (1.0-1.0)	0.898

Tablo 14’te tüm hastalarda OM oluşumu riski için bazı değişkenlere ait tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Oral mukozit oluşumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan risk faktörleri incelendiğinde; kontrol grubundaki hastalarda propolis grubundaki hastalara göre OM oluşumu riskinin 3.8 kat daha yüksek olduğu ve propolisin OM oluşumu üzerinde koruyucu etkisinin bulunduğu ($p=0.013$, $OR=3.8$, $GA=1.3-11.2$) saptanmıştır. Fazla kilolu ve üzerinde olan hastalarda normal kilolu olan hastalara göre OM oluşumu riskinin 3.0 kat arttığı ($p=0.044$, $OR=3.0$, $GA=1.0-8.8$) belirlenmiştir. Figaro azaltılmış yoğunluklu allojenik nakil hazırlık protokolü (AML, MDS)/BEAM/allojenik miyeloablatif kök hücre transplantasyonu protokolü alan hastalarda AML konsolidasyon tedavisi yüksek doz ARA-C alan hastalara göre OM oluşumu riskinin 11.2 kat ($p=0.036$, $OR=11.2$, $GA=1.2-108.4$) ve AML remisyon indüksiyon tedavisi/Refrakter veya relaps AML ve ALL tedavisi alan hastalarda da 15 kat ($p=0.021$, $OR=15$, $GA=1.5-149.7$) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer değişkenlerin ise OM oluşumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 15. Tüm hastalarda OM oluşumu riski için grup, BKİ ve tedavi protokolü değişkenlerine ait çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Referans sınıf		B	S.H.	Wald	OR (%95 GA)	p
Grubu	Propolis	Kontrol	1.581	0.616	6.578	4.9 (1.5-16.3)	0.010
BKİ	Normal kilolu	Fazla kilolu ve üzeri	0.817	0.657	1.545	2.3 (0.6-8.2)	0.214
Tedavi protokolü	AML Konsolidasyon Tedavisi	Figaro Azaltılmış Yoğunluklu Allojenik Nakil Hazırlık Protokolü (AML, MDS) /BEAM/Allojenik Myeloablatif Kök Hücre Transplantasyonu Protokolü	2.367	1.217	3.783	10.7 (1.0-115.9)	0.052
		HYPER-CVAD-A/B	1.624	1.215	1.784	5.1 (0.5-54.9)	0.182
		AML Remisyon İndüksiyon Tedavisi/Refrakter veya Relaps AML ve ALL Tedavisi	2.525	1.250	4.078	12.5 (1.1-144.9)	0.043
		R-EPOCH	1.217	1.588	0.587	3.4 (0.2-75.8)	0.444
R ² = 33.8							

Tablo 15’te OM oluşumu riski için grup, BKİ ve tedavi protokolü değişkenleri ile birlikte yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Kontrol grubu hastalarında, propolis grubu hastalarına göre OM oluşumu riskinin 4.9 kat ($p=0.010$, $OR=4.9$, $GA=1.5-16.3$), fazla kilolu ve üzerinde olan hastalarda normal kilolu olan hastalara göre 2.3 kat ($p=0.214$, $OR=2.3$, $GA=0.6-8.2$) ve AML remisyon indüksiyon tedavisi ya da refrakter veya relaps AML ve ALL tedavisi alan hastalarda da AML konsolidasyon tedavisi alan hastalara göre 12.5 kat ($p=0.043$, $OR=12.5$, $GA=1.1-144.9$) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Grup, BKİ ve tedavi protokolü değişkenleri birlikte OM oluşumu riskinin %33.8’ini açıklamaktadır.

Tablo 16. Tüm hastalarda derece 2-3 OM oluşumu riski için bazı değişkenlere ait tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

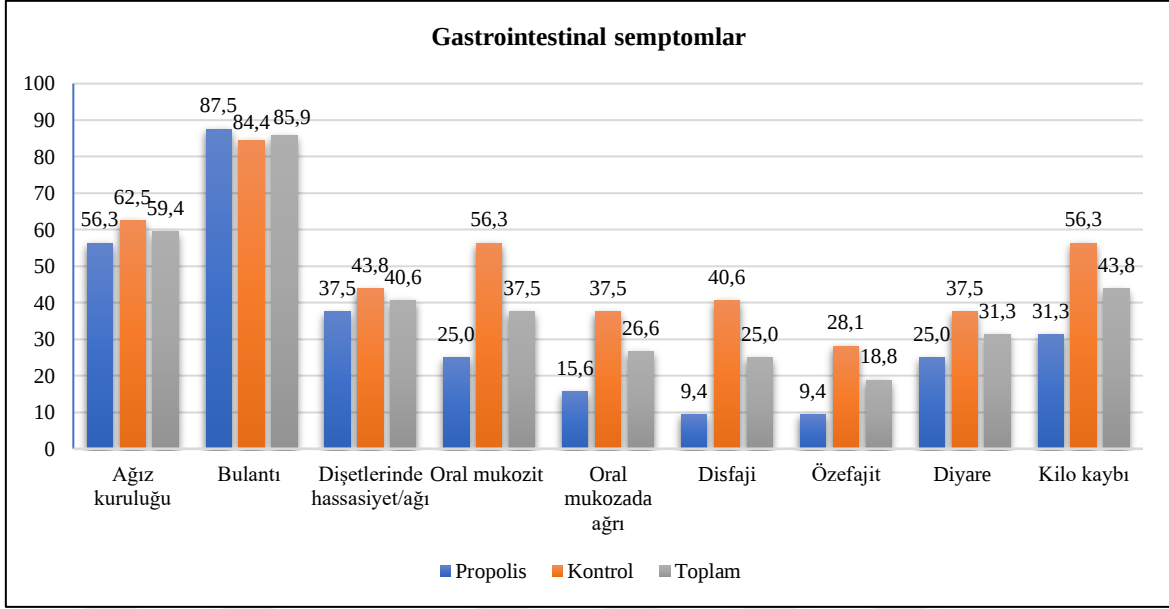
Değişkenler	Referans Sınıf		B	S.H.	Wald	OR (%95 GA)	p
Grubu	Propolis	Kontrol	1.770	0.829	4.553	5.9 (1.2-29.8)	0.033
Yaş	40 yaş ve altı	41-54 yaş	-0.683	0.805	0.719	0.5 (0.1-2.4)	0.397
		55 yaş ve üzeri	-0.629	0.807	0.607	0.5 (0.1-2.6)	0.436
Cinsiyet	Kadın	Erkek	-0.239	0.667	0.128	0.8 (0.2-2.9)	0.720
BKİ	Normal	Fazla kilolu ve üzeri	0.944	0.722	1.709	2.6 (0.6-10.6)	0.191
		ALL	0.165	0.977	0.029	1.2 (0.2-8.0)	0.866
Tanı	AML	Hodgkin lenfoma	0.245	1.242	0.039	1.3 (0.1-14.6)	0.844
		Non hodgkin lenfoma	1.190	0.924	1.659	3.3 (0.5-20.1)	0.198
		MDS	1.344	1.062	1.602	3.8 (0.5-30.7)	0.206
Tanı süresi	3 aydan az	3-12 ay	0.463	0.873	0.281	1.6 (0.3-8.8)	0.596
		12 ay üzeri	1.609	0.826	3.801	5.0 (1.0-25.2)	0.051
HKHN olma durumu	Hayır	Evet	1.316	0.670	3.858	3.7 (1.0-13.9)	0.049
Kanser tedavisi öyküsü	Yok	Kemoterapi	0.547	0.750	0.532	1.7 (0.4-7.5)	0.466
		Kemoterapi ve radyoterapi	0.105	1.245	0.007	1.1 (0.1-12.7)	0.933
Komorbidite durumu	Yok	Var	0.575	0.839	0.469	1.8 (0.3-9.2)	0.494
Günlük sıvı tüketimi	0-2 litre	2 litreden fazla	0.525	0.667	0.621	1.7 (0.5-6.2)	0.431
Diş muayenesini yaptıırma durumu	Hayır	Evet	0.275	0.848	0.106	1.3 (0.2-6.9)	0.745
Diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu	Hayır	Evet	0.164	0.893	0.034	1.2 (0.2-6.8)	0.854
Diş fırçalama durumu	Hayır	Evet	0.244	1.135	0.046	1.3 (0.1-11.8)	0.830
Diş fırçalama sıklığı	Günde 1 kez	Günde 2-3 kez	0.000	0.791	0.000	1.0 (0.2-4.7)	1.000
		Düzensiz	-0.629	0.938	0.449	0.5 (0.1-3.4)	0.503
Protez diş kullanma durumu	Hayır	Evet	0.747	0.678	1.215	2.1 (0.6-8.0)	0.270
Oral mukozit öyküsü	Yok	Var	1.617	0.829	3.809	5.0 (1.0-25.6)	0.051
Sigara kullanma durumu	Kullanmıyor/bırakmış	Kullanıyor	-0.963	1.102	0.763	0.4 (0.0-3.3)	0.382
Alkol kullanma durumu	Kullanıyor/bırakmış	Hayır	0.045	0.857	0.003	1.0 (0.2-5.6)	0.958
Nötrofil değeri (7. gün)			0.000	0.000	1.999	1.0 (1.0-1.0)	0.157

Tablo 16’da tüm hastalarda derece 2-3 OM oluşumu riski için bazı değişkenlere ait tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Kontrol grubundaki hastalarda, propolis grubu hastalarına göre derece 2-3 OM oluşumu riskinin 5.9 kat daha yüksek olduğu ve propolisin derece 2-3 OM oluşumu üzerinde koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır ($p=0.033$, $OR=5.9$, $GA=1.2-29.8$). Hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda HKHN olmayan hastalara göre derece 2-3 OM oluşumu riskinin 4.6 kat arttığı belirlenmiştir ($p=0.028$, $OR=4.6$, $GA=1.2-17.8$). Diğer değişkenlerin ise derece 2-3 OM oluşumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 17. Tüm hastalarda derece 2-3 OM oluşumu riski için grup ve HKHN değişkenlerine ait çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Referans sınıf		B	S.H.	Wald	OR (%95 GA)	p
Grubu	Propolis	Kontrol	2.164	0.878	6.074	8.7 (1.6-48.6)	0.014
HKHN olma durumu	Hayır	Evet	1.631	0.757	4.637	5.1 (1.2-22.5)	0.031
$R^2= 0.274$							

Tablo 17’de derece 2-3 OM oluşumu riski için grup ve HKHN olma durumu ile birlikte yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Kontrol grubundaki hastalarda, propolis grubundaki hastalara göre derece 2-3 OM oluşumu riskinin 8.7 kat ve HKHN olan hastalarda olmayanlara göre 5.1 kat arttığı belirlenmiştir. Grup ve HKHN olma durumunun birlikte derece 2-3 OM oluşumu üzerindeki etkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.014$, $OR=8.7$, $GA=1.6-48.6$; $p=0.031$, $OR=5.1$, $GA=1.2-22.5$). Grup ve HKHN olma durumu değişkenleri birlikte bağımlı değişkenin %27.4’ünü açıklamaktadır.



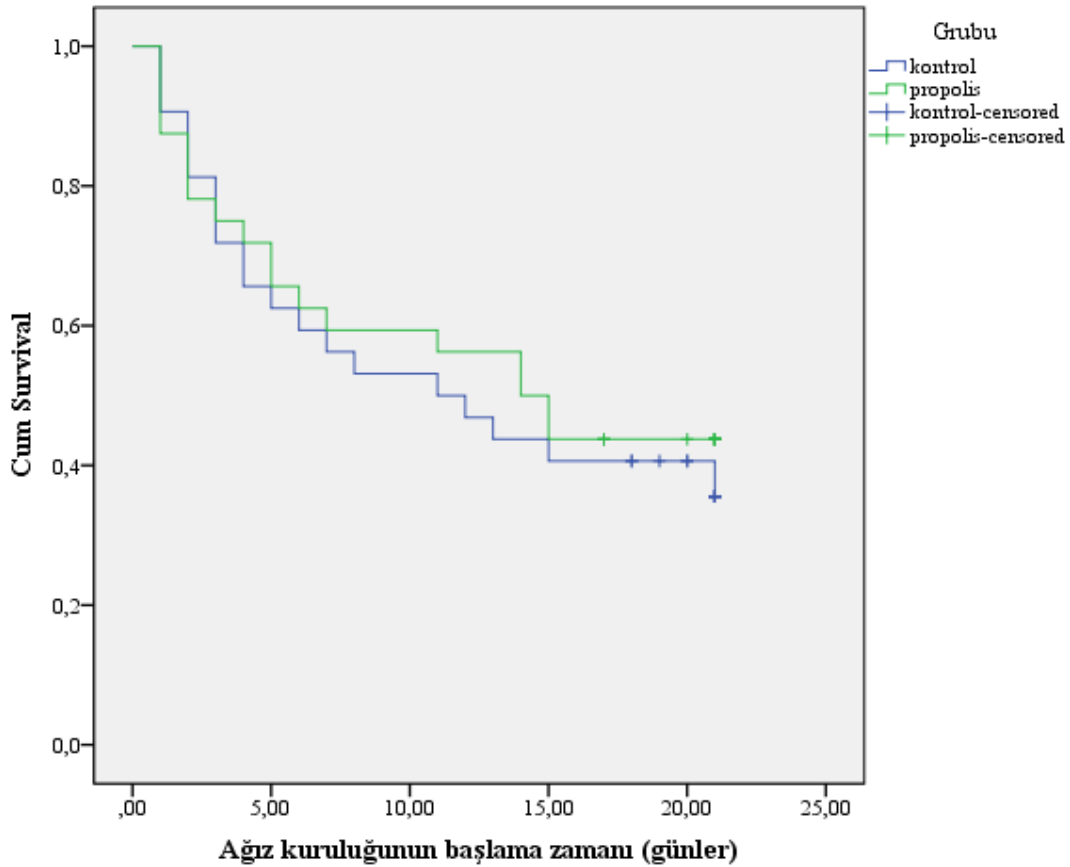
Şekil 7. Propolis ve kontrol grubu hastalarında NCI-CTCAE'ye göre gastrointestinal semptomların görülme sıklığının karşılaştırılması

Şekil 7'de propolis ve kontrol grubu hastalarında gastrointestinal semptomların görülme sıklığı yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %56,3'ünde (n=18), kontrol grubundaki hastaların %62,5'inde (n=20) ağız kuruluğu, propolis grubundaki hastaların %87,5'inde (n=28), kontrol grubundaki hastaların %84,4'ünde (n=27) bulantı, propolis grubundaki hastaların %37,5'inde (n=12), kontrol grubundaki hastaların %43,8'inde (n=14) dişetlerinde hassasiyet/ağrı, propolis grubundaki hastaların %25,0'inde (n=8), kontrol grubundaki hastaların %56,3'ünde (n=18) OM, propolis grubundaki hastaların %12,5'inde (n=4), kontrol grubundaki hastaların %37,5'inde (n=12) oral mukozada ağrı, propolis grubundaki hastaların %9,4'ünde (n=3), kontrol grubundaki hastaların %40,6'sında (n=13) disfaji, propolis grubundaki hastaların %9,4'ünde (n=3), kontrol grubundaki hastaların %28,1'inde (n=9) özefajit, propolis grubundaki hastaların %25,0'ında (n=8), kontrol grubundaki hastaların %37,5'inde (n=12) diyare, propolis grubundaki hastaların %31,3'ünde (n=10), kontrol grubundaki hastaların %56,3'ünde (n=18) kilo kaybı geliştiği tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında, OM ($\chi^2=6.478$, $p=0.011$) ve disfaji ($\chi^2=6.75$, $p=0.009$) görülme sıklığı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 18. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre ağız kuruluğu gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Ağız kuruluğu	12.6±1.5	18 (56.2)	14 (43.8)	11.8±1.5	20 (62.5)	12 (%37.5)	0.246	0.620

Tablo 18’de propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre ağız kuruluğu gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %56.2’sinde ağız kuruluğu geliştiği ve ağız kuruluğunun ortalama gelişme zamanının 12.6±1.5 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %62.5’inde ağız kuruluğu geliştiği ve ağız kuruluğunun ortalama gelişme zamanının 11.8±1.5 gün olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında ağız kuruluğunun gelişme zamanı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($\chi^2=0.246$, $p=0.620$).



Şekil 8. Propolis ve kontrol grubu hastalarında ağız kuruluğu için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 8’de propolis ve kontrol grubu hastalarında ağız kuruluğu için Kaplan-Meier eğrileri gösterilmektedir. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 18’de yer almaktadır.

Tablo 19. Propolis ve kontrol grubu hastalarında ağız kuruluğunun en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

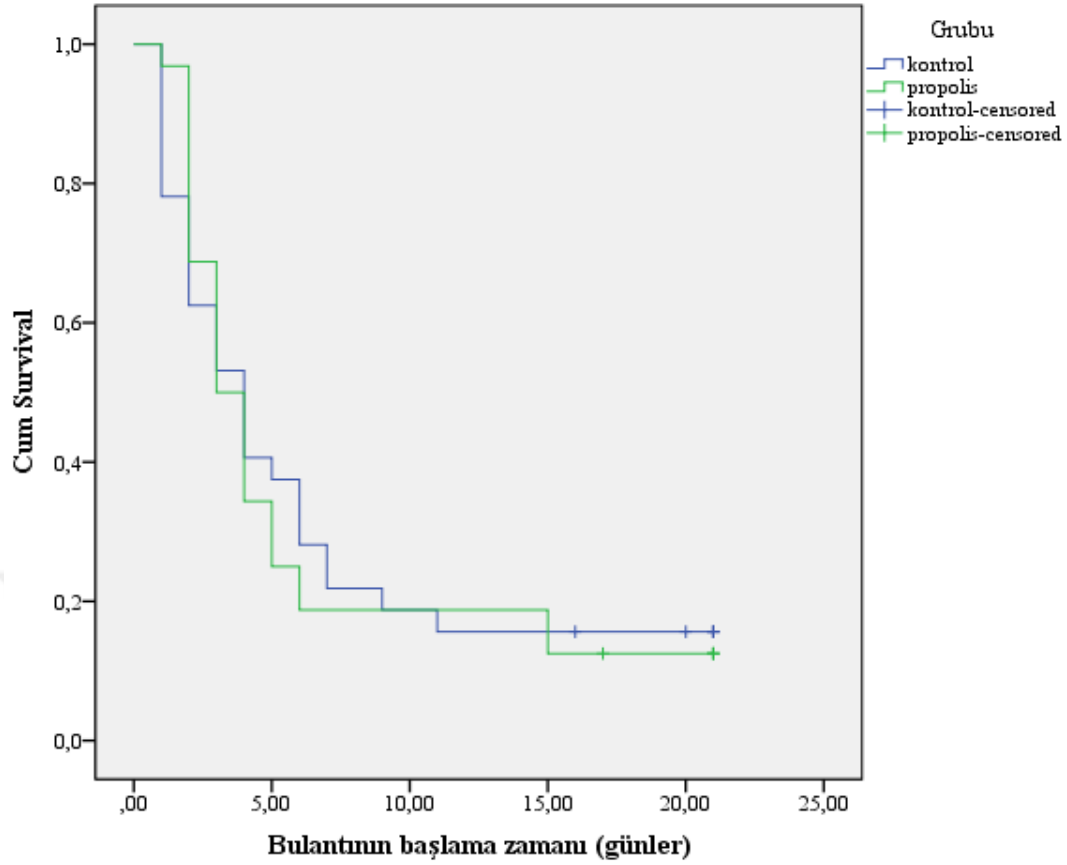
		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Ağız kuruluğunun en yüksek şiddeti	1. derece	14 (77.8)	12 (60.0)	$X^2= 1.386$	0.239	26 (68.4)
	2. derece	4 (22.2)	8 (40.0)			12 (31.6)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Ağız kuruluğunun görülme süresi (gün)		5.8±4.3	7.3±5.6	t= 0.868	0.391	6.6±5.0

Tablo 19’da propolis ve kontrol grubu hastalarında ağız kuruluğunun en yüksek şiddeti ve görülme süreleri yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %77.8’inde (n=14), kontrol grubundaki hastaların %60.0’ında (n=12) 1. derecede ağız kuruluğu geliştiği, ağız kuruluğunun ortalama görülme süresinin propolis grubunda 5.8±4.3 gün, kontrol grubunda da 7.3±5.6 gün olduğu tespit edilmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında ağız kuruluğunun en yüksek şiddeti ve görülme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 20. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre bulantı gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X^2	Log Rank p
Bulantı	6.2±1.1	28 (87.5)	4 (12.5)	6.4±1.2	27 (84.4)	5 (15.6)	0.021	0.884

Tablo 20’de propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre bulantı gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %87.5’inde, kontrol grubundaki hastaların %84.4’ünde bulantı geliştiği ve bulantının ortalama gelişme zamanının propolis grubunda 6.2±1.1 gün, kontrol grubunda da 6.4±1.2 gün olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında bulantının gelişme zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($x^2=0.021$, p=0.884).



