

Mukozit Yönetiminde Kanıta Dayalı Uygulamalar

Medine Ç. YILMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi
Kök Hücre Nakil Ünitesi, İZMİR

ÖZET

Mukozit, kemoterapi ve radyoterapinin toksik bir etkisidir. Total parenteral beslenme ve opioid analjezik kullanım gereksinimini, hastanede yatış süresini, infeksiyon riskini artırır ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Uluslar arası birçok disiplinden oluşan Kanserde Destek Bakım Çok Uluslu Birliği (Multinational Association of Supportive Cancer Care in Cancer) ve Uluslararası Oral Onkoloji Birliği (International Society of Oral Oncology) uzmanları mukozitin önlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik uygulama rehberleri geliştirmişlerdir. Bu derlemenin amacı mukozit yönetiminde kanıta dayalı klinik uygulama rehberlerini incelemektir. Hemşireler mukozit yönetiminde kanıta dayalı klinik uygulama rehberlerini uygulama ve değerlendirmede önemli bir role sahiptirler.

Anahtar Kelimeler: Mukozit, Kanıta dayalı rehberler, Kanser, Ağız bakımı, Hemşirelik

ABSTRACT

Evidence-Based Practices for Managing Mucositis

Mucositis is a toxic effect of chemotherapy and radiotherapy. It can increase the need for total parenteral nutrition and opioid analgesics, prolong hospital stays, increase the risk of infection, and diminish a patient's quality of life. The Multinational Association of Supportive Cancer Care in Cancer and International Society of Oral Oncology assembled an international multidisciplinary panel of experts to create clinical practice guidelines for the prevention, evaluation, and treatment of mucositis. The aim of this article is to research evidence-based clinical practice guidelines for mucositis. Nurses have an integral role implementing and evaluating evidence-based practice guidelines for managing mucositis.

Key Words: Mucositis, Evidence-based guidelines, Cancer, Oral care, Nursing

GİRİŞ

Oral mukozit (OM), kemoterapi (KMT) ve radyoterapi (RT) alan kanser hastalarında görülen ülseratif ve inflamatuvar bir süreçtir (1-3). Akut ve kronik semptomlarla ilişkili olan mukozit anoreksiya, kaşeksi, dehidratasyon ve malnütrisyona neden olur, parenteral beslenmeye yol açar (1,3). Mukozitle birlikte çiğneme, yutma ve konuşmada güçlükler yaşanır, inflamasyon, ödem ve ağız içinde lezyonlar gelişir. Mukozitle ilişkili ağrı hastalar tarafından en sık bildirilen yan etkidir (1,2,4). Kök hücre nakli (KHN) yapılan hastaların % 75-100'ünde, RT alan baş-boyun tümürlü hastaların % 80'inde (5), pediatrik onkoloji hastalarının hemen hemen % 90'ında OM görülür (2).

Mukozit, hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini düşürür, enfeksiyon gelişimi için zemin oluşturur. Tüm bunlarla birlikte mukozite ilişkin komplikasyonlar hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini, ağrıyı kontrol etmek için narkotik kullanımını ve parenteral beslenmeyi artırır (1,3). Aynı zamanda OM, KMT veya RT'nin gecikmesine ya da her iki tedavinin de dozunun azaltılmasına ve tedavide kesintiler yapılmasına neden olur. Bu nedenle uzun dönemli tedavi sonuçları da olumsuz etkilenir (2).

Bu derlemenin amacı mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kanıta dayalı uygulamaları incelemektir.

KANITA DAYALI MUKOZİT YÖNETİMİ

Mukozit yönetiminin yer aldığı tıp, diş hekimliği ve hemşirelik literatüründe, mukoziti önlemeye yönelik standart tedavi ve bakım uygulamaları yoktur. Bununla birlikte bazı kanıta dayalı uygulamalar dışında spesifik bir ajan veya eğitimsel bir teknik birbirinden daha iyi gösterilememiştir (6).