Şekil 9. Propolis ve kontrol grubu hastalarında bulantı için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 9’da propolis ve kontrol grubu hastalarında bulantı için Kaplan-Meier eğrileri gösterilmektedir. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 20’de yer almaktadır.

Tablo 21. Propolis ve kontrol grubu hastalarında bulantının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Bulantının en yüksek şiddeti	1. derece	10 (35.7)	10 (37.0)	$X^2 = 0.010$	0.919	20 (36.4)
	2. derece ve üzeri	18 (64.3)*	17 (63.0)**			35 (63.6)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Bulantının görülme süresi (gün)		6.2±4.2	7.7±5.8	t= 1.117	0.270	7.0±5.1

*2. derece bulantı= 18 kişi

**2. derece bulantı=11 kişi, 3. derece bulantı= 6 kişi

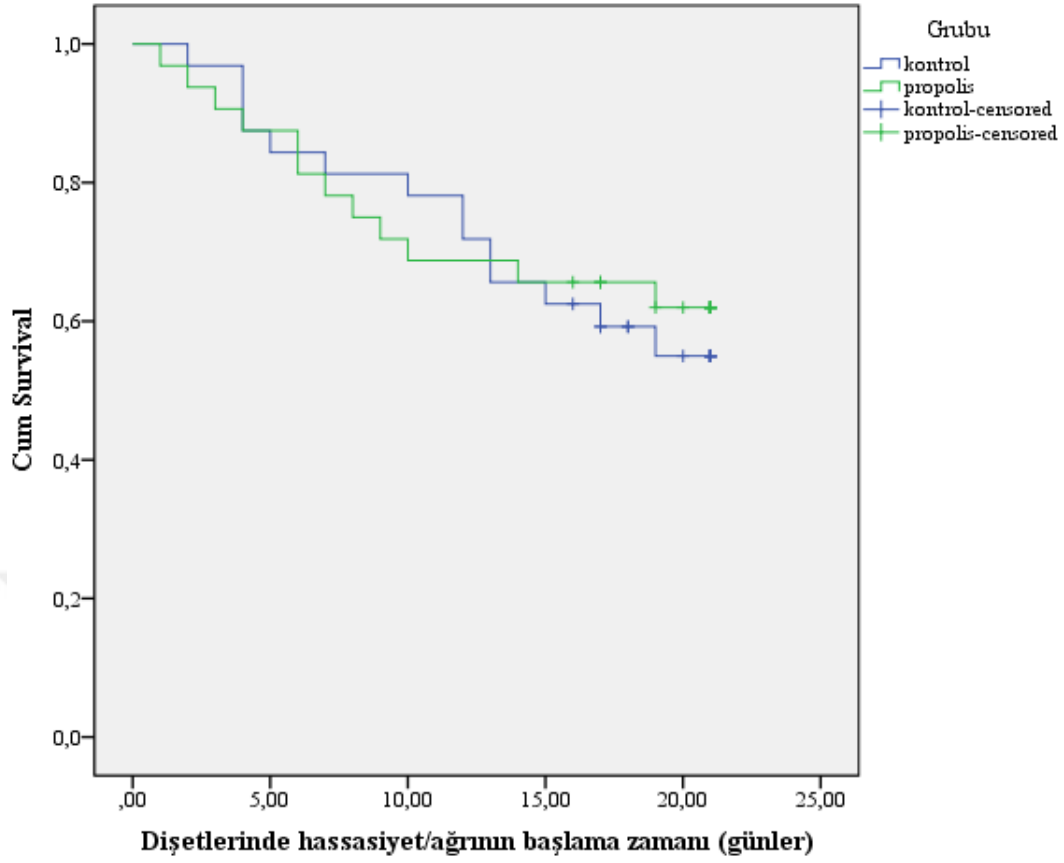
Tablo 21’de propolis ve kontrol grubu hastalarında bulantının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin dağılımı yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %64.3’ünde (n=18) 2. derecede, kontrol grubundaki hastaların da %63.0’ünde (n=17) 2. derece ve

üzerinde bulantı geliştiği ve bulantının ortalama görülme süresinin propolis grubunda 6.2 ± 4.2 gün, kontrol grubunda da 7.7 ± 5.8 gün olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında bulantının en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $\chi^2=0.010$, $p=0.919$; $t=1.117$, $p=0.270$).

Tablo 22. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre dişetlerinde hassasiyet/ağrı gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort $\pm$ SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort $\pm$ SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Dişetlerinde hassasiyet/ağrı	15.9 $\pm$ 1.3	12 (37.5)	20 (62.5)	16.1 $\pm$ 1.2	14 (43.7)	18 (56.3)	0.122	0.727

Tablo 22’de propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre dişetlerinde hassasiyet/ağrı gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %37.5’inde dişetlerinde hassasiyet/ağrı geliştiği ve dişetlerinde hassasiyet/ağrının ortalama gelişme zamanının 15.9 ± 1.3 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %43.7’sinde dişetlerinde hassasiyet/ağrı geliştiği ve dişetlerinde hassasiyet/ağrının ortalama gelişme zamanının 16.1 ± 1.2 gün olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında dişetlerinde hassasiyet/ağrının gelişme zamanı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($\chi^2=0.122$, $p=0.727$).



Şekil 10. Propolis ve kontrol grubu hastalarında dişetlerinde hassasiyet/ağrı için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 10’da propolis ve kontrol grubu hastalarında dişetlerinde hassasiyet/ağrı için Kaplan-Meier eğrileri yer almaktadır. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 22’de gösterilmektedir.

Tablo 23. Propolis ve kontrol grubu hastalarında dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti	1. derece	10 (83.3)	8 (57.1)			18 (69.2)
	2. derece ve üzeri	2 (16.7)*	6 (42.9)**		0.216***	8 (30.8)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Dişetlerinde hassasiyet/ağrının görülme süresi		5.0±4.3	4.9±3.8	t=-0.045	0.964	5.0±3.9

*2. derece dişetlerinde hassasiyet/ağrı= 2 kişi

**2. derece dişetlerinde hassasiyet/ağrı= 4 kişi, 3. derece dişetlerinde hassasiyet/ağrı= 2 kişi

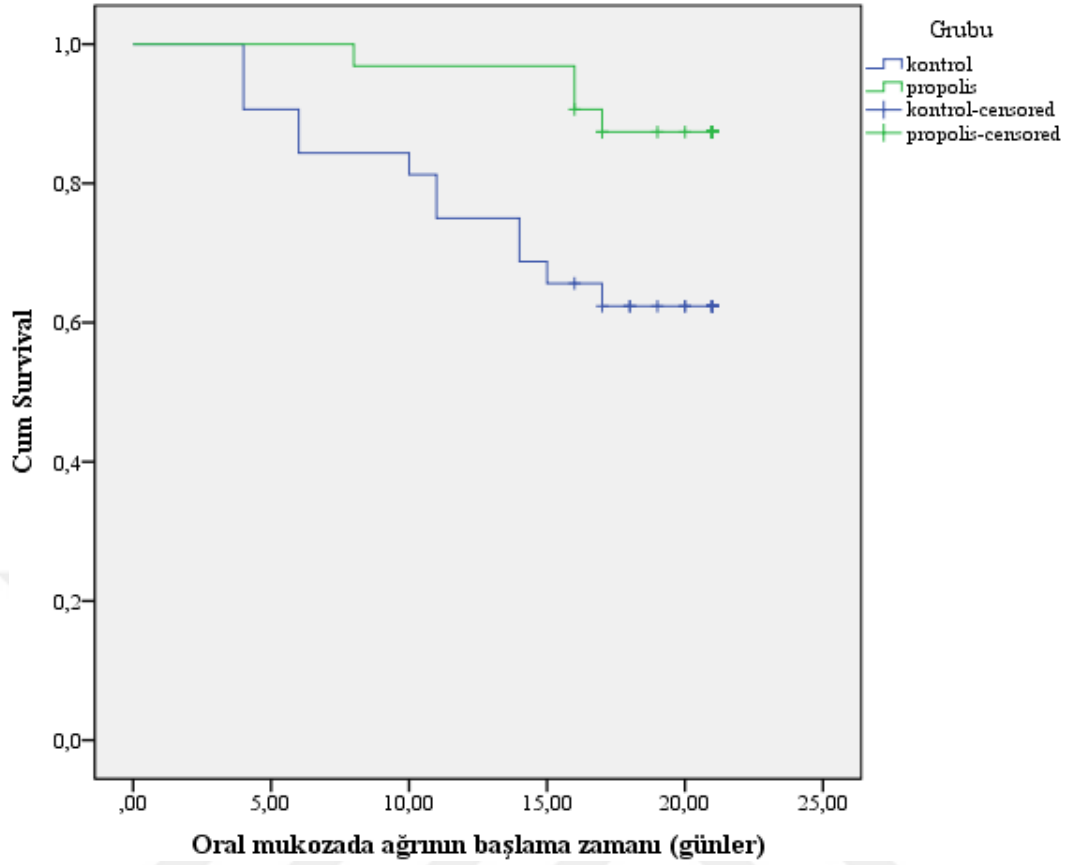
***Fisher exact test yapıldı.

Propolis ve kontrol grubu hastalarında dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin dağılımı Tablo 23'te yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %83.3'ünde (n=10), kontrol grubundaki hastaların %57.1'inde (n=8) 1. derecede dişetlerinde hassasiyet/ağrı geliştiği ve dişetlerinde hassasiyet/ağrının ortalama görülme süresinin propolis grubunda 5.0 ± 4.3 gün, kontrol grubunda 4.9 ± 3.8 gün olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti ve görülme süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0.216$; $t=-0.045$ $p=0.964$).

Tablo 24. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre oral mukozada ağrı gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort $\pm$ SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort $\pm$ SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Oral mukozada ağrı	20.2 $\pm$ 0.5	4 (12.5)	28 (87.5)	16.7 $\pm$ 1.1	12 (37.5)	20 (62.5)	5.909	0.015

Tablo 24'te propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre oral mukozada ağrı gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %12.5'inde oral mukozada ağrı geliştiği ve oral mukozada ağrının ortalama gelişme zamanının 20.2 ± 0.5 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %37.5'inde oral mukozada ağrı geliştiği ve oral mukozada ağrının ortalama gelişme zamanının 16.7 ± 1.1 gün olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında oral mukozada ağrının gelişme zamanı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($\chi^2=5.909$, $p=0.015$)



Şekil 11. Propolis ve kontrol grubu hastalarında oral mukozada ağrı için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 11’de propolis ve kontrol grubu hastalarında oral mukozada ağrı için Kaplan-Meier eğrileri yer almaktadır. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 25. Propolis ve kontrol grubu hastalarında oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti	1. derece	3 (75.0)	3 (25.0)			6 (37.5)
	2. derece ve üzeri	1 (25.0)*	9 (75.0)**		0.118***	10 (62.5)
		Ort±SS	Ort±SS			Ort±SS
Oral mukozada ağrının görülme süresi (gün)		2.8±1.5	8.1±3.7	t= 2.788	0.015	6.8±4.0

*2. derece oral mukozada ağrı: 1 kişi

**2. derece oral mukozada ağrı: 7 kişi, 3. derece oral mukozada ağrı: 2 kişi

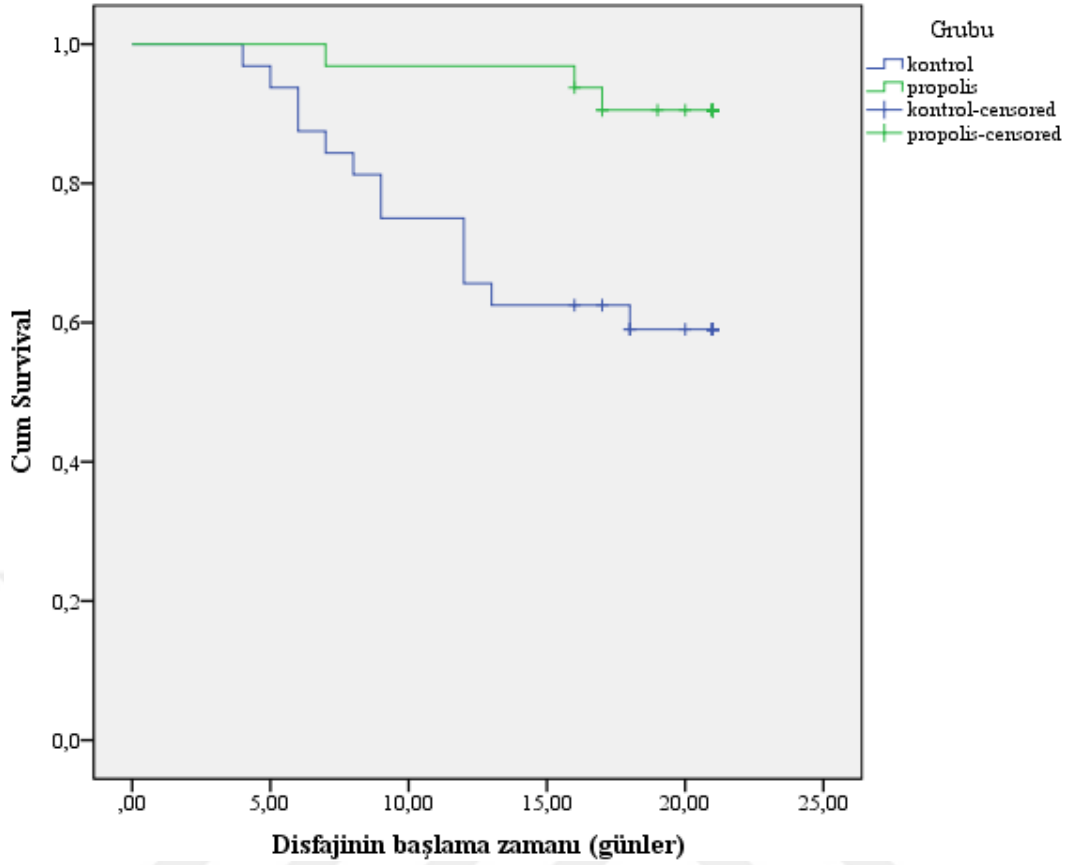
***Fisher exact test yapıldı.

Tablo 25’te propolis ve kontrol grubu hastalarında oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti ve görülme süreleri yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %75.0’inde (n=3) 1. derecede, kontrol grubundaki hastaların da %75.0’inde (n=9) 2. derece veya üzerinde oral mukozada ağrı geliştiği ve oral mukozada ağrının ortalama görülme süresinin propolis grubunda 2.8 ± 1.5 gün, kontrol grubunda da 8.1 ± 3.7 gün olduğu bulunmuştur. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p > 0.05$), ancak oral mukozada ağrının görülme süresi yönünden anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır ($t = 2.788$, $p = 0.015$).

Tablo 26. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre disfaji gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Disfaji	20.3±0.5	3 (9.4)	29 (90.6)	16.2±1.1	13 (40.6)	19 (59.4)	8.711	0.003

Tablo 26’da propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre disfaji gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %9.4’ünde disfaji geliştiği ve disfajinin ortalama gelişme zamanının 20.3 ± 0.5 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %40.6’sında disfaji geliştiği ve disfajinin ortalama gelişme zamanının 16.2 ± 1.1 gün olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında disfajinin gelişme zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edilmiştir ($\chi^2 = 8.711$, $p = 0.003$).



Şekil 12. Propolis ve kontrol grubu hastalarında disfaji için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 12’de propolis ve kontrol grubu hastalarında disfaji için Kaplan-Meier eğrileri yer almaktadır. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 26’da gösterilmektedir.