Kanserde Destek Bakım Çok Uluslu Birliği'nin (Multinational Association of Supportive Cancer Care in Cancer -MASCC) alt çalışma grubu olarak Mukozit Çalışma Grubu (The Mucositis Study Group), kanserli hastalarda mukozitin önlenmesi ve yönetimi, klinik bakımı, araştırma ve eğitim amacıyla 1998'de kurulmuştur. Çalışma grubu mukozit alanında tüm dünyada konusunda uzman olan interdisipliner kişilerden oluşmaktadır. Mukozit Çalışma Grubu ve Uluslararası Oral Onkoloji Birliği (International Society of Oral Oncology- ISOO) tarafından ilk klinik uygulama rehberi 2004 yılında Kanı-

ta Dayalı Uygulama Rehberi olarak geliştirilmiş (1), Haziran 2005 yılında güncellenmiştir (7). Bu rehberler kanıta dayalı olup, herhangi bir uzmanın kişisel görüşünü içermemektedir. Kanıta dayalı bu rehberlerde mukozitin önlenmesi ve tedavisine ilişkin tavsiye ve öneriler yer almaktadır (Tablo 1, 2). Bu rehberler 1996-2002 yılları arasında yayınlanan literatür incelemeleri sonucunda geliştirilmiş, çok etkin birkaç stratejiyi içermekte olup klinik alanda çalışanlara mukozit yönetimine nasıl yaklaşacakları konusunda katkı sağlamaktadır .

MASCC/ISOO kanıta dayalı uygulama rehberine (2004) göre kanser tedavisi gören hastalarda mukozite yönelik destek bakımın üç temel bileşeni vardır (7). Bunlar;

1. Temel ağız bakımı
2. Ağız bakım protokolleri ve hasta eğitimi
3. Ağrı yönetiminde palyatif bakımdır.

Temel Ağız Bakımı

Mukozit için destek bakımın ilk bileşeni olan temel ağız bakımının amacı oral mikrobiyal florayı korumak, yumuşak dokuda enfeksiyon gelişimini önlemek ve oral ağrı veya kanama gibi tedaviyle ilişkili semptomları hafifletmek/azaltmaktır. Temel ağız bakımının bileşenleri diş fırçalama, diş ipiyle diş aralarını temizlemek, steril su, serum fizyolojik veya sodyum bikarbonat kullanarak ağız çalkalamaktır. Kanıta dayalı uygulama rehberlerinde, bu bileşenlerden herhangi birisinin direk olarak mukoziti önlediği veya tedavi ettiğine ilişkin yeterli kanıt olmamasına rağmen bakımın temel bir bileşeni olduğu vurgulanmaktadır. 2004 yılındaki panel sonucunda mukozit gelişme riski olan tüm hastaların, tedavileri devam ettiği sürece temel ağız bakımı yapmaları gerektiği bildirilmiştir (Kanıt IV düzeyinde- uzman görüşü) (1). Bununla birlikte 2005 yılında yeniden gözden geçirilen rehberde, temel ağız bakımında düzenli olarak değiştirilen yumuşak bir diş fırçasıyla temel ağız bakımının sağlanması önerilmektedir (Kanıt düzeyi IV- tavsiye derecesi D). Yeterli kanıt olmasa da, temel ağız bakımı mukoza bütünlüğünü ve fonksiyonunu sürdürmek, diş komplikasyonları (gingivitis gibi) riskini azaltmak için klinisyenler tarafından son derece önemli olarak kabul edilmektedir (8).

Tablo 1. MASCC /ISOO tarafından oral mukozitli hastaların bakımı için geliştirilen klinik uygulama rehberleri – 2004 yılı (1)

Bakımın Temelleri	<ul style="list-style-type: none">– KMT veya RT nedeniyle oluşabilecek ciddi OM’i azaltmak için hasta eğitimini içeren ağız bakım protokollerinin kullanımı tavsiye edilir– KHN yapılan hastalarda OM’den kaynaklanabilecek ağrılar için bir tedavi seçeneği olarak hasta kontrollü analjezikler önerilir
RT’de koruma	<ul style="list-style-type: none">– Mukozal yaralanmayı azaltma, radyasyon blokları ve üç boyutlu radyasyon tedavisinin kullanımı önerilir– Radyasyon ilişkili mukoziti önleme için benzidamine kullanımı önerilir– RT alan baş-boyun kanserli ve solid tümörlü hastalarda radyasyonla ilişkili OM’i önlemede klorhexidine kullanımı önerilmez
Standart doz KMT’de koruma	<ul style="list-style-type: none">– Bolus şeklinde 5-Fu alan hastalarda OM’i önlemek için 30 dk. oral soğutma önerilir– OM’i rutin olarak önlemede asiklovir vb. kullanılması önerilmez
Standart doz KMT’de tedavi	<ul style="list-style-type: none">– OM’i tedavi etmede klorhexidine kullanımı önerilmez
Yüksek doz KMT’li KHN’nde koruma	<ul style="list-style-type: none">– KHN yapılan hastalarda OM’i önlemek için pentoksifilin kullanımı önerilmez

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer, ISOO: International Society for Oral Oncology, OM: Oral mukozit, 5- Fu: 5 Fluorouacil, KHN: Kök Hücre Nakli

2005 yılında güncellenen rehberde, klorheksidin, sodyum bikarbonat ve benzidamine ile yapılan ağız gargalarına ilişkin yeterli kanıt olmadığı için olası bir rehber bulunmadığı da bildirilmektedir (kanıt düzeyi III, tavsiye derecesi D) (7).

Ağız Bakım Protokolleri

MASCC/ISOO kanıta dayalı rehberler içinde bakımın ikinci bileşeni olarak ağız bakım protokolleri yer almaktadır. Mukoziti önleme ve yönetmede yardımcı olan bu protokoller, klinik çalışanlarınca mu-

Tablo 2. Oral mukozitte MASCC/ISOO kanıta dayalı mukozit çalışma biriminin kanıt destekli rehberlerden seçilmiş uygulama alanları (2)

Seçilen alan	Kanıt ifadesi	Zamanlama	Hasta popülasyonu
Temel ağız bakımı/	Öneri	Tedaviyle birlikte	Tüm hastalar
Ağız bakım protokolleri&hasta eğitimi	Tavsiye	Tedaviyle birlikte	KMT-RT
Hasta kontrollü anestezi	Tavsiye	Tedavi sırasında	KHN
Tek tip topikal anestetik	Öneri	Tedavi sırasında	Tüm hastalar
Kriyoterapi	Tavsiye	İlaç uygulama öncesi ve sırasında	5-FU bolus

Tablo 3. Yetersiz kanıt nedeniyle MASSC /ISOO tarafından OM'in önlenmesi ve tedavisi için kullanımı tavsiye edilmeyen ajanlar (2)

AJAN	Koruma için tavsiye	Tedavi için tavsiye
Amifostine	Hayır	-
Papatya	Hayır	Hayır
Klorheksidin	Hayır	-
Klaritromisin	Hayır	-
G-CSF	Hayır	Hayır
GM-CSF	Hayır	Hayır
İmmunglobulin	Hayır	-
PTA lozenges *	-	Hayır
Povidon-iodine	Hayır	-
Prostoglandin E2	Hayır	Hayır
Steroidler	-	Hayır
Gümüş nitrat	-	Hayır
Sodyum alginat	-	Hayır
Steroidler	-	Hayır

* PTA lozenges: polimiksin E, tobramisin, amfoterisin B

kozit yönetiminde kullanılacak sistematik yaklaşımlar olarak tanımlanmaktadır. Rehberde, ağız bakım protokolleri sistematik olarak fizibilite, uyum, protokol işlemlerinin performansı ve sonuçlar yönünden değerlendirilmektedir. 2004 yılı MASSCC/ISOO paneli, hastanın bakıma uyumunu sağlamanın ve hastayı eğitmenin önemi üzerinde durmakta, KMT-RT'de mukozitin şiddetini ve ciddiyetini azaltmaya yönelik hasta eğitimini içeren ağız bakım protokollerinin kullanımını önermektedirler (kanıt düzeyi III, tavsiye derecesi B). Ayrıca rehberde mukozitli hastaların ağız bakımını sağlayanların sağlık çalışanları olduğu, ağız bakımının hemşirelik uygulamalarının önemli bir parçası olduğu da belirtilmektedir. 2005 yılında güncellenen rehberde interdisipliner, eğitilmiş çalışanlar tarafından geliştirilen bakım protokollerinin kullanımı önerilmekte ve hem protokollerde hem de hasta eğitimini değerlendirmede kalite geliştirme süreci kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (8).