Tablo 27. Propolis ve kontrol grubu hastalarında disfajinin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Disfajinin en yüksek şiddeti	1. derece	2 (66.7)	7 (53.8)		1.000***	9 (56.3)
	2. derece ve üzeri	1 (33.3)*	6 (46.2)**			7 (43.8)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Disfajinin görülme süresi (gün)		3.3±1.5	7.7±3.4	t= 2.097	0.055	6.9±3.6

*2. derece disfaji: 1 kişi

**2. derece disfaji: 3 kişi, 3. derece disfaji: 3 kişi

***Fisher exact test yapıldı.

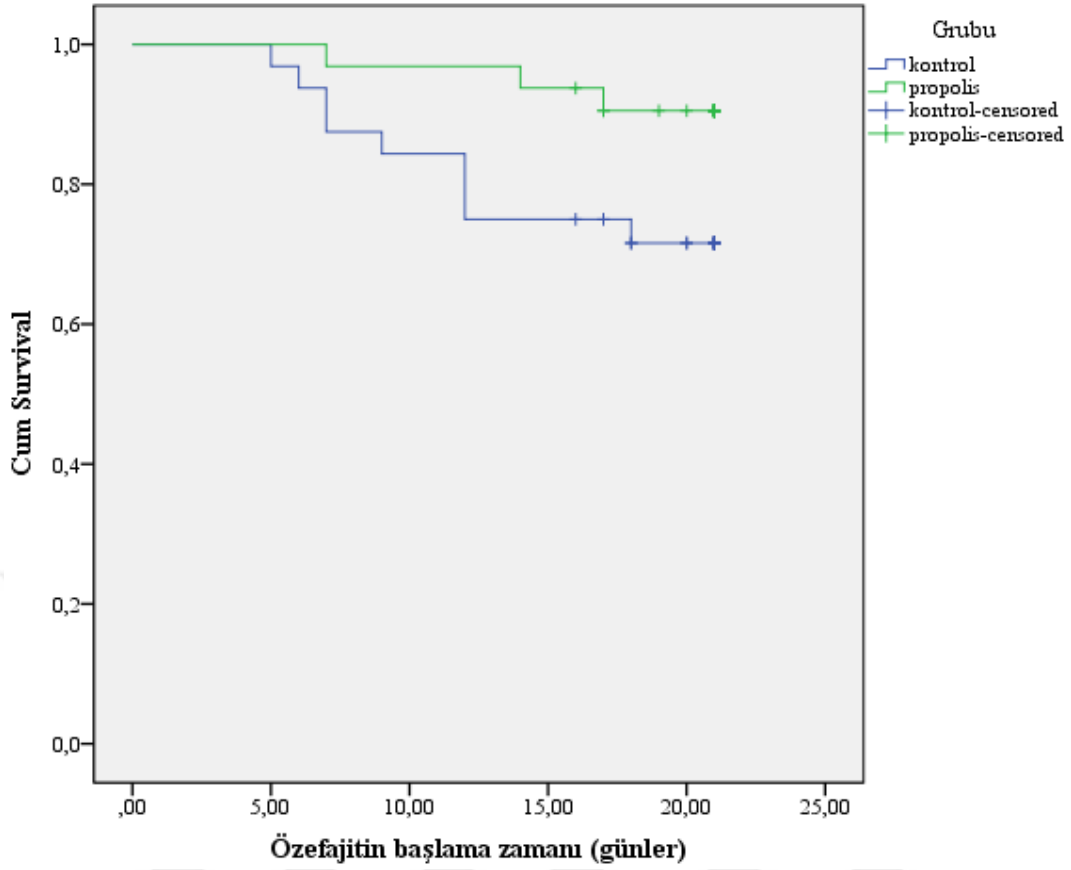
Propolis ve kontrol grubu hastalarında disfajinin en yüksek şiddeti ve görülme süreleri Tablo 27’de verilmiştir. Propolis grubundaki hastaların %66.7’sinde (n=2) ve kontrol grubundaki hastaların %53.8’inde (n=7) 1. derecede disfaji geliştiği ve disfajinin

ortalama görülme süresinin propolis grubunda 3.3 ± 1.5 gün, kontrol grubunda 7.7 ± 3.4 gün olduğu tespit edilmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında disfajinin en yüksek şiddeti ve görülme süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 28. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre özefajit gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	X ²	Log Rank p
Özefajit	20.2±0.5	3 (9.4)	29 (90.6)	17.8±1.0	9 (28.1)	23 (71.9)	3.819	0.051

Tablo 28’de propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre özefajit gelişmiş hasta oranı yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %9.4’ünde özefajit geliştiği ve özefajitin ortalama gelişme zamanının 20.2 ± 0.5 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %28.1’inde özefajit geliştiği ve özefajitin ortalama gelişme zamanının 17.8 ± 1.0 gün olduğu saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında özefajitin gelişme zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($\chi^2=3.819$, $p=0.051$).



Şekil 13. Propolis ve kontrol grubu hastalarında özefajit için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 13'te propolis ve kontrol grubu hastalarında özefajit için Kaplan-Meier eğrileri yer almaktadır. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 28'de gösterilmektedir.

Tablo 29. Propolis ve kontrol grubu hastalarında özefajitin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Özefajitin en yüksek şiddeti	1. derece	2 (66.7)	4 (44.4)			6 (50.0)
	2. derece ve üzeri	1 (33.3)*	5 (55.6)**		1.000***	6 (50.0)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Özefajitin görülme süresi (gün)		4.0±1.0	8.3±4.1	t=1.750	0.111	7.2±4.0

*2. derece özefajit= 1 kişi

**2. derece özefajit= 2 kişi, 3. derece özefajit= 3 kişi

***Fisher exact test yapıldı.

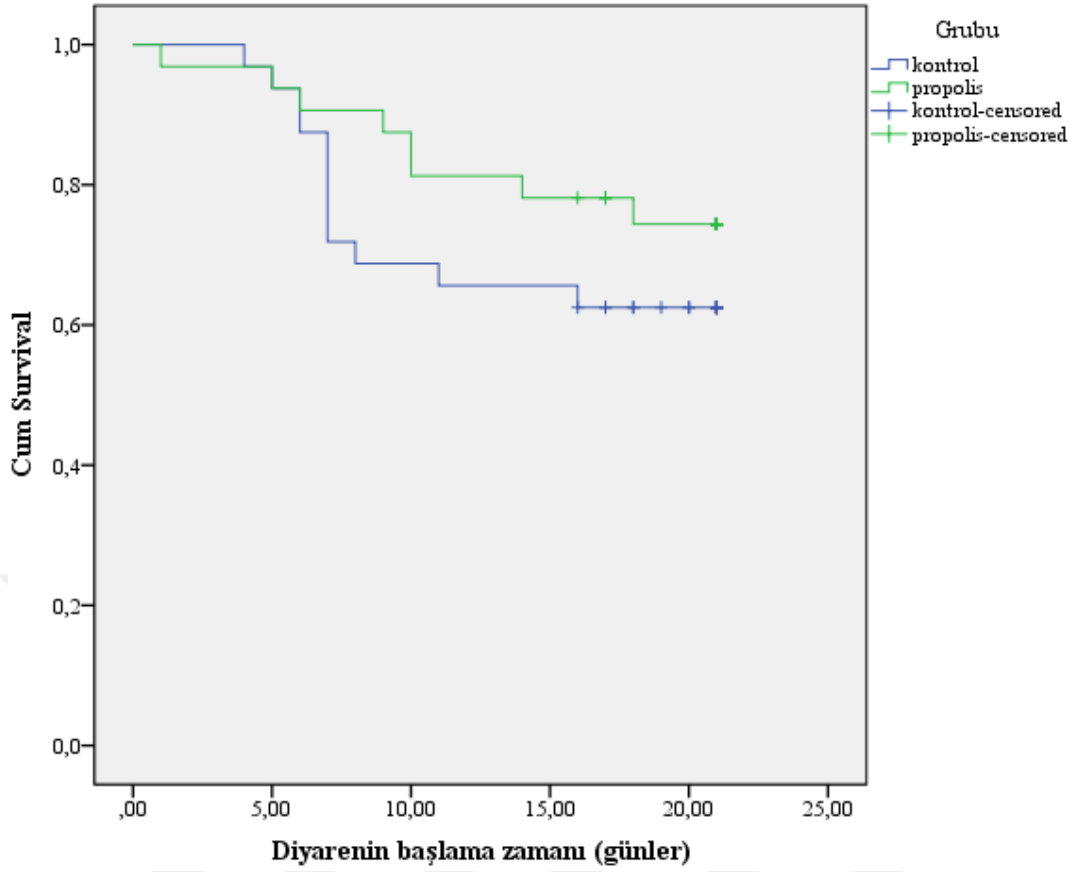
Tablo 29'da propolis ve kontrol grubu hastalarında özefajitin en yüksek şiddeti ve görülme süreleri yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %66.7'sinde (n=2) 1.

derecede, kontrol grubundaki hastaların %55.6'sında (n=5) 2. derece veya üzerinde özefajit geliştiği ve özefajitin ortalama görülme süresinin propolis grubunda 4.0 ± 1.0 gün, kontrol grubunda da 8.3 ± 4.1 gün olduğu tespit edilmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında özefajitin en yüksek şiddeti ve görülme süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Tablo 30. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre diyare gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	X ²	Log Rank p
Diyare	8 (25.0)	24 (75.0)	18.0±1.0	12 (37.5)	20 (62.5)	16.0±1.2	1.263	0.261

Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre diyare gelişmiş hasta oranı Tablo 30'da yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %25.0'inde, kontrol grubundaki hastaların da %37.5'inde diyare geliştiği ve diyarenin ortalama gelişme zamanının propolis grubunda 18.0 ± 1.0 gün, kontrol grubunda da 16.0 ± 1.2 gün olduğu tespit edilmiştir. Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında diyarenin gelişme zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($\chi^2=1.263$, $p=0.261$).



Şekil 14. Propolis ve kontrol grubu hastalarında diyare için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 14'te propolis ve kontrol grubu hastalarında diyare için Kaplan-Meier eğrileri yer almaktadır. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 30'da gösterilmektedir.

Tablo 31. Propolis ve kontrol grubu hastalarında diyarenin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Diyarenin en yüksek şiddeti	1. derece	5 (62.5)	7 (58.3)	1.000***		12 (60.0)
	2. derece ve üzeri	3 (37.5)*	5 (41.7)**			8 (40.0)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Diyarenin görülme süresi (gün)		5.6±4.2	6.0±3.6	t= 0.213	0.834	5.9 ± 3.8

*2. derece diyare: 2 kişi, 3. derece diyare: 1 kişi

**2. derece diyare: 4 kişi, 3. derece diyare: 1 kişi

***Fisher exact test yapıldı.

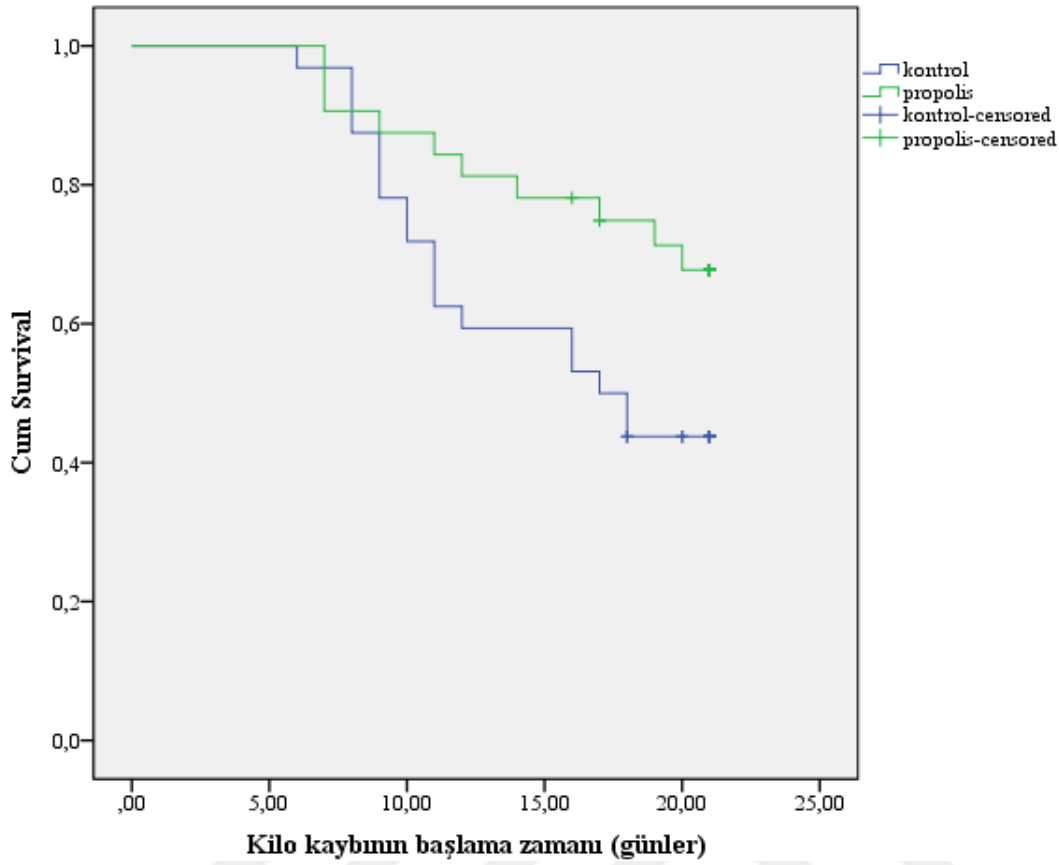
Propolis ve kontrol grubu hastalarında diyarenin en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin dağılımı Tablo 31'de yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %62.5'inde (n=5), kontrol grubundaki hastaların %58.3'ünde (n=7) 1. derecede diyare geliştiği ve

diyarenin ortalama görölme süresinin propolis grubunda 5.6 ± 4.2 gün, kontrol grubunda da 6.0 ± 3.6 gün olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında diyarenin en yüksek şiddeti ve görölme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p=1.000$, $p=0.834$).

Tablo 32. Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre kilo kaybı gelişmiş hasta oranı

Değişken	Propolis Grubu (n=32)			Kontrol Grubu (n=32)			İstatistiksel Analiz	
	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	Olay n (%)	Sansürlü n (%)	Ort±SS	X ²	Log Rank p
Kilo kaybı	10 (31.2)	22 (68.8)	18.3±0.9	18 (56.2)	14 (43.8)	15.7±1.0	4.033	0.045

Propolis ve kontrol grubu hastalarında KT günlerine göre kilo kaybı gelişmiş hasta oranı Tablo 32’de yer almaktadır. Kemoterapi tedavisi sırasında propolis grubundaki hastaların %31.2’sinde kilo kaybı geliştiği ve kilo kaybının ortalama gelişme zamanının 18.3 ± 0.9 gün olduğu, kontrol grubundaki hastaların da %56.2’sinde kilo kaybı geliştiği ve kilo kaybının ortalama gelişme zamanının 15.7 ± 1.0 gün olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında kilo kaybının gelişme zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu belirlenmiştir ($x^2=4.033$, $p=0.045$).



Şekil 15. Propolis ve kontrol grubu hastalarında kilo kaybı için Kaplan-Meier eğrileri

Şekil 15'te propolis ve kontrol grubu hastalarında kilo kaybı için Kaplan-Meier eğrileri yer almaktadır. Şekile ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 32'de gösterilmektedir.

Tablo 33. Propolis ve kontrol grubu hastalarında kilo kaybının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin karşılaştırılması

		Propolis grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=32)	İstatistiksel Analiz		Toplam (n=64)
Değişkenler		N (%)	N (%)	Test	p	N (%)
Kilo kaybının en yüksek şiddeti	1. derece	10 (100.0)	14 (77.8)		0.265*	24 (85.7)
	2. derece	0 (0.0)	4 (22.2)			4 (14.3)
		Ort±SS	Ort±SS	Test	p	Ort±SS
Kilo kaybının görülme süresi (gün)		9.0±4.6	9.6±3.9	t=0.372	0.713	9.4±4.1

*Fisher exact test yapıldı.

Propolis ve kontrol grubu hastalarında kilo kaybının en yüksek şiddeti ve görülme sürelerinin dağılımı Tablo 33'te yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların tamamında (n=10), kontrol grubundaki hastaların %77.8'inde (n=14) 1. derecede kilo kaybı geliştiği ve

kilo kaybının ortalama görülme süresinin propolis grubunda 9.0 ± 4.6 gün, kontrol grubunda 9.6 ± 3.9 gün olduğu bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında kilo kaybının en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0.265$; $t=0.372$, $p=0.713$).

Tablo 34. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile gastrointestinal semptomların gelişme zamanı arasındaki ilişki

Oral Mukozitin Başlama Zamanı				
Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	Toplam (n=64)
Ağız kuruluğunun başlama zamanı	r	-0.103	0.450	0.498
	p	0.870	0.107	0.030
	N	5	14	19
Bulantının başlama zamanı	r	-0.284	0.478	0.314
	p	0.586	0.061	0.155
	N	6	16	22
Dişetlerinde hassasiyet/ağrının başlama zamanı	r	---	0.243	0.405
	p		0.499	0.151
	N	4	10	14
Oral mukozada ağrının başlama zamanı	r	---	0.692	0.796
	p		0.013	0.000
	N	3	12	15
Disfajinin başlama zamanı	r	---	0.557	0.656
	p		0.060	0.008
	N	3	12	15
Özefajitin başlama zamanı	r	---	0.431	0.595
	p		0.247	0.041
	N	3	9	12
Diyarenin başlama zamanı	r	---	0.469	0.299
	p		0.171	0.373
	N	1	10	11
Kilo kaybının başlama zamanı	r	0.667	0.144	0.349
	p	0.219	0.691	0.202
	N	5	10	15

r: Spearman's rho

Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile gastrointestinal semptomların gelişme zamanı arasındaki ilişki Tablo 34'te verilmiştir. Propolis grubundaki hastalarda sadece OM'nin gelişme zamanı ile ağız kuruluğu, bulantı ve kilo kaybının gelişme zamanları arasında korelasyon hesaplanabilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki hastalarda OM'nin gelişme zamanı ile oral mukozada ağrının gelişme zamanı arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki

bulunduğu ($r=0.692$, $p=0.013$), ancak diğer değişkenler ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Tüm hastalarda, OM'nin gelişme zamanı ile ağız kuruluşunun gelişme zamanı arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde, OM'nin gelişme zamanı ile oral mukozada ağrının gelişme zamanı arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde, OM'nin gelişme zamanı ile disfajinin gelişme zamanı ve özefajitin gelişme zamanı arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0.498$, $p=0.030$; $r=0.796$, $p<0.01$; $r=0.656$, $p=0.008$; $r=0.595$, $p=0.041$).

Tablo 35. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin en yüksek şiddeti ile gastrointestinal semptomların en yüksek şiddetinin karşılaştırılması

Oral Mukozitin En Yüksek Şiddeti				
Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	Toplam (n=64)
Ağız kuruluşunun en yüksek şiddeti	r	0.612	0.483	0.444
	p	0.272	0.080	0.057
	N	5	14	19
Bulantının en yüksek şiddeti	r	0.316	0.480	0.434
	p	0.541	0.060	0.044
	N	6	16	22
Dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti	r	---	0.303	0.364
	p		0.395	0.201
	N	4	10	14
Oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti	r	---	0.896	0.912
	p		0.000	0.000
	N	3	12	15
Disfajinin en yüksek şiddeti	r	---	0.539	0.588
	p		0.071	0.021
	N	3	12	15
Özefajitin en yüksek şiddeti	r	---	0.697	0.731
	p		0.037	0.007
	N	3	9	12
Diyarenin en yüksek şiddeti	r	---	- 0.480	-0.436
	p		0.160	0.180
	N	1	10	11
Kilo kaybının en yüksek şiddeti	r	---	0.425	0.447
	p		0.221	0.095
	N	5	10	15

r: Spearman's rho

Tablo 35'te propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin en yüksek şiddeti ile gastrointestinal semptomların en yüksek şiddetinin karşılaştırılması yer almaktadır. Propolis grubundaki hastalarda OM'nin en yüksek şiddeti ile ağız kuruluşunun ve bulantının en

yüksek şiddeti arasında korelasyon hesaplanabilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir ($r=0.612$, $p=0.272$; $r=0.316$, $p=0.541$).

Kontrol grubundaki hastalarda OM'nin en yüksek şiddeti ile oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde ve OM'nin en yüksek şiddeti ile özefajitin en yüksek şiddeti arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır ($r=0.896$, $p<0.01$; $r=0.697$, $p=0.037$). Ancak kontrol grubundaki hastalarda OM'nin en yüksek şiddeti ile diğer gastrointestinal semptomların en yüksek şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tüm hastalarda OM'nin en yüksek şiddeti ile bulantının en yüksek şiddeti arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde, OM'nin en yüksek şiddeti ile oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde, OM'nin en yüksek şiddeti ile disfaji ve özefajitin en yüksek şiddetleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunduğu saptanmıştır ($r=0.434$, $p=0.044$; $r=0.912$, $p=0.000$; $r=0.588$, $p=0.021$; $r=0.731$, $p=0.007$).

Tablo 36. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile gastrointestinal semptomların görülme süreleri arasındaki ilişki

		Oral Mukozitin Görülme Süresi		
Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	Toplam (n=64)
Ağız kuruluğunun görülme süresi	r	-0.600	0.255	0.221
	p	0.285	0.378	0.362
	N	5	14	19
Bulantının görülme süresi	r	0.618	0.637	0.407
	p	0.191	0.008	0.060
	N	6	16	22
Dişetlerinde hassasiyet/ağrının görülme süresi	r	0.000	0.511	0.466
	p	1.000	0.131	0.093
	N	4	10	14
Oral mukozada ağrının görülme süresi	r	0.000	0.338	0.552
	p	1.000	0.283	0.033
	N	3	12	15
Disfajinin görülme süresi	r	-0.500	-0.018	0.301
	p	0.667	0.955	0.275
	N	3	12	15
Özefajitin görülme süresi	r	0.500	0.442	0.507
	p	0.667	0.233	0.092
	N	3	9	12
Diyarenin görülme süresi	r	---	-0.088	-0.196
	p		0.810	0.564
	N	1	10	11
Kilo Kaybının görülme süresi	r	-0.600	0.706	0.329
	p	0.285	0.023	0.231
	N	5	10	15

r: Spearman's rho

Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile gastrointestinal semptomların görülme süreleri arasındaki ilişki Tablo 36'da yer almaktadır. Propolis grubunda, OM'nin görülme süresi ile gastrointestinal semptomların görülme süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Oral mukozitin görülme süresi ile diyarenin görülme süresi arasında korelasyon hesaplanamamıştır.

Kontrol grubunda OM'nin görülme süresi ile bulantının ve kilo kaybının görülme süreleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunurken (sırasıyla $r=0.637$, $p=0.008$; $r=0.706$, $p=0.023$) diğer gastrointestinal semptomların görülme süreleri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tüm hastalarda OM'nin görülme süresi ile oral mukozada ağrının görülme süresi arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu ($r=0.552$,

p=0.033), ancak diğer gastrointestinal semptomların görülme süreleri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p>0.05).

Tablo 37. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin gelişme zamanı arasındaki ilişki

Oral Mukozitin Gelişme Zamanı				
Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	Toplam (n=64)
Nötropenin gelişme zamanı	r	0.041	0.248	0.188
	p	0.922	0.320	0.359
	N	8	18	26
Lökopeninin gelişme zamanı	r	-0.654	0.222	0.017
	p	0.078	0.376	0.936
	N	8	18	26
Trombositopeninin gelişme zamanı	r	0.262	0.014	0.044
	p	0.530	0.955	0.829
	N	8	18	26

Tablo 37'de propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin gelişme zamanı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin gelişme zamanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (p>0.05).

Tablo 38. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süreleri arasındaki ilişki

Oral Mukozitin Görülme Süresi				
Değişkenler		Propolis Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	Toplam (n=64)
Nötropenin görülme süresi	r	0.008	0.135	-0.052
	p	0.973	0.750	0.800
	N	18	8	26
Lökopeninin görülme süresi	r	0.050	-0.048	-0.050
	p	0.844	0.911	0.809
	N	18	8	26
Trombositopeninin görülme süresi	r	0.045	-0.061	-0.011
	p	0.858	0.885	0.956
	N	18	8	26

Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süreleri arasındaki ilişki Tablo 38'de gösterilmektedir. Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir (p>0.05).

Tablo 39. Kemoterapiye bağı OM yönetiminde hastaya uygulanan tıbbi yaklaşımlar

Hekimin Derece ≥ 2 oral mukozit oluşumunda başladığı tedavi (n=64)	Propolis Grubu (n=32)		Kontrol Grubu (n=32)	
	N	%	N	%
Gelclair			2	11.1
Jetokain+Evigen			1	5.6
Mikostatin	1	12.5	4	22.2
Herhangi bir şey başlanmadı	7	87.5	11	61.1

Tablo 39’da KT’ye bağı OM yönetiminde hastaya uygulanan tıbbi yaklaşımlar yer almaktadır. Propolis grubundaki hastaların %87.5’ine ve kontrol grubundaki hastaların da %61.1’ine derece ≥ 2 OM oluşumunda herhangi bir ürün başlanmadığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Yüksek doz KT ve HKHN, hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılan başlıca tedavi yöntemleridir. Kemoterapi, kanser hastalığını kontrol altına almasının yanında birçok gastrointestinal semptomun gelişmesine neden olmaktadır. Bu semptomlardan OM, önemli bir sorundur ve önlenemez ya da tedavi edilemezse hastaların günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamlarını ve dolayısıyla yaşam kalitelerini etkilemektedir (5, 79). Oral mukozitin önlenmesi/yönetimi için klorheksidin, kriyoterapi, palifermin, glutamin, sukralfat ve çinko gibi birçok tıbbi ya da doğal ürün kullanılmaktadır (118, 189-191). Güncel literatürde, solid tümörü olan ve standart doz KT ya da RT alan hastalarda OM'nin önlenmesi/yönetimi için doğal bir ürün olan propolisin etkinliğini değerlendiren çalışmalar yer almaktadır. Ancak hematolojik kanseri olan, YDKT alan ve/veya HKHN yapılan hastalarda etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle, çalışmamızda lösemi, lenfoma ve MDS tanısı olan YDKT alan ve/veya HKHN yapılan hastalarda OM ve OM'ye bağlı gastrointestinal semptomların önlenmesinde propolisli gargaranın etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma bulguları literatür ile tartışılmıştır.

Bu çalışmada, tüm hastaların 2/5'inde, propolis grubundaki hastaların dörtte birinde, kontrol grubundaki hastaların yarısından daha fazlasında OM geliştiği ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur (Şekil 3). Lee ve arkadaşlarının akut lösemili erişkin hastalarda KT'ye bağlı OM'nin klinik özelliklerini ve bu tür semptomlar için ağırlaştırıcı faktörleri değerlendirdikleri çalışmada, OM insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (192). Hematopoetik kök hücre nakli olan ve YDKT alan hastalar ile yapılan çalışmalarda ise, OM insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (5, 6, 66). Hwu ve Lin'in oral sağlık üzerine propolisin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları metaanaliz çalışmada da, propolisin stomatit için etkili olmadığı belirlenmiştir (193). Literatürde farklı sonuçlar yer almaktadır. Bu çalışmanın sonucu, H₁ hipotezinin desteklendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, OM'nin şiddeti yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamakla birlikte propolis grubunda daha düşüktür (Şekil 4). Salehi ve arkadaşlarının, propolis tabletinin KT'ye bağlı gelişen OM üzerine etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, OM derecesi 7. günde gruplar arasında fark göstermez iken, 14. ve 21. günlerde propolis grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir (181). Kuo ve arkadaşlarının yaptıkları metaanaliz çalışmasında, şiddetli OM

insidansı, propolis grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır (88). Piredda ve arkadaşlarının KT alan meme kanseri hastaları ile yaptıkları çalışmada, propolis artı sodyum bikarbonat kullanan hastalarda yalnızca sodyum bikarbonat kullanan hastalara göre OM derecesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (29). Akhavan-Karbassi ve arkadaşlarının KT alan baş-boyun kanseri hastaları ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, tedavinin 3. ve 7. günlerinde propolis ve plasebo alan hastalar arasında OM şiddeti bakımından anlamlı fark bulunduğu tespit edilmiştir (173). Bu çalışmada da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte propolis grubunda OM şiddeti daha düşük bulunmuştur.

Literatürde, hematolojik kanseri olan hastalarda OM'nin, tedavinin 2. haftasında geliştiği bildirilmektedir (194). Bu çalışmada, propolis grubu hastalarında (sırasıyla 17.9 ± 1.0 , 20.6 ± 0.3) kontrol grubu hastalarına (sırasıyla 13.1 ± 1.3 , 18.5 ± 0.8) göre OM ve derece 2 OM gelişimine kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11 ve 12). Propolisin antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin OM'yi geciktirdiği düşünülmektedir (195, 196). Elde edilen sonuçlara göre, propolis OM gelişimini geciktirmektedir.

Bu çalışmada, propolis grubu hastalarında (9.6 ± 3.4) kontrol grubu (13.7 ± 3.4) hastalarına göre OM'nin görülme süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 13). Benzer şekilde, Akhavan-Karbassi ve arkadaşlarının propolisli gargaranın KT'ye bağlı OM'nin azaltılmasında etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, propolis grubundaki hastaların %65'inin tedavinin 7. gününde tamamen iyileştiği (173), Liu ve arkadaşlarının balın KRT'ye bağlı OM üzerindeki profilaktik ve terapötik etkilerini araştırdıkları randomize kontrollü çalışmaların metaanaliz incelemesinde de, balın mukozitin iyileşme süresinde etkili olduğu tespit edilmiştir (197). Bu çalışma sonuca göre, propolisli gargara OM'nin görülme süresini azaltmaktadır.

Çalışmamızda, kontrol grubu hastalarında propolis grubu hastalarına göre OM ve derece 2-3 OM oluşumu riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 14 ve 16). Bu çalışmaya benzer şekilde Piredda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, OM'yi önlemede propolis artı sodyum bikarbonatın, sodyum bikarbonattan daha etkili olduğu (29), Kuo ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları metaanaliz çalışmada da, şiddetli OM insidansının, propolis grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmektedir (88).

Bu çalışmada, yaş ve cinsiyetin OM ve derece 2-3 OM oluşumu için risk faktörü olmadığı belirlenmiştir (Tablo 14 ve 16). Benzer şekilde, Valeh ve arkadaşlarının HKHN olan hastalar ile yaptıkları çalışmada, yaş grupları arasında OM insidansı yönünden ve cinsiyetler arasında OM'nin şiddeti yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı (5), Lee ve arkadaşlarının akut lösemi hastaları ile yaptıkları çalışmada da, yaş ve cinsiyetin OM derecesi üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (79). Bu çalışmadan farklı olarak, Shouval ve arkadaşlarının allojenik HKHN hastaları ile yaptıkları çalışmada, daha genç yaşın orta ila şiddetli OM ile ilişkili olduğu (198), Berger ve arkadaşlarının allojenik/otolog KHN hastaları ile yaptıkları çalışmada, 65 yaşın altındaki ve kadın hastalarda OM insidansının daha yüksek olduğu (199), Wardill ve arkadaşlarının yaptıkları sistematik incelemede de, kadın cinsiyette OM riskinin arttığı bildirilmektedir (200).

Bu çalışmada, fazla kilolu ya da üzerinde olan hastalarda OM riski 3.0 kat daha yüksek bulunmuştur (Tablo 14). Bunun nedeni, BKİ yüksek olan hastaların daha yüksek dozlarda KT almaları ile ilişkili olabilir. Ancak BKİ'ne göre derece 2-3 OM oluşumu riski yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 16). Shouval ve arkadaşlarının allojenik HKHN hastaları ile yaptıkları çalışmada, obezitenin mukozit ile ilişkili olmadığı (67), Wardill ve arkadaşlarının yaptıkları sistematik incelemede de, hem düşük hem de yüksek BKİ'nin OM riski için prediktif faktör olduğu ancak kanıtların yetersiz olduğu bildirilmektedir (200). Robien ve arkadaşlarının kronik miyelojenöz lösemi için allojenik HKHN hastalarında OM şiddetini öngören faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, $BKİ \geq 25$ olan hastalarda OM şiddeti riskinin arttığı (201), Shouval ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, allojenik HKHN hastalarında daha düşük BKİ'nin orta ila şiddetli OM ile ilişkili olduğu bulunmuştur (198). Literatürde, sonuçlar birbiri ile farklılık göstermektedir.

Bu çalışmada, MDS tanısı olan hastalarda OM riski 2.7 kat ve derece 2-3 OM riski 3.8 kat daha yüksek olmasına rağmen tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 14 ve 16). Riskin MDS hastalarında göreceli olarak artış göstermesinin nedeni, araştırmaya alınan MDS hastalarının tamamının HKHN hastası olması ile ilişkili olabilir. Bu çalışmaya benzer şekilde, Ramírez-Amador ve arkadaşlarının çalışmasında, akut lösemi tipleri ile OM gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunmadığı (8), Hong ve arkadaşlarının hematolojik kanser hastaları ile yaptıkları çalışmada da, tanı tipleri arasında OM insidansı yönünden anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır (194). Bu çalışmadan farklı

olarak, Valeh ve arkadaşlarının HKHN hastaları ile yaptıkları çalışmada, OM insidansı ve şiddetinin lösemi hastalarında daha yüksek olduğu (5), Martinez ve arkadaşlarının YDKT alan hastalar ile yaptıkları çalışmada da, mukozit insidansının akut lösemi hastalarında NHL hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (93).

Araştırmaya alınan hastaların tanı süreleri arasında OM ve derece 2-3 OM oluşumu riski yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 14 ve 16). Bu çalışmaya benzer şekilde Çakmak ve Nural'ın (2018) ayaktan KT alan hastalar ile yaptıkları çalışmada da, tanı süreleri arasında OM insidansı yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (17).

Hematopoetik kök hücre nakli olma durumunun OM oluşumu için prediktif faktör olmadığı, ancak HKHN yapılan hastalarda derece 2-3 OM riskinin arttığı bulunmuştur (Tablo 14 ve 16). Literatürde ise, bu çalışmadan farklı olarak HKHN olan hastalarda miyeloablatif tedavinin ve GVHH profilaksisinde kullanılan metotreksatın OM riskini arttırdığı bildirilmektedir (194, 198, 200). Diğer çalışmalarda da, benzer şekilde HKHN yapılan hastaların yarısından daha fazlasında derece 2 ve üzeri OM geliştiği ve HKHN'nin OM şiddetini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmektedir (3, 4, 79).

Bu çalışmada, kanser tedavisi öyküsünün OM ve derece 2-3 OM için risk faktörü olmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde Nishimura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, KT ve RT öyküsünün OM insidansını etkilemediği (74), Çakmak ve Nural'ın çalışmasında da KT öyküsünün OM insidansı ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (17).

Çalışmamızda, figaro azaltılmış yoğunluklu allojenik nakil hazırlık protokolü /BEAM/allojenik miyeloablatif kök hücre transplantasyonu protokolü ve AML remisyon indüksiyon tedavisi/refrakter veya relaps AML ve ALL tedavisi alan hastalarda OM oluşumu riskinin arttığı belirlenmiştir (Tablo 14). Bu çalışmaya benzer şekilde, Martinez ve arkadaşlarının akut lösemi ve NHL hastaları ile yaptıkları çalışmada, indüksiyon KT'si alan akut lösemi hastalarının %90'ında OM geliştiği tespit edilmiştir (93). Kashiwazaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, bu çalışmadan farklı olarak konvansiyonel kök hücre nakli olan hastalar ile allojenik HKHN için azaltılmış yoğunluklu rejimler alan hastalar arasında şiddetli OM insidansı yönünden anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (98).

Çok değişkenli regresyon analizine göre, kontrol grubu ve AML remisyon indüksiyon tedavisi/refrakter veya relaps AML ve ALL tedavisi alan hastalarda OM oluşumu riski anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, BKİ'ne göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, KT protokolü OM gelişiminde etkili faktör olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda, komorbidite durumunun OM ve derece 2-3 OM oluşumu için risk faktörü olmadığı saptanmıştır (Tablo 14 ve 16). Benzer şekilde Çakmak ve Nural'ın çalışmasında, solid tümörü olan ve ayaktan KT alan hastalarda komorbiditenin OM için risk faktörü olmadığı (17), Shouval ve arkadaşlarının allojenik HKHN hastaları ile yaptıkları çalışmada da komorbidite indeksinin derece 2-4 OM için risk faktörü olmadığı bulunmuştur (198).

Günlük alınan sıvı miktarının yeterli olması oral mukozanın nemliliğinin sürdürülmesine, dişler ve ağız mukozası arasındaki mekanik temastan kaynaklanan tahrişin hafifletilmesine yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte yeterli sıvı alımı YDKT alan hastalarda sıklıkla gelişen ağız kuruluğunu azaltarak şiddetli OM'yi önleyebilmektedir (202). Bizim çalışmamızda ise, hastaların günlük sıvı tüketim miktarının OM ve derece 2-3 oluşumu için risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 14 ve 16).

Bu çalışmada, diş muayenesi yaptırma ve diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumunun OM ve derece 2-3 OM oluşumu için prediktif faktör olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 14 ve 16). Benzer şekilde Hong ve arkadaşlarının çalışmasında, plak indeksi ve çürük, eksik ve dolgulu diş skorunun KT'ye bağlı OM insidansı ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (194). Bu çalışmadan farklı olarak Coracin ve arkadaşlarının çalışmasında ise, dental plağın OM insidansının belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (203).

Araştırmaya alınan hastaların diş fırçalama durumu ve sıklığının OM ve derece 2-3 OM oluşumu için risk faktörü olmadığı bulunmuştur (Tablo 14 ve 16). Bu çalışmaya benzer şekilde, da Silva ve arkadaşlarının HKHN öncesi ağız bakımının OM'nin ciddiyeti ve klinik sonuçları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, HKHN'den önce ağız bakımı alan ve almayan hastalar arasında OM insidansı yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (204). Bu çalışmadan farklı olarak Çakmak ve Nural'ın çalışmasında, dişini fırçalamayan hastalarda OM insidansının daha yüksek bulunduğu (71), Soga ve arkadaşlarının çalışmasında da, HKHN hastalarına uygulanan ağız bakımı stratejilerinin ülseratif OM prevalansını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (202).

Hastaların kendi öz bakımlarının yanı sıra profilaktik profesyonel ağız sağlığı bakımı sağlanması OM açısından yararlı olacaktır (205).

Bu çalışmada, protez dişin OM ve derece 2-3 OM oluşumu için risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 14 ve 16). Benzer şekilde Vokurka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, oral protezin OM insidansının prediktörü olmadığı (9), Çakmak ve Nural'ın (2018) yaptıkları çalışmada, protez diş kullanan ve kullanmayan hastalar arasında OM sıklığı yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı (71), Nishimura ve arkadaşlarının çalışmasında da, protezlerin OM insidansını etkilemediği bildirilmektedir (74).