Mukozit için 2004 MASCC/ISOO rehberleri sınırlı bir alanda tek farmakolojik girişim önermektedir. Bu öneri orta derecede RT alan baş-boyun kanserli hastalarda antimikrobiyal benzidamine kullanımınıdır. Benzidamine hidroklorür baş –boyun kanserli hastaların RT'ye bağlı mukozitini önlemede etkili bulunmuştur (Kanıt düzeyi I, öneri düzeyi A). Bu ajan antiinflamatuvar etkili tek ajan olup, çok merkezli, randomize kontrollü klinik çalışmalar topikal benzidaminin RT ile ilişkili OM'de lezyonların sıklığı ve şiddetinin azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir (1). Aynı zamanda bu rehberlerde ağız hijyenini sağlamak gibi belirli alanlarda non-farmakolojik girişimlerde önerilmektedir. Bununla birlikte amifostine, azelastine, klorheksidin ve klaritromisin gibi birçok ürünün kullanımının etkinliğine ilişkin yeterli bulgu olmadığı da bildirilmektedir (Tablo 3, 4) (2). Mukozal koruyucu olarak amifostinin etkinliği belirlenmiş değildir ve bulantı-kusma, hipotansiyon ve alerjik reaksiyonlar en sık görülen yan etkilerdir (5).

Tablo 4. KMT alan kanserli hastalarda oral mukozitin önlenmesi ve derecesinin azaltılmasında Cochran incelemelerinden kanıta dayalı uygulamalar (11)

Ajan	Mukozite etkisi	Çalışma/hasta sayısı
Allopurinol	Ciddi mukoziti azaltabilir	2/34
Amifostine	Önleme /azaltmada çok küçük yarar	5 /446
GM-CSF	Mukoziti önleyebilir	3 /249
Hidrolitik enzimler	Ciddiyetini orta derecede azaltabilir	2 /149
Buz kalıpları	Önleme için orta derecede kanıt	2 /166
Povidone-iodine	Önleme için yetersiz kanıt	1 /40
Oral bakım	Önleme için yetersiz kanıt	1 /30

Bazı antimikrobiyal, mukozal katman oluşturan, anti-inflamatuar ajanlar ve sitokinler klinik uygulamada sık olarak kullanılmaktadır ancak kullanımlarına ilişkin geçerli kanıt yoktur. MASCC/ISOO rehberlerinde yeterli kanıt olmadığı için kullanımı tavsiye edilmeyen /önerilmeyen bu ajanlar Tablo 3'te görülmektedir (2). 1292 hastayı içeren 25 çalışmanın incelemeleri sonucunda üç ajanın mukozit yönetiminde geçerli olmadığına ilişkin sonuç bulunmuştur. Bu ajanlar; allopurinollü ağız gargarası, vitamin E ve immunglobulindir (9). Bunlarla birlikte benzidamine HCl, sucralfate, klorhexidine ve diğer ajanların da (alüminyum hidroksit süspansiyonu, lidokain solüsyonu) etkin olmadığı bulunmuştur (10).

Clarkson ve arkadaşları'nın 52 randomize klinik çalışmayı inceledikleri araştırmada, mukoziti önleme ve ciddiyetini azaltmada kullanılan ajanların, kullanımını destekleyen kanıtlı çalışma sayısının az olduğu belirlenmiştir (Tablo 4) (11).

Ağrı Yönetiminde Palyatif Bakım

MASCC /ISOO Kanıta Dayalı Uygulama Rehberlerinde, analjezik, topikal preparatlar ve diğer yaklaşımlar da incelenmiştir. Var olan kanıta dayalı olarak sadece bir rehber geliştirilmiştir. 2004 yılı MASCC/ISOO Paneli, KHN yapılan hastalarda OM'in tedavisinde morfinli hasta kontrollü analjezik kullanımını tavsiye ederler (Kanıt düzeyi I, tavsiye derecesi: A) (1). KMT-RT gören hastalara Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği ağrı yönetim rehberlerinin kullanımı önerilmektedir. Çün-

kü DSÖ'nün önerdiği ağrıyı rahatlatmada kullanılan topikal preparatların (viscous lidocaine, benzocaine vb.) kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur (8).

2004 rehberinde hasta kontrollü analjezik kullanımı rehberine ek olarak iyi klinik uygulama olarak ağrı yönetiminde "kendi kendine değerlendirme sağlayan, geçerli bir araç kullanarak düzenli oral ağrı tanınması yapılması" tavsiye edilmektedir (8).