Çalışmamızda, OM öyküsünün OM ve derece 2-3 OM oluşumu için risk faktörü olmadığı bulunmuştur (Tablo 14 ve 16). Bunun nedeni, daha önce OM gelişen hastaların immünolojik yanıtları ile ilişkili olabilir. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde OM öyküsünün OM için risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (9, 17). Bu çalışmadan farklı olarak Berger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ağız içi lezyon öyküsü olan hastalarda OM insidansının daha düşük bulunduğu (199), Nishimura ve arkadaşlarının çalışmasında da, önceki KT'ye bağlı gelişen OM öyküsünün, OM için öngörücü faktör olduğu saptanmıştır (74).

Araştırmaya alınan hastaların sigara kullanma durumunun OM ve derece 2-3 OM oluşumu üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Tablo 14 ve 16). Benzer şekilde Shouval ve arkadaşlarının allojenik HKHN hastaları ile yaptıkları çalışmada, sigara kullanma durumunun OM riski ile ilişkili olmadığı (198), Robien ve arkadaşlarının kronik miyelojenöz lösemi için HKHN yapılan hastalar ile yaptıkları çalışmada da, sigara içme durumunun OM dereceleri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (201). Bu çalışmadan farklı olarak Wardill ve arkadaşlarının yaptıkları sistematik incelemede, sigara içmenin OM için prediktif faktör olduğu (200), Berger ve arkadaşlarının çalışmasında, sigara içmeyenlerin daha yüksek OM derecelerine sahip olduğu (199), Patussi ve arkadaşlarının çalışmasında da, sigara içenlerin içmeyenlere göre mukozit geliştirme olasılığının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bu etkinin nedeni olarak da sigaranın oral mukozada hiperkeratoz gelişiminde etkili olduğu öne sürülmüştür (206).

Çalışmamızda alkol kullanma durumunun OM ve derece 2-3 OM oluşumu için prediktif faktör olmadığı saptanmıştır (Tablo 14 ve 16). Bu çalışmaya benzer şekilde, Berger ve arkadaşlarının HKHN hastaları ile yaptıkları çalışmada, nakilden önceki son 3 ay içinde

günde en az bir bardak şarap/bira tüketen hastalarda OM dereceleri daha düşük bulunmasına rağmen aradaki farkın anlamsız olduğu bildirilmektedir (199).

Araştırmaya alınan hastalarda şiddetli nötropeni gelişme durumunun OM oluşumu ve 7. gün nötrofil değerinin OM ve derece 2-3 OM oluşumu için risk faktörü olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak Martinez ve arkadaşlarının YDKT alan akut lösemi ve NHL hastaları ile yaptıkları çalışmada ise, derece 4 nötropenin mukozit riskini arttırdığı bildirilmektedir (93).

Tükürük, oral mukozayı ve dişleri zararlı etkenlerden korumaktadır. Tükürüğün akış hızında azalma ya da içeriğindeki değişiklikler, oral mukoza sağlığının ve savunma mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır (207). Yapılan çalışmalarda, YDKT alan hastalarda tükürük akış hızında azalma olduğu gösterilmiştir (208, 209). Tükürük akış hızındaki azalma ağız kuruluğunun önemli bir nedenidir (49). Çeşitli tipte kanser hastaları ile yapılan çalışmalarda, kanser tedavisine bağlı olarak hastalarda en sık görülen gastrointestinal semptomun ağız kuruluğu olduğu bildirilmektedir (15, 63, 210). Bu çalışmada, tüm hastalarda ağız kuruluğu semptomunun ikinci en sık görülen semptom olduğu, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında ağız kuruluğunun insidansı, şiddeti, başlama zamanı ve görülme süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır (Şekil 7, Tablo 18 ve 19). Sonuç olarak, propolis ile yapılan gargaranın ağız kuruluğunu önlemede etkisinin olmadığı görülmüştür.

Bulantı, özellikle yüksek dozlarda KT'nin toksik etkilerine bağlı olabileceği gibi OM'nin bir sonucu da olabilmektedir. Bu çalışmada, tüm hastalarda bulantı semptomunun en sık görülen semptom olduğu, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında bulantının insidansı, şiddeti, başlama zamanı ve görülme süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 7, Tablo 20 ve 21). Gruplar arasında bulantı yönünden fark olmaması bulantı semptomunun OM'ye değil de KT'nin toksik etkilerine bağlı olarak gelişmiş olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada, tüm hastaların 2/5'inde dişetlerinde hassasiyet/acı geliştiği, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında dişetlerinde hassasiyet/acığının insidansı, şiddeti, başlama zamanı ve görülme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 7, Tablo 22 ve 23). Benzer şekilde Hwu ve Lin'in meta-analiz çalışmasında, propolisin diş plağını azaltmada etkisi olmasına rağmen bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

saptanmıştır (193). Sonuç olarak propolis ile yapılan gargaranın dişetlerinde hassasiyet/ağrıyı önlemediği ya da azaltmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, tüm hastaların yaklaşık 1/4'ünde oral mukozada ağrı gelişmiştir. Propolis grubundaki hastalarda oral mukozada ağrının insidansı ve görülme süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu, başlama zamanının ise daha uzun olduğu belirlenmiştir (Şekil 7, Tablo 24 ve 25). Ancak gruplar arasında oral mukozada ağrının şiddeti yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 25). Bu çalışmadan farklı olarak Frowen ve arkadaşlarının çeşitli türdeki kanser hastaları ile yaptıkları çalışmada, hastaların 1/5'inde ağız/boğaz ağrısı geliştiği (82), Staudenmaier ve arkadaşlarının KHN hastalarında OM'nin yükü ve hastaların bakış açısını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, OM hastalarının yaklaşık 1/5'inde şiddetli ağrı geliştiği (3), Mamdoh ve arkadaşlarının KT'ye bağlı mukozit gelişen hastalarda Irak propolis ağız yıkamasının antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, propolisli gargaranın tedaviden önce ve tedaviden iki hafta sonra ağrının şiddetini önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (196). Bu çalışmadan elde edilen sonuca göre, propolis ile yapılan gargaranın oral mukozada ağrıyı önlediği ve geciktirdiği ancak şiddetini azaltmadığı bulunmuştur.

Oral mukozite bağlı gelişen eritemli ve ülseratif lezyonlar çok ağrılıdır ve disfajiye neden olmaktadır (211). Bizim çalışmamızda, tüm hastalarda disfaji görülme sıklığı diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur (82, 210). Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında disfajinin insidansı, şiddeti ve görülme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı ancak propolis grubunda (20.3 ± 0.5) kontrol grubuna göre (16.2 ± 1.1) disfajinin başlama zamanının daha uzun olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7, Tablo 26 ve 27). Benzer şekilde Akhavan Karbassi ve arkadaşlarının çalışmasında da, propolis ve plasebo alan hastalar arasında yeme ve içme yetenekleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (173). Bu çalışma sonucuna göre, propolis ile yapılan gargaranın disfajiyi önlemediği ya da azaltmadığı, ancak başlama zamanını geciktirdiği görülmüştür. Propolisin hem OM hem de ağrının başlama zamanını geciktirdiği dikkate alınırsa disfajiyi geciktirmesi beklenen bir sonuçtur diyebiliriz.

Bu çalışmada, tüm hastaların yaklaşık 1/5'inde özefajit geliştiği, propolis ve kontrol grubu hastaları arasında özefajitin insidansı, başlama zamanı, şiddeti ve görülme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır (Şekil 7, Tablo 28 ve 29). Sonuç

olarak, propolis ile yapılan gargaranın özefajiti önlemediği ya da azaltmadığı sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda propolis ve kontrol grubu hastaları arasında diyarenin insidansı, başlama zamanı, şiddeti ve görülme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 7, Tablo 30 ve 31). Diyare, KT'nin toksik etkilerine bağlı olarak tek başına ya da OM'nin bir sonucu olarak gelişebilmektedir. Gruplar arasında diyare yönünden fark bulunmaması, bu semptomun OM ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca gruplar arasında KT protokollerinin benzer olması da sonucu destekler niteliktedir.

Oral mukozit gelişen hastalarda iştahsızlık, bulantı, kusma ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak kilo kaybı gelişebilmektedir (66, 88). Bu çalışmada, propolis grubunda (18.3 ± 0.9) kontrol grubuna göre (15.7 ± 1.0) kilo kaybının ortalama başlama zamanı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulunmakla birlikte gruplar arasında kilo kaybının insidansı, şiddeti ve görülme süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 7, Tablo 32 ve 33). Propolis grubunda kilo kaybının başlama zamanının daha uzun olması, OM'nin de daha geç başlaması ile ilişkili olabilir.

Kanser tedavisi alan hastalarda OM'nin başlaması ile birlikte ağız kuruluğu, tat, ses ve koku değişiklikleri, oral mukozada ağrı/hassasiyet, dişlerde/takma dişlerde rahatsızlık, anoreksi, disfaji, mukozada kalınlaşma, kanama, ülserler ve trismus gibi birçok semptom gelişmektedir (3, 12, 74, 82). Bu çalışmada, tüm hastalarda OM'nin başlama zamanı ile ağız kuruluğu, oral mukozada ağrı, disfaji ve özefajit semptomlarının başlama zamanı arasında, kontrol grubu hastalarında da OM'nin başlama zamanı ile oral mukozada ağrının başlama zamanı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunduğu, propolis grubu hastalarında ise, OM'nin başlama zamanı ile diğer gastrointestinal semptomların başlama zamanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir.

Yüksek doz KT alan hastalarda genellikle OM daha şiddetli yaşanmaktadır ve OM'nin şiddeti ile birlikte diğer gastrointestinal semptomların şiddeti de artmaktadır (3, 192). Bu çalışmada, tüm hastalarda OM'nin şiddeti ile bulantı, oral mukozada ağrı, disfaji ve özefajitin şiddeti arasında, kontrol grubu hastalarında da OM'nin şiddeti ile oral mukozada ağrı ve özefajitin şiddeti arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunduğu, propolis grubunda ise OM'nin şiddeti ile diğer gastrointestinal semptomların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 35). Benzer şekilde Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, KT'ye bağlı OM'nin şiddeti ile yeme güçlüğü'nün şiddeti arasında

pozitif yönde ilişki olduğu bildirilmektedir (79). Staudenmaier ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, bu çalışmadan farklı olarak bulantı ve kusmanın OM ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (3).

Bu çalışmada, tüm hastalarda OM'nin görülme süresi ile oral mukozada ağrının görülme süresi arasında ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile bulantı ve kilo kaybının görülme süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (Tablo 36). Kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile bulantının görülme süresi arasındaki anlamlı ilişki dikkate alındığında, hastaların beslenmesinin hem oral mukozadaki değişikliklerden hem de bulantıdan etkilendiği ve kilo kaybını OM'nin yanı sıra bulantıya bağlı beslenme bozukluğunun da etkilemiş olduğu düşünülmektedir. Propolis grubunda ise OM'nin görülme süresi ile diğer gastrointestinal semptomların görülme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni, propolis grubunda OM gelişen hastaların çoğunun OM derecelerinin daha düşük olmasına bağlı olabilir.

Kemoterapiye bağlı gelişen miyelosupresyon, oral nötrofillerin sayısında azalmaya ve dolayısıyla oral mukozada mikroorganizmaların koloni oluşturmaya neden olabilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda, nötropeni gelişen hastalarda OM riskinin daha yüksek olduğu, OM'li hastalarda nötropenin şiddeti ve süresi ile birlikte enfeksiyon riskinin de arttığı ve enfeksiyonla ilişkili ölümlerin OM gelişen hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (16, 93). Bizim çalışmamızda ise, hem propolis hem de kontrol grubu hastalarında OM'nin başlama zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin başlama zamanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde, Elting ve arkadaşlarının solid tümörü olan ve KT alan hastalar ile yaptıkları çalışmada, nötropeni ve trombositopeni süresinin, mukozitli ve mukozitsiz sikluslar arasında benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (16). Bu çalışmadan farklı olarak Shouval ve arkadaşlarının çalışmasında ise, OM'nin gecikmiş nötrofil engraftmanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (198).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışma sonuçları aşağıda yer almaktadır:

- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek ve BKİ yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaz iken ($p>0.05$), Karnofsky puanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında tanı, tanı süresi, kanser tedavisi öyküsü, HKHN olma durumu, nakil şekli, tedavi protokolü ve komorbidite puanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaz iken ($p>0.05$), komorbidite durumu yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 5).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında günlük sıvı tüketimi, diş muayenesini yaptıрма durumu, diş muayenesini yaptıрма zamanı, diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu, diş hekiminin bildirdiği ağız sağlığı sorunu, diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı, protez diş kullanma durumu, protez dişin özelliği, OM öyküsü, sigara kullanma durumu, sigara kullanma süresi, sigarayı bırakanların kullanma süresi, sigarayı bırakma zamanı, alkol kullanma durumu, alkolü bırakanların kullanma süresi ve alkolü bırakma zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında hastanede yatış süreleri ve OM takip süreleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında başlangıç nötrofil değeri, nötropeni varlığı ve nötropeni şiddeti, başlangıç trombosit değeri ve başlangıç lökosit değeri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında TPN kullanımı, OM için opioid analjezik kullanımı, GVHH gelişme durumu, IV antibiyotik kullanma durumu, başlama zamanı ve kullanım süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM görülme sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 3).

- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM'nin şiddeti yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4).
- Propolis grubunda OM'nin 6. gün başladığı ve yalnızca 1. derecede olduğu, 12. günde 2. derecede OM görüldüğü; kontrol grubunda OM'nin 4. gün başladığı ve yalnızca 1. derecede olduğu, 6. günde 2. derecede ve 15. günde 3. derecede OM görüldüğü saptanmıştır (Tablo 10).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM'nin gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.006$) (Tablo 11 ve Şekil 5).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında derece 2 ve üzeri OM'nin gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.020$) (Tablo 12 ve Şekil 6).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında OM'nin görülme süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.009$) (Tablo 13).
- Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre, tüm hastalarda grup, BKİ ve tedavi protokolü değişkenlerine göre OM riski yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunurken ($p<0.05$); yaş, cinsiyet, tanı, tanı süresi, kanser tedavisi öyküsü, HKHN olma durumu, nakil şekli, komorbidite durumu, günlük sıvı tüketimi, diş muayenesini yaptıрма durumu, diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu, diş fırçalama durumu ve sıklığı, protez diş kullanma durumu, OM öyküsü, sigara kullanma durumu, alkol kullanma durumu, şiddetli nötropeni gelişme durumu ve 7. gün nötrofil değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).
- Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, kontrol grubu hastalarında propolis grubu hastalarına göre OM oluşumu riski 4.9 kat ($p<0.05$), fazla kilolu ve üzerinde olan hastalarda normal kilolu olan hastalara göre 2.3 kat ($p>0.05$) ve AML remisyon indüksiyon tedavisi/refrakter veya relaps AML ve ALL tedavisi alan hastalarda konsolidasyon tedavisi alanlara göre 12.5 kat ($p<0.05$) daha yüksek tespit edilmiştir. Grup, BKİ ve tedavi protokolü değişkenleri OM riskinin %33.8'ini açıklamaktadır (Tablo 15).
- Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre, tüm hastalarda grup ve HKHN olma durumuna göre derece 2-3 OM riski yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunurken ($p<0.05$); yaş, cinsiyet, BKİ, tanı, tanı süresi, kanser tedavisi öyküsü,

komorbidite durumu, günlük sıvı tüketimi, diş muayenesini yaptırma durumu, diş hekiminin ağız sağlığı sorunu bildirme durumu, diş fırçalama durumu ve sıklığı, protez diş kullanma durumu, OM öyküsü, sigara kullanma durumu, alkol kullanma durumu ve 7. gün nötrofil değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16).

- Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre kontrol grubu hastalarında propolis grubu hastalarına göre derece 2-3 OM oluşumu riski 8.7 kat ($p<0.05$) ve HKHN olan hastalarda HKHN olmayanlara göre 5.1 kat ($p<0.05$) daha yüksek bulunmuştur. Grup ve HKHN olma durumu derece 2-3 OM oluşumu riskinin yaklaşık 1/4'ünü açıklamaktadır (Tablo 17).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında ağız kuruluğu, bulantı, dişetlerinde hassasiyet/ağrı, oral mukozada ağrı, özefajit, diyare ve kilo kaybı semptomlarının görülme sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaz iken ($p>0.05$); OM ve disfaji görülme sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p>0.05$) (Şekil 7).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında ağız kuruluğunun başlama zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18 ve Şekil 8).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında ağız kuruluğunun en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 19).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında bulantının gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 20 ve Şekil 9).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında bulantının en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 21).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında dişetlerinde hassasiyet/ağrının gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22 ve Şekil 10).

- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında dişetlerinde hassasiyet/ağrının en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 23).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında oral mukozada ağrının gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 24 ve Şekil 11).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaz iken ($p>0.05$), görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 25).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında disfajinin gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 26 ve Şekil 12).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında disfajinin en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 27).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında özefajitin gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 28 ve Şekil 13).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında özefajitin en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 29).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında diyarenin gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 30 ve Şekil 14).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında diyarenin en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 31).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında kilo kaybının gelişme zamanı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 32 ve Şekil 15).
- Propolis ve kontrol grubu hastaları arasında kilo kaybının en yüksek şiddeti ve görülme süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 33).
- Propolis grubunda OM'nin gelişme zamanı ile gastrointestinal semptomların gelişme zamanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda OM'nin gelişme zamanı ile oral mukozada ağrının gelişme zamanı ($p=0.013$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tüm hastalarda OM'nin

gelişme zamanı ile ağız kuruluğunun gelişme zamanı ($p=0.030$), oral mukozada ağrının gelişme zamanı ($p<0.001$), disfajinin gelişme zamanı ($p=0.008$) ve özefajitin gelişme zamanı ($p=0.041$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 34).

- Propolis grubunda OM'nin en yüksek şiddeti ile gastrointestinal semptomların en yüksek şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı ($p>0.05$), kontrol grubunda OM'nin en yüksek şiddeti ile oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti ($p<0.001$) ve özefajitin en yüksek şiddeti ($p=0.037$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu, tüm hastalarda da OM'nin en yüksek şiddeti ile bulantının en yüksek şiddeti ($p=0.044$), oral mukozada ağrının en yüksek şiddeti ($p<0.001$), disfajinin en yüksek şiddeti ($p=0.021$) ve özefajitin en yüksek şiddeti ($p=0.007$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 35).
- Propolis grubunda OM'nin görülme süresi ile gastrointestinal semptomların görülme süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı ($p>0.05$), kontrol grubunda OM'nin görülme süresi ile bulantının görülme süresi ($p=0.008$) ve kilo kaybının görülme süresi ($p=0.023$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu, tüm hastalarda da OM'nin görülme süresi ile oral mukozada ağrının görülme süresi arasında ($p=0.033$) istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (Tablo 34).
- Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin gelişme zamanı ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin gelişme zamanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 37).
- Propolis ve kontrol grubu hastalarında OM'nin görülme süresi ile nötropeni, lökopeni ve trombositopeninin görülme süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 38).
- Propolis grubunda derece ≥ 2 OM gelişen hastaların 1/8'ine, kontrol grubunda ise 1/5'ine hekim tarafından mikostatin başlandığı tespit edilmiştir (Tablo 39).