Hasta Eğitimi

Bir hastanın ağız bakımını sağlamak en temel hemşirelik aktivitelerinden biridir. Ağız bakımının ilk aşaması tedavi başlamadan önce ve KMT'nin ilk günü oral tanılama yapmaktır. Böylece herhangi bir oral lezyon olup olmadığı erken dönemde belirlenebilir. İkinci aşama oral bakım planı geliştirmeyi içerir. Dişlerin temizlenmesi, her hastaya özgü tolere edebileceği ağız bakım solüsyonunun kullanılması gibi uygulamalar başlatılmalıdır. Yapılan bu girişimlerin oral bakımın enfeksiyon riskini azaltacağı, hastanın konforunu artıracığı kesindir. Son olarak mukozit gelişirse uygun tedavi başlatılmalıdır (3).

Oral bakımda hasta eğitimi hemşirenin önemli bir rolüdür. Hastanın yeterli beslenme kadar tedavi sırasında optimal oral hijyenin tam olmasının gerekliliğini anlaması çok önemlidir. MASCC/ISOO rehberleri OM'in derecesini azaltmada kullanılan stratejilerin anahtar bileşeninin oral bakım protokolleri ve hasta eğitimi olduğunu bildirmektedir (Tablo 2). Hemşireler aynı zamanda standart klinik uygulama

rehberleri geliştirme ve uygulamadan da sorumlu olmalıdırlar (2).

Hemşireler, mukozitin önlenmesi ve yönetiminde ağız bakım tekniklerini öğretme ve ağız bakım uygulamalarını güçlendirmede hastaların primer bakım verenleri olarak merkezi pozisyonda yer almalıdırlar. Mukozitin yönetiminde hemşirelerin üç önemli rolü vardır;

1. Semptomlar yönünden oral kavitenin etkili tanılanması ve izlemi
2. Hastanın mevcut durumuna en uygun ağız bakımını yapma
3. Hasta eğitimi

Hemşireler mukozitin önlenmesi ve tedavisi için şunlara dikkat etmelidirler;

- Kanıta dayalı uygulamaları izlemelidirler
- Oral mukoziti tanılamada uygun tanılama aracı kullanmalıdırlar
- Hastayı sık olarak izlemeli ve tanılamalıdırlar (2)

SONUÇ

Mukozit hastanın yaşam kalitesini son derece olumsuz yönde etkileyen önemli bir komplikasyondur. Bununla birlikte son zamanlara kadar mukozitte etkili tedavi olanakları sınırlıdır. Mukozitin tanılanması, önlenmesi ve tedavisi için geliştirilen kanıta dayalı rehberlerin klinik alanda kullanımı son derece önemlidir. Yeni standart rehberlerin geliştirilmesi, yeni ajanların kullanımı sağlık ekibinin mukoziti daha etkin olarak tanılamasını ve yönetmesini, hastanın yaşamını olumlu yönde etkilemesini sağlamaya yardım edecektir.

KAYNAKLAR

1. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100, S9: 2026-2046, 2004.
2. Stone, R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 9: 24-32, 2005
3. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: A guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs* 21: 281-287, 2004.
4. Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 20: 22-29, 2004.

5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100 (suppl. 9):1995-2025, 2004
6. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 20: 16-21, 2004
7. Keefe DMK. Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? *Support Care Cancer* 14: 489-491, 2006.
8. McGuire DB, Correa MEP, Johnson J, Wienandts P. The role of the basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 14: 541-547, 2006.
9. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Syst Reviews* 3, CD 001973, 2005
10. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic concerns. *New Eng J Med* 351: 2590-2598, 2004.
11. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review), *The Cochrane Library*, Oxford Issue 3, Update Software, 2003.

Yazışma Adresi

Dr. Medine Ç. YILMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Tülay Aktaş Onkoloji ve Kemik İliği

Transplantasyon Merkezi

Kök Hücre Nakil Ünitesi

35100 Bornova

İZMİR

Tel: (0.232) 390 4608 (iş)

(0.505) 869 03 34 (cep)

Faks: (0.232) 445 37 80

İleti: medineyilmaz@mail.ege.edu.tr