Bu araştırmanın sonuçları doğrultusunda;

1. Propolis kolay uygulanabilen ve yan etkisi olmayan bir ürün olduğu için YDKT alan ve/veya HKHN yapılan hematolojik kanser hastalarında OM'nin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılması,
2. Propolisli gargaranın etkilerinin sağlık profesyonelleri ile paylaşılması,

3. Propolisli gargaranın hafif-şiddetli OM'nin tedavisinde etkinliğini değerlendiren çalışmaların yapılması,
4. Diğer doğal ürünler ile propolisin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların yürütülmesi,
5. Daha büyük örneklem gruplarında propolisli gargaranın etkinliğini değerlendiren yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Günenç D, Güner Oytun M, Saydam G (2016). Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 1(2): 92-96.
2. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Kremers WK, Phillips GL, Hashmi SK (2016). The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. Biol Blood Marrow Transplant 22(4): 605-616.
3. Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Ostermann H, Berger K (2018). Burden of oral mucositis in stem cell transplant patients-the patients' perspective. Support Care Cancer 26(5): 1577-1584.
4. Jo KS, Kim NC (2014). Incidence and factors influencing oral mucositis in patients with hematopoietic stem cell transplantation. J Korean Acad Nurs 44(5): 542-551.
5. Valeh M, Kargar M, Mansouri A, Kamranzadeh H, Gholami K, Heidari K, Hajibabaei M (2018). Factors affecting the incidence and severity of oral mucositis following hematopoietic stem cell transplantation Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 12(2): 142-152.
6. Vagliano L, Ferat C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, Costazza G, Mega A, Matozzo V, Berni M, Alberani F, Banfi MM, Martinelli L, Munaron S, Orlando L, Lubiato L, Leanza S, Guerrato R, Rossetti A, Messina M, Barzetti L, Satta G, Dimonte V (2011). Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT - results of a multicentre study. Bone Marrow Transplant 46(5): 727-732.
7. Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, Strano S (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. J Exp Clin Cancer Res 39(1): 210.
8. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crespo-Solís E, Irigoyen Camacho E, González-Ramírez I, Ponce-de-León S (2010). Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. Support Care Cancer 18(5): 639-646.
9. Vokurka S, Steinerova K, Karas M, Koza V (2009). Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. Bone Marrow Transplant 44(9): 601-605.
10. Hong B-Y, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, Salner AL, Schauer PK, Joshi P, Fox E, Shin D-G, Weinstock GM, Strausbaugh LD, Dongari-

- Bagtzoglou A, Peterson DE, Diaz PI (2019). Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome* 7(1). doi: 10.1186/s40168-019-0679-5.
11. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, Niederwieser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T, Schouten H, Stone R, Vokurka S, Quinn B, McCann S (2008). Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 26(9): 1519-1525.
 12. Kim JW, Cha Y, Kim SJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ (2012). Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 20(2): 395-403.
 13. Sonis ST (2010). New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis* 16(7): 597-600.
 14. Shankar A, Roy S, Bhandari M, Rath G, Biswas AS, Kanodia R, Adhikari N, Sachan R (2017). Current trends in management of oral mucositis in cancer treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 18(8): 2019. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.8.2019.
 15. Cheng KKF (2007). Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *J Clin Nurs* 16(11): 2114-2121.
 16. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB (2003). The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy induced mucositis. *Cancer* 98(7): 1531-1539.
 17. Çakmak S, Nural N (2019). Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract* 25(1): e12710.
 18. Murphy BA (2007). Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol* 5(9 Suppl 4): 13-21.
 19. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S (2007). Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 15(5): 491-496.
 20. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, Niederwieser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T, Schouten H, Stone R, Vokurka S, Quinn B, Blijlevens N (2009). The prospective oral mucositis audit: Relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients

- receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 43(2): 141-147.
21. Araújo SNM, Luz MHBA, Silva GRFD, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO (2015). Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. *Rev Lat Am Enfermagem* 23(2): 267-274.
 22. Çavuşoğlu H (2007). Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 27(3): 398-406.
 23. Mendonça IG (2016). Propolis as an adjunct to prevention and treatment of radiotherapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Nurs Palliat Care* 1(5): 97-100.
 24. Ecem Bayram N, Gençay Çelemlı Ö, Sorkun K, Cevahir Öz G, Salih B (2013). Determination of major compounds in some Turkish propolis. *Mellifera* 13(26): 3-9.
 25. Rimbach G, Fischer A, Schloesser A, Jerz G, Naoko I, Yoshiyuki I, Ryota M, Seiichi M, Patricia H, Keiji T (2017). Anti-inflammatory properties of Brazilian green propolis encapsulated in a -cyclodextrin complex in mice fed a western-type diet. *Int J Mol Sci* 18(6): 1-14.
 26. Wagh VD (2013). Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv Pharmacol Sci* 2013: 308249.
 27. Dezmirean DS, Mărghițaș LA, Chirilă F, Copaciu F, Simonca V, Bobiș O, Erler S (2017). Influence of geographic origin, plant source and polyphenolic substances on antimicrobial properties of propolis against human and honey bee pathogens. *J Apic Res* 56(5): 588-597.
 28. Bolouri AJ, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Najafi MF, Delavarian Z, Shakeri MT, Mohtashami A (2015). Preventing and therapeutic effect of propolis in radiotherapy induced mucositis of head and neck cancers: a triple-blind, randomized, placebo controlled trial. *Iran J Cancer Prev* 8(5): e4019.
 29. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG (2017). Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care* 26(6): 1-8.
 30. Tietsche De Moraes Hungria V, Chiattoni C, Pavlovsky M, Abenoza LM, Agreda GP, Armenta J, Arrais C, Avendaño Flores O, Barroso F, Basquiera AL, Cao C, Cugliari MS, Enrico A, Foggliatto LM, Galvez KM, Gomez D, Gomez A, De Iracema D, Farias D, Lopez L, Mantilla WA, Martínez D, Mela MJ, Miguel CE, Ovilla R, Palmer L,

- Pavlovsky C, Ramos C, Remaggi G, Santucci R, Schusterschitz S, Sossa CL, Tuna-Aguilar E, Vela J, Santos T, De La Mora O, Machnicki G, Fernandez M, Barreyro P (2019). Epidemiology of hematologic malignancies in real-world settings: findings from the hemato-oncology Latin America observational registry study. *J Glob Oncol* (5): 1-19.
31. Kuba K, Weißflog G, Götze H, García-Torres F, Mehnert A, Esser P (2019). The relationship between acceptance, fatigue, and subjective cognitive impairment in hematologic cancer survivors. *Int J Clin Health Psychol* 19(2): 97-106.
32. Immanuel A, Hunt J, McCarthy H, Van Teijlingen E, Sheppard ZA (2019). Quality of life in survivors of adult haematological malignancy. *Eur J Cancer Care* 28(4): e13067.
33. Türk Hematoloji Derneği. Akut lenfoblastik lösemi [online]. Available from: http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akut_lenfoblastik. [Accessed 4 August 2019].
34. Ünüvar A (2006). Akut myeloblastik lösemi. *Klinik Gelişim* 20(2): 26-32.
35. Demir V, Kahraman S, KATGI A, Pişkin Ö, Özsan GH, Demirkan F, Ündar B, Özcan MA (2012). Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. *DEU Tıp Derg* 26(1): 9-19.
36. Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu (2012). Kronik lenfositik lösemi tanı ve tedavi klavuzu. 3-18.
37. Çağlıyan GA, Aslankarasoy N, Bilgir O (2014). Kronik lenfositik lösemili hastaların değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi 1. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 24(1): 43-48.
38. Haznedaroğlu İC. Kronik miyeloid lösemi (KML). *Türk Hematoloji Derneği-Moleküler Hematoloji Kursu* 34-35.
39. Kırkızlar O, Demir AM (2012). Kronik miyeloid lösemi: patogenez, klinik özellikler, tanı. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 5(2): 1-6.
40. Şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaalioğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, Mayadağlı A, Salepci T, Gümüş M (2011). Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Türk Onkol Derg* 26(3): 108-114.
41. Türk Hematoloji Derneği. http://www.thd.org.tr/THD_Halk/?sayfa=hodgkin [online]. [Accessed 4 June 2019].
42. Evens AM (2019). Non-hodgkin lymphoma. *Conn's Current Therapy* 434-441.
43. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F (2017). Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet* 390(10091): 298-310.

44. Jones R, Ocen J (2020). Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine* 48(2): 97-102.
45. Baykara O (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 5(3): 154-165.
46. Can G (2005). Side effects of antineoplastic drugs and nursing approaches. *HEAD* 2(2): 8-15.
47. Gürman G (2004). Hazırlama rejimleri. *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* 69-74.
48. Özçelik T (2011). Kök hücre transplantasyonu hazırlama rejimleri ve bunların seçiminde dikkat edilecek hususlar. *Türk Hematoloji Derneği* 43-56.
49. Chaveli-Lopez B (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent* e81-90.
50. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent* 8(2): e201-e209.
51. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Radyasyon tedavisi [online]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tedavisi/kanser-tedavisi-nelerdir/433-kanser-tedavisinde-radyasyon.html>. [Accessed 8 August 2019].
52. Tavit B (2014). Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunda hazırlık rejimleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 23(1): 32-41.
53. Ertem G, Kalkım A, Bulut S, Sevil Ü (2009). Radyoterapi alan hastaların evde bakım gereksinimleri ve yaşam kaliteleri. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2(2): 3-12.
54. Özşaran Z, Yalman, D, Yıldırım G, Parvızı M, Esassolak M, Haydaroğlu A (2003). Baş boyun kanseri tanısı ile radyoterapi gören olgularda geç yan etkilerin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 23(3): 195-199
55. Rosenthal DI, Mendoza T, Cleeland C (2009). Identifying head and neck cancer patients at risk for high symptom burden during treatment. *J Clin Oncol* 27(15 Suppl): 6066-6066.
56. Çavuşoğlu T, Yılmaz Ö, Uyanıkgil Y, Ateş U, Aktaş EÖ, Baka M (2017). Türkiye’de kök hücre çalışmaları; etik ve hukuki açıdan güncel durum. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics Law Hist-Special Topics* 3(2): 95-102.
57. Kapucu SS, Karaca Y (2008). Kök hücre naklinde hasta değerlendirmesi ve bakım. *CÜ Hemşirelik Dergisi* 12(3): 52-59.

58. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T (2014). Hematopoetik kök hücre nakli ve tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 23(1): 1-7.
59. Schub ERB, Smith NRM. (2017). Stomatitis (Oral Mucositis): Bone Marrow Transplantation. Ipswich, Massachusetts: EBSCO Publishing.
60. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PSDS (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (São Paulo)* 16(1): eRW4007.
61. Luitel A, Rimal J, Maharjan I, Regmee P (2019). Assessment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: An audit. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 65(1): 61-65.
62. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T (2017). Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol* 7. doi: 10.3389 / fonc.2017.00089.
63. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, Caruselli A, Cartoni C, Massimo P, Masedu F (2015). Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 23(11): 3249-3255.
64. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH (2000). Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 110(2): 292-299.
65. Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE (2015). Oral mucositis induced by anticancer therapies *Curr Oral Health Rep* 2(4): 202-211.
66. Berger K, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, Ostermann H (2018). Burden of oral mucositis: A systematic review and implications for future research. *Oncol Res Treat* 41(6): 399-405.
67. Shouval R, Kouniavsky L, Fein J, Danylesko I, Apel A, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Shimoni A, Nagler A (2017). Determinants for oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prospective evaluation and risk analysis. *Blood* 130(Supplement 1): 3239-3239.
68. Sakellari I, Angelopoulou M, Tsopra O, Dervenoulas I, Tsirigotis P, Spyridonidis A, Liga M, Tsionos K, Anargyrou K, Pouli A, Anagnostopoulos A (2015). A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post

- palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol* 94(10): 1733-1740.
69. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, Shigeta H, Ohue Y, Tasaka T, Kitanaka A, Kubota Y, Tanaka T, Ishida T, Miyake M (2008). Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 87(10): 837-845.
 70. Kamińska M, Juszkievicz M, Tymicka R, Bronikowska A, Kolak A (2016). Procedure in the prevention and nurturing of inflammatory changes of oral mucositis among patients treated for oncological conditions. *Studia Medyczne* 32(2): 145-149.
 71. Çakmak S, Nural N (2018). Kanser hastalarında oral mukozitin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 10(4): 319-329.
 72. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C (2012). Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer* 20(1): 175-183.
 73. Suresh A, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, Mandapal T, Reddy CO, Anand B (2010). Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rsm-hn]. *J Cancer Res Ther* 6(4): 448-451.
 74. Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, Hatake K (2012). Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer* 20(9): 2053-2059.
 75. Al Ibraheemi AA, Shamoun S (2016). Incidence and risk factors of oral mucositis in patients with breast cancer who receiving chemotherapy in Al-Bashir Hospital. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 10(4): 217-223.
 76. Sonis S (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 5(9 Suppl 4): 3-11.
 77. Sonis ST (2009). Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 45(12): 1015-1020.
 78. Kim KI, Kim JW, Lee HJ, Kim BS, Bang SM, Kim I, Oh JM, Yoon SS, Lee JS, Park S (2013). Recombinant human epidermal growth factor on oral mucositis induced by intensive chemotherapy with stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2(88): 107-112.

79. Lee YH, Hong J, Kim I, Choi Y, Park HK (2020). Prospective evaluation of clinical symptoms of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with acute leukemia: A preliminary study. *Clin Exp Dent Res* 6(1): 90-99.
80. Scully C, Sonis S, Diz PD (2006). Oral mucositis. *Oral Dis* 12(3): 229-241.
81. Shumsky A, Bilan E, Sanz E, Petrovskiy F (2019). Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and/or radiotherapy-associated oral mucositis. *Mol Clin Oncol* 10(4): 463-468.
82. Frowen J, Hughes R, Skeat J (2020). The prevalence of patient-reported dysphagia and oral complications in cancer patients. *Support Care Cancer* 28(3): 1141-1150.
83. Eduardo FdP, Bezinelli LM, Gobbi MF, Pereira AZ, Vogel C, Hamerschlak N, Corrêa L (2018). Impact of oral and gastrointestinal mucositis on body weight alterations during hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr Cancer* 70(2): 241-248.
84. Jehn P, Stier R, Tavassol F, Dittmann J, Zimmerer R, Gellrich NC, Kruskemper G, Spalthoff S (2019). Physical and psychological impairments associated with mucositis after oral cancer treatment and their impact on quality of life. *Oncol Res Treat* 42(6): 342-348.
85. Chaitanya NC, Garlapati K, Priyanka DR, Soma S, Suskandla U, Boinepally NH (2016). Assessment of anxiety and depression in oral mucositis patients undergoing cancer chemoradiotherapy: A randomized cross-sectional study. *Indian J Palliat Care* 22(4): 446-454.
86. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, Quinn B, Epstein JB, Blijlevens NMA, Waltimo T, Passweg JR, Correa MEP, Dahllöf G, Garming-Legert KUE, Logan RM, Potting CMJ, Shapira MY, Soga Y, Stringer J, Stokman MA, Vokurka S, Wallhult E, Yarom N, Jensen SB (2015). Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 23(1): 223-236.
87. Spijkervet FKL, Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Vissink A (2021). Should oral foci of infection be removed before the onset of radiotherapy or chemotherapy? *Oral Dis* 27(1): 7-13.

88. Kuo CC, Wang RH, Wang HH, Li CH (2018). Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 26(12): 4001-4009.
89. Pereira NF, Silva PVRD, Fukuoka CY, Michel-Crosato E, Gonçalves AS, Alves FA, Vieira GMM, Biazevic MGH (2018). Measurement of oral health quality of life among patients who underwent haematopoietic stem-cell transplantation. *Braz Oral Res* 32(0).
90. Bezinelli LM, Eduardo FP, Neves VD, Correa L, Lopes RM, Michel-Crosato E, Hamerschlak N, Biazevic MG (2016). Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 25(4): 668-674.
91. Aghamohamamdi A, Hosseinimehr SJ (2016). Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integr Cancer Ther* 15(1): 60-68.
92. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 62(6): 400-422.
93. Martinez JM, Pereira D, Chacim S, Mesquita E, Sousa I, Martins A, Azevedo T, Mariz JM (2014). Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* (9): 2563.
94. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, Sobecks R, Sweetenham J, Bolwell B (2006). Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 135(3): 374-381.
95. Eduardo FP, Bezinelli LM, Gobbi M, Rosin FC, Carvalho DL, Ferreira MH, da Silva CC, Hamerschlak N, Corrêa L (2019). Retrospective study of the digestive tract mucositis derived from myeloablative and non-myeloablative/reduced-intensity conditionings with busulfan in hematopoietic cell transplantation patient. *Support Care Cancer* 27(3):839-848.
96. Çakmak S, Nural N (2020). Kemoterapi ve Radyoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit: Bir Gözden Geçirme. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 13(3): 185-194.
97. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, Lu ZJ, Spielberger R (2006). Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to

- assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 37(4):393-401.
98. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue N (2012). A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Support Care Cancer* 20(5): 933-939.
 99. Markiewicz MR, Margarone III JE, Barbagli G, Scannapieco FA (2007). Oral mucosa harvest: an overview of anatomic and biologic considerations. *EAU-EBU Update Series* 5(5): 179-187.
 100. Chen J, Ahmad R, Li W, Swain M, Li Q (2015). Biomechanics of oral mucosa. *J R Soc Interface* 12(109): 20150325.
 101. Groeger SE, Meyle J (2015). Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol* 2000 69(1): 46-67.
 102. Organization WH (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment.
 103. U.S. Department of Health And Human Services (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [online]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. [Accessed 4 May 2020].
 104. Sonis ST (2012). A comparison and assessment of scoring scales for mucositis. (Ed: Sonis ST). *Oral mucositis*. Springer Healthcare Ltd., Tarporley, 39-46.
 105. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD, Rao NG, Potting C, Cheng KK, Freidank A, Brennan MT, Bowen J, Dennis K, Lalla RV, MASCC/ISOO (2013). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21(11): 3191-3207.
 106. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21(11): 3165-3177.

107. Chandel S, Khan MA, Singh N, Agrawal A, Khare V (2017). The effect of sodium bicarbonate oral rinse on salivary pH and oral microflora: A prospective cohort study. *Natl J Maxillofac Surg* 8(2): 106-109.
108. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, Fall-Dickson JM, Johansen J, Ameringer S, Kataoka T, Weikel D, Eilers J, Ranna V, Vaddi A, Lalla RV, Bossi P, Elad S (2019). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 27(10): 3949-3967.
109. Epstein JB, Silverman Jr S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG (2001). Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92(4): 875-885.
110. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R (2011). Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. *Contemp Clin Dent* 2(1): 8-12.
111. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, Kannarunimit D, Katanyoo K, Chakkabat C, Setakornnukul J, Wongsrita S, Jirawatwarakul N, Lertbusayanukul C, Sripan P, Traisathit P (2018). Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 26(3): 879-886.
112. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P (2009). Mar. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18(2): 174-178.
113. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, Chufal KS, Bhatt ML (2017). Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer* 25(5): 1439-1443.
114. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120(10): 1453-1461.

115. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, Bowen J, Gibson R, Saunders DP, Zadik YJC (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 126(19): 4423-4431.
116. Richards D (2017). Chlorhexidine mouthwash plaque levels and gingival health. *Evid Based Dent* 18(2): 37-38.
117. Ilango P, Arulpari M, Medona M, Abirami T (2013). Chlorhexidine: A miracle chemical. *IJCRR* 5(18): 26-34.
118. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R (2017). Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: A systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med* 46(9): 680-688.
119. Madan PD, Sequeira PS, Shenoy K, Shetty J (2008). The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: A randomized control trial. *J Cancer Res Ther* 4(1): 3-8.
120. Mehdipour M, Zenoz AT, Kermani IA, Hosseinpour A (2011). A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru* 19(1): 71-73.
121. Bernardi A, Teixeira CS (2015). The properties of chlorhexidine and undesired effects of its use in endodontics. *Quintessence Int* 46(7): 575-582.
122. Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C (2018). Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: A double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 179(5): 1056-1061.
123. Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF (2013). Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist* 33(3): 123-127.
124. Urriquia M, Theresa B, Marin J, Jose DF (2014). Efficacy of topical pilocarpine in the management of primary aqueous tear deficiency: An initial study. *Philipp J Ophthalmol* 39(1): 6-11.
125. Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N (2012). Prevention and management of mucositis in patients with cancer: A review article. *Iran J Cancer Prev* 5(4): 216-220.
126. Lockhart P, Brennan M, Kent M, Packman C, Norton H, Fox P, Frenette G (2005). Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 35(7): 713-720.

127. Kanagalingam J, Chopra A, Hong MH, Ibrahim W, Villalon A, Lin JC (2017). Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy. *Oncol Rev* 11(2): 341-341.
128. Soylu Özler G, Okuyucu Ş, Akoğlu E (2014). The efficacy of sucralfate and chlorhexidine as an oral rinse in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Adv Med Sci* 2014: 986203.
129. Ala S, Saeedi M, Janbabai G, Ganji R, Azhdari E, Shiva A (2016). Efficacy of sucralfate mouth wash in prevention of 5-fluorouracil induced oral mucositis: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Nutr Cancer* 68(3): 456-463.
130. Mozaffari HR, Payandeh M, Ramezani M, Sadeghi M, Mahmoudiahmadabadi M, Sharifi R (2017). Efficacy of palifermin on oral mucositis and acute GVHD after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in hematology malignancy patients: a meta-analysis of trials. *Wspolczesna Onkol* 21(4): 299-305.
131. Vadhan-Raj S, Goldberg JD, Perales MA, Berger DP, Brink MRM (2013). Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. *J Cell Mol Med* 17(11): 1371-1384.
132. Treister N, Nieder M, Baggott C, Olson E, Chen L, Dang H, Krailo M, August A, Sung L (2016). Caphosol for prevention of oral mucositis in pediatric myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Cancer* 116: 21.
133. Wasko-Grabowska A, Rzepecki P, Oborska S, Barzal J, Gawronski K, Mlot B, Szczylik C (2011). Efficiency of supersaturated calcium phosphate mouth rinse treatment in patients receiving high-dose melphalan or BEAM prior to autologous blood stem cell transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 43(8): 3111-3113.
134. Quinn B (2013). Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy: a review of current data. *Eur J Cancer Care (Engl)* 22(5): 564-579.
135. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Ågren MS (2007). Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 15(1): 2-16.
136. Rambod M, Pasyar N, Ramzi M (2018). The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 33: 14-21.

137. Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Moghaddam AA (2012). Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 15(7): 413-417.
138. Gholizadeh N, Mehdipour M, Chavoshi SH, Kahani S, Sadrzadeh-Afshar M-S (2017). The effect of orally-administered zinc in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia. *Int J Cancer Manag* 10(8): e9252.
139. Anderson PM, Lalla RV (2020). Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients* 12(6): 1675.
140. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P (2018). Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients* 10(11): 1564.
141. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (4): Cd000978.
142. Manzi ND, Silveira R, dos Reis PED (2016). Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. *J Adv Nurs* 72(4): 735-746.
143. Gholizadeh N, Sheykhbahaei N, Sadrzadeh-Afshar M-S (2016). New treatment approaches of oral mucositis: a review of literature. *Adv Hum Biol* 6(2): 66-72.
144. Park SH, Han SH (2018). Effect of oral cryotherapy for reducing oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Korean J Adult Nurs* 30(4): 362-375.
145. Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G (2012). Five-year follow-up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplantation shows no safety concerns. *Eur J Cancer Care (Engl)* 21(6): 822-828.
146. Shin N, Kang Y (2019). The effects of oral cryotherapy on oral mucositis, reactive oxygen series, inflammatory cytokines, and oral comfort in gynecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *J Korean Acad Nurs* 49(2): 149-160.
147. Soliman HMM (2019). The effect of cryotherapy on chemotherapy induced oral mucositis in Egyptian cancer patients: A randomized controlled trial. *J Prof Nurs Educ Pract* 9(11): 63.

148. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F (2016). The effects of oral cryotherapy on chemotherapy-induced oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation of blood stem cells: A clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 18(4): e24775.
149. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L (2014). Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9(9): e107418.
150. Silva GBL, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, Duarte LGL, Abreu MHN, Queiroz-Júnior CM, Silva TA, Batista AC (2015). Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci* 30(1): 117-126.
151. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun R-J, Gueiros LA, Majorana A, Nair RG, Ranna V, Tissing WJE, Vaddi A, Lubart R, Migliorati CA, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S (2019). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 27(10): 3969-3983.
152. Samdariya S, Lewis S, Kauser H, Ahmed I, Kumar D (2015). A randomized controlled trial evaluating the role of honey in reducing pain due to radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian J Palliat Care* 21(3): 268-273.
153. Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A, Rahmani A, Ghahramanian A, Asghari Jafarabadi M, Onyeka TC, Davoodi A (2019). The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial. *Clin Oral Investig* 23(4): 1811-1821.
154. Xu JL, Xia R, Sun ZH, Sun L, Min X, Liu C, Zhang H, Zhu YM (2016). Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* 45(12): 1618-1625.
155. Nagi R, Patil DJ, Rakesh N, Jain S, Sahu S (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res* 8(3): 245-254.
156. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandwal A, Majorana A, Ottaviani G (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and

- clinical practice guidelines-part 2: Honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer* 28(5): 2457–2472.
157. Anjum S, Ullah A, Khan K, Attaullah M, Khan H, Ali H, Bashir MA, Tahir M, Ansari M, Ghramh H, Adgaba N, Dash C (2018). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi J Biol Sci* 26(7): 1695-1703.
 158. Martinotti S, Ranzato E (2015). Propolis: A new frontier for wound healing? *Burns Trauma* 3(1): 9.
 159. Ferreira JM, Fernandes-Silva CC, Salatino A, Negri G, Message D (2017). New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. *J Sci Food Agric* 97(11): 3552-3558.
 160. Kasiotis KM, Anastasiadou P, Papadopoulos A, Machera K (2017). Revisiting Greek propolis: Chromatographic analysis and antioxidant activity study. *PloS One* 12(1): e0170077.
 161. Kurek-Górecka A, Rzepecka-Stojko A, Górecki M, Stojko J, Sosada M, Świerczek-Zięba G (2013). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules* 19(1): 78-101.
 162. Dota KFD, Consolaro MEL, Svidzinski TIE, Bruschi ML (2011). Antifungal activity of Brazilian propolis microparticles against yeasts isolated from vulvovaginal candidiasis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 1-8.
 163. Yıldırım A, Duran GG, Duran N, Jenedi K, Bolgul BS, Miraloglu M, Muz M (2016). Antiviral activity of Hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Med Sci Monit* 22: 422-430.
 164. Munstedt K (2019). Bee products and the treatment of blister-like lesions around the mouth, skin and genitalia caused by herpes viruses-A systematic review. *Complement Ther Med* 43: 81-84.
 165. Cavalcante DRR, de Oliveira PS, Góis SM, Soares AF, Cardoso JC, Padilha FF, de Albuquerque Júnior RLC (2011). Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. *Braz J Otorhinolaryngol* 77(3): 278-284.
 166. Doğan H, Silici S, Ozcimen AA (2020). Biological effects of propolis on cancer. *Turkish journal of agriculture - Food science and technology* 8(3): 573.
 167. Bouzahouane H, Ayari A, Guehria I, Riah O (2021). Propolis: Antimicrobial activity and chemical composition analysis. *J Microbiol Biotechnol Food Sci* 10(6): e3211-e3211.

168. Al-Waili N, Al-Ghamdi A, Ansari MJ, Al-Attal Y, Salom K (2012). Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolates in single and polymicrobial cultures. *Int J Med Sci* 9(9): 793-800.
169. Siqueira ABS, Rodriguez LRNDA, Santos RKB, Marinho RRB, Abreu S, Peixoto RF, Gurgel BCdV (2015). Antifungal activity of propolis against *Candida* species isolated from cases of chronic periodontitis. *Braz Oral Res* 29(1): 1-6.
170. Sforcin JM (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother Res* 30(6): 894-905.
171. Abdelrazeg S, Hussin H, Salih M, Shaharuddin B (2020). Propolis composition and applications in medicine and health. *Int Med J* 25(3): 1505-1542.
172. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A (2018). Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomed Pharmacother* 98: 469-483.
173. AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, SadrAbad MJ (2016). Randomized double blind placebo controlled trial of propolis for oral mucositis in patients receiving chemotherapy for head and neck cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 17(7): 3611-3614.
174. Steinmann D, Babadağ Savaş B, Felber S, Joy S, Mertens I, Cramer H, Paul A, Layer M, Klafke N, Stolz R, Heyder U, Neuberger P, Winkler M, Idler C, Heine R, Kaschdailewitsch E, John H, Schmeling B, Zielke T, Horneber M, Witt CM, Voiss P (2021). Nursing procedures for the prevention and treatment of mucositis induced by cancer therapies: Clinical practice guideline based on an interdisciplinary consensus process and a systematic literature search. *Integr Cancer Ther* 20: 1534735420940412.
175. Schub ERB, Balderrama DRM. (2017). *Mucositis in patients with cancer: Managing*. Ipswich, Massachusetts: EBSCO Publishing.
176. Avital ORBM, Kornusky JRM (2017). *Stomatitis (Oral mucositis): Preventing in adult patients*. CINAHL Nursing Guide.
177. Thieblemont C, Dumontet C, Saad H, Roch N, Bouafia F, Arnaud P, Hequet O, Espinouse D, Salles G, Roy P, Eljaafari-Corbin A, Du Manoir-Baumgarten C, Coiffier B (2002). Amifostine reduces mucosal damage after high-dose melphalan conditioning and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 30(11): 769-775.
178. <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm> [online]. [Accessed 4 June 2019].

179. Çeltek NY, Süren M, Demir O, Okan İ (2019). Karnofsky performance scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients. *Turk J Med Sci* 49(3): 894-898.
180. Moslehi A, Taghizadeh-Ghehi M, Gholami K, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, Javadi M, Esfandbod M, Ghavamzadeh A (2014). N-acetyl cysteine for prevention of oral mucositis in hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 49(6): 818-823.
181. Salehi M, Saeedi M, Ghorbani A, Ghodrati P, Moosazadeh M, Rostamkalaei S, Hatkehlouei MB, Molania T (2018). The effect of propolis tablet on oral mucositis caused by chemotherapy. *Gazi Medical J* 29(3): 196-201.
182. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M (1984). The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 53(9): 2002-2007.
183. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA (1984). Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 2(3): 187-193.
184. Linn BS, Linn MW, Gurel L (1968). Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 16(5): 622-626.
185. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF (1992). 1992/03/01/. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 41(3): 237-248.
186. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, Spazzafumo L, Mancinelli L, Espinosa E, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P (2008). A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 56(10): 1926-1931.
187. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L, Höffken K (2007). Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 61(3): 269-276.
188. Giannotti C, Zoppoli G, Ferrando L, Murialdo R, Caffa I, Laudisio A, Scabini S, Romairone E, Fregatti P, Friedman D, Odetti P, Nencioni A, Ballestrero A, Monacelli F (2020). Development of a predictor of one-year mortality in older patients with cancer by geriatric and oncologic parameters. *J Geriatr Oncol* 11(4): 610-616.
189. Schmidt V, Niederwieser D, Schenk T, Behre G, Klink A, Pfrepper C, Hinke A, Beelen DW, Junghanss C, Uharek L (2018). Efficacy and safety of keratinocyte growth factor

- (palifermin) for prevention of oral mucositis in TBI-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 53(9): 1188-1192.
190. Wang L, Gu Z, Zhai R, Zhao S, Luo L, Li D, Zhao X, Wei H, Pang Z, Wang L, Liu D, Wang Q, Gao C (2015). Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials *PLoS One* 10(5): e0128763.
 191. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandwal A, Majorana A, Ottaviani G, Pentenero M, Nasr NM, Rouleau T, Lucas AS, Treister NS, Zur E, Ranna V, Vaddi A, Cheng KKF, Barasch A, Lalla RV, Elad S (2019). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: Vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer* 27(10): 3997-4010.
 192. Lee YH, Hong J, Kim I, Choi Y, Park HK (2019). Prospective evaluation of clinical symptoms of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with acute leukemia: A preliminary study. *Clin Exp Dent Res* 6(1): 90-99.
 193. Hwu Y-J, Lin F-Y (2014). Effectiveness of propolis on oral health: A meta-analysis *J Nurs Res* 22(4): 221-229.
 194. Hong J, Park H-K, Park S, Lee A, Lee Y-H, Shin D-Y, Koh Y, Choi J-Y, Yoon S-S, Choi Y, Kim I (2020). Strong association between herpes simplex virus-1 and chemotherapy-induced oral mucositis in patients with hematologic malignancies. *Korean J Intern Med* 35(5): 1188-1198.
 195. Przybyłek I, Karpinski TM (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules* 24(11): 2047.
 196. Mamdoh J, Eman A (2015). Evaluation of anti-inflammatory and antimicrobial effects of Iraqi propolis mouthwash in mucositis patients induced by chemotherapy. *IJERSTE* 4(9): 80-88.
 197. Liu T-M, Luo Y-W, Tam K-W, Lin C-C, Huang T-W (2019). Prophylactic and therapeutic effects of honey on radiochemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 27(7): 2361-2370.
 198. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, Yerushalmi R, Shimoni A, Nagler A (2019). Risk factors and implications of oral mucositis in

- recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 103(4): 402-409.
199. Berger K, Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Strobach D, Ostermann H (2020). Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 28(7): 3113-3123.
 200. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, Van Seville YZA, Ciorba MA, Loeffen EAH, Cheng KKF, Bossi P, Porcello L, Castillo DA, Elad S, Bowen JM (2020). Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer* 28(11): 5059-5073.
 201. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM (2004). Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 22(7): 1268-1275.
 202. Soga Y, Sugiura Y, Takahashi K, Nishimoto H, Maeda Y, Tanimoto M, Takashiba S (2011). Progress of oral care and reduction of oral mucositis-a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward. *Support Care Cancer* 19(2): 303-307.
 203. Coracin FL, Santos PSdS, Gallottini MHC, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, Chamone DdAF, Dulley FL, Nunes FD (2013). Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics (Sao Paulo)* 68(6): 792-796.
 204. da Silva Santos PS, Coracin FL, Barros JCdA, Dulley FL, Nunes FD, Magalhães MG (2011). Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant* 25(2): 325-328.
 205. Saito H, Watanabe Y, Sato K, Ikawa H, Yoshida Y, Katakura A, Takayama S, Sato M (2014). Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 22(11): 2935-2940.
 206. Patussi C, Sassi LM, Munhoz EC, Zaninotti RTS, Schussel JL (2014). Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. *Braz Oral Res* 28: 1-7.
 207. Lyng Pedersen AM, Belstrøm D (2019). The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 80: 3-12.
 208. Van Leeuwen SJM, Proctor GB, Laheij AMGA, Potting CMJ, Smits O, Bronkhorst EM, Hazenberg MD, Haverman TM, Brennan MT, Von Bültzingslöwen I, Raber-Durlacher JE, Huysmans MCDNJM, Rozema FR, Blijlevens NMA (2021). Significant

- salivary changes in relation to oral mucositis following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 56(6):1381-1390.
209. Van Leeuwen SJM, Potting CMJ, Huysmans MCDNJM, Blijlevens NMA (2019). Salivary changes before and after hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(6): 1055-1061.
210. Kanagalingam J, Wahid MIA, Lin JC, Cupino NA, Liu E, Kang JH, Bazarbashi S, Moreira NB, Arumugam H, Mueller S (2018). Patient and oncologist perceptions regarding symptoms and impact on quality-of-life of oral mucositis in cancer treatment: results from the awareness drives oral mucositis perception (ADOPT) study. *Support Care Cancer* 26(7): 2191-2200.
211. Susanti BAD, Marselin A, Haryono R (2019). Description of oral mucositis events in chemotherapy patients. 1st Prosiding Seminar Nasional Fakultas Ilmu Kesehatan, 14-17.



EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

HASTA ONAM FORMU

Araştırmanın Amacı

Bu araştırma yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozitin (ağız yarasının) önlenmesinde propolisli gargaranın etkinliğini belirlemek amacı ile yapılmaktadır.

Giriş

Merhaba benim adım Seher ÇAKMAK. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisiyim. Yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozitin (ağız yarasının) önlenmesinde propolisli gargaranın etkinliğinin saptanması amacıyla yapılan bu araştırma kapsamında sizinle görüşme yapmak istiyorum. Çalışma kapsamında bir soru formu, bir hasta takip formu ve beş ölçek kullanacağım. Bu araştırmada, propolis ya da kontrol grubuna dahil edileceksiniz. Kanseri tedaviniz başlar başlamaz kontrol grubunda iseniz doktorunuzun yazdığı klinikte rutin uygulanan ağız bakım ürünlerini ve propolis grubunda iseniz doktorunuzun yazdığı klinikte rutin uygulanan ağız bakım ürünlerine ek olarak propolisli gargarayı kullanacaksınız Propolisli gargarayı günde 4 kez (08:00-12:00-18 00-22 00 saatlerinde) ve bir dakika süresince uygulayacaksınız. Propolisli gargara herhangi bir yan etkisi olmayan güvenli bir gıda takviyesidir. Gargarayı yaptıktan sonra tükürebilir ya da yutabilirsiniz. Kemoterapi tedaviniz başlar başlamaz günlük olarak ağız içi muayeneler yapılacaktır. Bu muayene ile oral mukozit (ağız yarası) gelişme durumu, gelişme süresi ve iyileşme zamanı takip edilecektir. Ağız yaranızın şiddetli olduğu durumlarda doktorunuz tedavinizde değişiklik yapacaktır. Ayrıca araştırma süresince ağız içinizdeki değişiklikleri görüntülemek amacıyla birkaç kez fotoğrafları çekilecektir. Yaptığım tüm görüşmelerde verilen bilgiler, sadece bu araştırmada kullanılacak ve kişisel bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Ayrıca araştırma sonuçlarını yazarken sizlerin isimleri kesinlikle araştırma raporunda yer almayacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz için şimdiden teşekkür ederim

Ben, katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma olanağı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın olası riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman herhangi bir ters tutum ile karşılaşmayacağımı anladım. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Görüşülen Kişinin Adı-Soyadı

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı: Arş. Gör Seher ÇAKMAK

İmzası

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

EK 2. Tanıtıcı Özellikler Formu

I- KİŞİSEL ÖZELLİKLER

Protokol No :..... İlk Görüşme tarihi: ☐ Propolis ☐ Kontrol

Adı Soyadı :.....

Adresi :.....

Telefon No: Ev: Cep:

1. Yaş:

2. Cinsiyet () Kadın () Erkek

3. Medeni Durum () Evli () Bekar () Dul

4. Eğitim durumu

() Okur yazar değil () Okur-yazar () İlkokul mezunu () İlköğretim mezunu
() Lise mezunu () Üniversite mezunu () Lisansüstü mezunu () Doktora mezunu

5. Meslek () Ev Hanımı () Memur () Serbest meslek () Emekli () Diğer.....

6. Boy:

7. Kilo:

II- HASTALIĞA VE TEDAVİYE İLİŞKİN ÖZELLİKLER

1. Tanı:

2. Tanı süresi:

3. Kanser tedavisi öyküsü var mı?

() Kemoterapi () Radyoterapi () Kemoterapi ve radyoterapi () Hayır

4. HKHN olma durumu: () Evet () Hayır

5. Nakil şekli: () Allojenik () Otolog

6. Tedavi protokolü:

III- AĞIZ SAĞLIĞINA İLİŞKİN ÖZELLİKLER

1. Günlük sıvı tüketimi:

2. Diş muayenenizi yaptırdınız mı? () Yaptırdım- Zaman () Yaptırmadım

EK 2. (Devamı)

3. Doktorunuzun size bildirdiği ağız sağlığı sorunuz var mı?

() Evet () Hayır

4. Dişlerinizi fırçalıyor musunuz? () Evet - sıklık..... () Hayır

5. Protez diş kullanıyor musunuz? () Evet ☐ Mobil ☐ Kalıcı () Hayır

6. Oral mukozit (ağız içinde yara) öykünüz var mı? () Evet () Hayır

7. Sigara kullanma durumu

() Hiç kullanmadım

() Kullanıyorum - Zaman Günde kaç paket.....

() Bıraktım - Kaç yıl kullandı Ne zaman bıraktı

8. Alkol kullanma durumu

() Hiç kullanmadım

() Kullanıyorum - Zaman Günlük miktar

() Bıraktım - Kaç yıl kullandı Ne zaman bıraktı

EK 3. Karnofsky Performans Skalası

Normal, yakınması yok semptom yok	100
Normal aktivitesini yapabiliyor, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir	90
Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var	80
Kendine bakabilir normal aktivite ve işini yapamaz	70
Gereksinimle karşılayabilir, nadir yardım gerekir, biraz yardıma ihtiyaç duyar	60
Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir	50
Özel bakım ve yardım gerekir	40
Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur	30
Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır	20
Ölmek üzere	10
Ölüm	0

EK 4. Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği-Geriatrik

Hastanın Adı, Soyadı:

Hastaların komorbiditelerine göre incelenmesidir. (Total puan 56)

Derecelendirme skalası

0- problem yok

1- Hafif sorun veya geçmiş önemli bir sorun

2- Orta derecede yetersizlik ya da ilk kez tedavi gereken morbidite

3- Şiddetli /sabit önemli hastalık /kontROLSÜZ kronik problemler

4- Son derece yaygın /acil tedavi gerektiren /end organ hasarı/ yaygın onarılamaz işlev

PUAN

Kalp.....

Vasküler.....

Hematopoetik sistem.....

Solunum sistemi.....

Göz, Kulak Burun Boğaz ve Larenx.....

Üst ve Alt Gastrointestinal sistem.....

Cilt

Karaciğer.....

Böbrek.....

Genitoüriner sistem.....

Kas iskelet sistemi.....

Nöroloji.....

Endokrinoloji/metabolizma ve Meme.....

Psikiyatrik hastalıklar.....

Onaylanmayan kategorilerin toplam sayısı.....

Toplam puan.....

Şiddet indeksi: toplam puan / onaylanmayan kategorilerin toplam sayısı.....

3. seviye şiddetindeki kategori sayısı.....

4. seviye şiddetindeki kategori sayısı.....

EK 5. Hasta Takip Formu

Tarih:
Hastanede yatış günü sayısı:
TPN ile beslenme: ☐ Var ☐ Yok
Kilo:
İntravenöz antibiyotik kullanımı: ☐ Var ☐ Yok
Opioid analjezik kullanımı: ☐ Var ☐ Parenteral ☐ Transdermal ☐ Yok
Nötrofil değeri:
Lökosit Değeri:
Trombosit değeri:
GVHH gelişme durumu: ☐ Gelişti ☐ Gelişmedi

EK 6. Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksisite Skalası

Derece 0	Mukozit yok
Derece 1	Ağrı/eritem
Derece 2	Eritem, ülserler; hastalar katı gıdaları tüketebilir
Derece 3	Ülserler, hastalar yalnızca yumuşak gıda tüketebilir
Derece 4	Beslenme mümkün değil

EK 7. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri

	Derece					
	0	1	2	3	4	5
Ağız kuruluğu	Yok	Diyette önemli bir değişiklik olmaksızın semptomatik (örneğin; kuru veya yoğun tükürük); uyarılmamış tükürük akışı >0,2 ml/dk	Orta dereceli semptomlar; oral alım değişiklikleri (örneğin, bol su, diğer kayganlaştırıcılar, püre ve/veya yumuşak, sulu yiyeceklerle sınırlı diyet); uyarılmamış tükürük 0.1 ila 0.2 ml/dk	Oral yoldan yeterince beslenememe; tüple beslenme veya TPN gerekli; uyarılmamış tükürük <0.1 ml/dk	-	-
Bulantı	Yok	Yeme alışkanlıklarında değişiklik olmaksızın iştah kaybı	Anlamli kilo kaybı olmaksızın oral alımda azalma, dehidrasyon veya malnutrisyon	Yetersiz oral kalori veya sıvı alımı; tüple besleme, TPN veya hastaneye yatırılması gerekli	-	-
Dişetlerinde hassasiyet/ağrı	Yok	Hafif ağrı mevcut	Gıda alımının kısıtlanmasını gerektiren orta şiddette ağrı mevcut	Gıda alımını engelleyen ciddi ağrısı mevcut	-	-
Oral mukozit	Yok	Asemptomatik veya hafif semptomlar; müdahale endike değil	Ağızdan alımı engellemeyen orta derecede ağrı veya ülser; diyetle değişiklik	Şiddetli ağrı; oral alımı engelleme	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekli	Ölüm
Oral mukozada ağrı	Yok	Hafif ağrı mevcut	GYA kısıtlayan orta derecede ağrı	Şiddetli ağrı; günlük yaşamın kişisel bakım faaliyetlerini kısıtlar	-	-
Disfaji	Yok	Semptomatik, düzenli beslenebilir	Semptomatik, yeme/yutma değişmiş	Ciddi şekilde değişen yeme/yutma; tüple beslenme, TPN veya hastaneye yatış gerekli	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekli	Ölüm
Özefajit	Yok	Asemptomatik; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler; müdahale endike değil	Semptomatik; değişmiş yeme/yutma; oral takviyeler gerekli	Ciddi şekilde değişen yeme/yutma; tüple besleme, TPN veya hastaneye yatış gerekli	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekli	Ölüm
Diyare	Yok	Başlangıca göre günde <4 dışkı artışı; başlangıca göre ostomi çıkışında hafif artış	Başlangıca göre günde 4-6 kez dışkı artışı; başlangıç değerine kıyasla ostomi çıkışında orta derecede artış; günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar	Başlangıca göre dışkılamada günde ≥7 artış, hastaneye yatış gerekli; başlangıca kıyasla ostomi çıkışında ciddi artış; günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekli	Ölüm
Kilo kaybı	Yok	Başlangıç kilosuna kıyasla tedavi gerektirmeyen %5-10 kilo kaybı mevcut	Başlangıç kilosuna kıyasla besin takviyesi gerektiren % 10-20 kilo kaybı mevcut	Başlangıç kilosuna kıyasla tüple beslenme ya da TPB gerektiren ≥%20 kilo kaybı mevcut	-	-

EK 8. Kurum İzni



EK 8. (Devamı)



EK 9. Sağlık Bakanlığı İzni



EK 10. Etik Kurul Onayı



EK 10. (Devamı)



EK 10. (Devamı)



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Çakmak Seher

Uyruğu :

Doğum Tarihi ve Yeri

Telefon (İş)

E-posta

Yazışma Adresi

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik AD	2015-
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği AD	2013-2015
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon Sağlık Yüksekokulu	2001-2005
Lise	Fatih Lisesi, Trabzon	1997-2000

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Hemşire	Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi/Trabzon	2006-2006
Hemşire	On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi/Samsun	2006-2013
Arş. Gör.	Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu	2013-2014
Arş. Gör.	Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	2014-

YABANCI DİL

İngilizce: Orta düzeyde

UZMANLIK ALANI

İç Hastalıkları Hemşireliği, Onkoloji Hemşireliği

YAYINLAR

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Makale

1. **Çakmak S**, Nural N (2019). Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract* 25(1): 12710-12710.
2. **Çakmak S**, Nural N (2019). Is the spirituality effective on psychosocial adjustment in patients with chronic disease?. *International Journal of Emerging Trends in Health Sciences (IJETHS)*, 3(1): 29-33.

Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makale

1. **Çakmak S**, Nural N (2020). Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda oral mukozit: Bir gözden geçirme. *DEUHFED* 13(3): 185-194.
2. **Çakmak S**, Nural N (2018). Kanser hastalarında oral mukozitin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 10(4): 319-329.
3. Nural N, **Çakmak S** (2018). Kronik hastalığı olan bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanma durumu. *J Tradit Complem Med* 1(1): 1-9.
4. **Çakmak S**, Nural N (2017). Kronik hastalıklarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics* 3(2): 57-64.

BİLDİRİLER

Uluslararası Hakemli Kongre/Sempozyum Kitaplarında Yer Alan Bildiriler

1. **Çakmak S**, Nural N (2019). Is the spirituality effective on psychosocial adjustment in patients with chronic disease?. 3rd International Congress on Nursing, Kyrenia/Kıbrıs, 07-09 Mart 2019, 54.
2. **Çakmak S**, Nural N, Gürses S (2018). Koroner arter hastalarında tanrı algısının psikososyal uyum üzerine etkisi: İlk sonuçlar. I. International Internal Medicine Nursing Congress, Antalya, Türkiye, 25-27 Kasım 2018, 1336-1337.
3. **Çakmak S**, Nural N, Özterzi B, Kutlu P, Kutlu M (2018). Factors affecting give care of clinical nurses from the students perspective. I. International Internal Medicine Nursing Congress, Antalya, 25 -27 Kasım 2018, 869-875.
4. **Çakmak S**, Nural N (2018). Kanser hastalarında oral mukozitin önlenmesi ve yönetimi kapsamında hemşirelik tezlerinin incelenmesi: Bir sistematik derleme. I. International Internal Medicine Nursing Congress, Antalya, 25-27 Kasım 2018, 943-955.

5. Gönül A, **Çakmak S** (2018). Yara bakımına tamamlayıcı ve alternatif bir yaklaşım: Larva terapi. I. International Internal Medicine Nursing Congress, Antalya, 25-27 Kasım 2018, 881-886.
6. **Çakmak S**, Nural N (2018). Türkiye’de kanser hastalarında oral mukozit ile ilgili yapılan lisansüstü tez çalışmalarının incelenmesi: Bir sistematik derleme. I. International Internal Medicine Nursing Congress, Antalya, 25-27 Kasım 2018, 391-399.
7. **Çakmak S**, Aşık Özdemir V (2018). Emotional status of patients in cancer: A case report. MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, Viyana/Avusturya, 28-30 Haziran 2018, 393.
8. Çıracı Yaşar Y, **Çakmak S**, Aşık Özdemir V., Can A. (2018). Can you sense what they fell?: A case report on nutritional disorder in cancer. MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, Viyana/Avusturya, 28-30 Haziran 2018, 388.
9. **Çakmak Seher**, Nural Nesrin (2018). Oral mucositis: I can’t talk, i can’t swallow. 2nd International Congress on Nursing, İstanbul, 13-15 Nisan 2018, 42.
10. Nural N, **Çakmak S**, Karadeniz H (2018). Palliative care requirements of advanced stage cancer diseases. 2nd International Congress on Nursing, İstanbul, Türkiye, 13-15 Nisan 2018, 43.
11. Karadeniz H, Nural N, **Çakmak S** (2018). Problems in Nursing education in Turkey. 2nd International Congress on Nursing, İstanbul, 13-15 Nisan 2018, 44.
12. Karadeniz H, Nural N, **Çakmak S** (2018). Social gender. 2nd International Congress on Nursing, İstanbul, Türkiye, 13-15 Nisan 2018, 45.
13. Karadeniz H, Nural N, **Çakmak S** (2018). Child abuse. 2nd International Congress on Nursing, İstanbul, Türkiye, 13-15 Nisan 2018, 46.
14. **Çakmak S**, Nural N, Çıracı Yaşar Y (2018). Facing with death in palliative care. 2nd International Congress of Nursing, İstanbul, 13-15 Nisan 2018, 47.
15. Nural N, **Çakmak S**, Karadeniz H (2018). Hope of individuals with chronic disease: complementary and alternative treatment. 2nd International Congress of Nursing, İstanbul, 13-15 Nisan 2018, 48.
16. Karadeniz H, Nural N, Tamer E, Gülhan Güner S, **Çakmak S** (2017). Öğrenci hemşirelerin halk sağlığı hemşireliği stajında toplum sağlığını koruma, geliştirme ve iyileştirmeye yönelik yaptıkları uygulamalar. 1. Uluslararası 4. Ulusal Kültürlerarası Hemşirelik Kongresi, Şanlıurfa, 21-24 Ekim 2017, 413.

17. **Çakmak S**, Nural N (2017). Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in patients undergoing cancer chemotherapy. 1st International Congress of Nursing, Lara/Antalya, 16-18 Mart 2017, 51.
18. **Çakmak S**, Nural N, Karadeniz H (2017). Oral mucositis in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. 1st International Congress of Nursing, Lara/Antalya, 16-18 Mart 2017, 52.
19. Nural N, **Çakmak S** (2017). The use of complementary and alternative treatment of individuals with chronic diseases. 1st International Congress of Nursing, Lara/Antalya, 16-18 Mart 2017, 53.

Ulusal Hakemli Kongre/Sempozyum Kitaplarında Yer Alan Bildiriler

1. Çıracı Yaşar Y, **Çakmak S**, Aşık Özdemir V, Can A (2018). Ne hissettiklerini hissedebiliyor muyuz?: Kanserde beslenme bozukluğu üzerine olgu sunumu. 20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Belek/Antalya, 10-14 Ekim 2018, 258.
2. **Çakmak S**, Gürses S, Özege S, Ülker S, Bayat YE, Nural N (2017). Hemşirelik öğrencilerinin bireysel kariyer planlarının değerlendirilmesi. 16. Ulusal Hemşirelik Öğrenci Kongresi, İstanbul, 26-28 Nisan 2017, 267.
3. **Çakmak S**, Gürses S, Karaca B, Yüksel Ö, Demirat B, Nural N (2016). Teknoloji yalnızlaştırıyor mu?. 15. Ulusal Hemşirelik Öğrenci Kongresi, Eskişehir, 28-29 Nisan 2016.
4. **Çakmak S**, Kılıçlı LR, Şahinoğlu E, Kutlu P, Özterzi B, Nural N (2016). Kronik hastalığı olan bireylerde medya ve internetin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanmasına etkisi: İlk sonuçlar. 15. Ulusal Hemşirelik Öğrenci Kongresi, Eskişehir, 28-29 Nisan 2016.
5. **Çakmak S**, Gökçe E, Demirezen S, Aygüneş L, Pala S, Nural N (2016). Öğretim elemanlarının teknolojik tutumları. 15. Ulusal Hemşirelik Öğrenci Kongresi, Eskişehir, 28-29 Nisan 2016.
6. **Çakmak S**, Nural N. Kanser kemoterapisi alan hastalarda oral mukozit sıklığı ve risk faktörleri. 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Belek/Antalya, 14-18 Ekim 2015, 388.
7. **Çakmak S**, Özterzi B, Kutlu P, Kutlu M, Nural N. Hemşirelik öğrencilerine göre kliniklerde hasta haklarının uygulanma durumu. 14. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi, Kayseri, 22-26 Nisan 2015, 250.

8. **Çakmak S**, Kutlu P, Özterzi B, Kutlu M, Nural N. Hemşirelik öğrencilerinin profesyonel davranışlarının belirlenmesi. 14. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi, Kayseri, 22-26 Nisan 2015, 486.
9. **Çakmak S**, Özterzi B, Kutlu P, Kutlu M, Nural N. Öğrenci gözüyle klinik hemşirelerinin bakım vermesini etkileyen faktörler. 14. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi, Kayseri, Türkiye, 22-26 Nisan 2015, 495.
10. **Çakmak S**, Dede B, Ünal F, Şahin S, Kurtoğlu A, Nural N. Onkoloji servislerinde yatan hastalarda oral komplikasyonlar. 13. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi, Trabzon, 1-3 Mayıs 2014, 108-109.
11. Kalkışım Ş, Çiçek A, Görmez S, **Çakmak S**, Kahriman İ, Kobya Bulut, H (2005). 5 nolu sağlık ocağı bölgesindeki 0-2 yaş çocuğu olan annelerin bağışıklama ve aşılar hakkındaki bilgi tutum ve davranışları. 4. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi, Ordu, 5-6 Mayıs 2005.

Kitap Bölüm Yazarlığı

1. **Çakmak S**, Nural N (2020). Gastrointestinal sistem hastalıkları. (In:) Yürügen B, Nural N, (Eds.), Hastalıklar Bilgisi. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi, Antalya, Sayfa: 165-222.

ÖDÜLLER/TEŞVİKLER/BURSLAR

1. Sözel Bildiri Birincilik Ödülü

Çakmak S, Dede B, Ünal F, Şahin S, Kurtoğlu A, Nural N. Onkoloji servislerinde yatan hastalarda oral komplikasyonlar. 13. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi, Trabzon, 1-3 Mayıs 2014.