



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA ANKAFERD HEMOSTAT' IN ORAL
MUKOZİTLERİ ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ**

YASEMİN KARACAN

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2022

Yasemin KARACAN

HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI



**KEMOTERAPİ ALAN KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA ANKAFERD HEMOSTAT' IN ORAL
MUKOZİTLERİ
ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ**

YASEMİN KARACAN

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
PROF. DR. HİCRAN YILDIZ**

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Kemoterapi alan kolorektal kanserli hastalarda Ankaferd Hemostat’ ın oral mukozitleri önlemedeki etkisi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Yasemin KARACAN

Tarih ve İmza

6.6.2022

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

06/06/2022

Adı Soyadı: Yasemin KARACAN

Anabilim Dalı: Hemşirelik Anabilim Dalı

Tez Konusu: “Kemoterapi alan kolorektal kanserli hastalarda Ankaferd Hemostat’ in oral mukozitleri önlemedeki etkisi”

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Ünvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Hicran YILDIZ

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN	II
KABUL ONAY	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Önemi ve Tanımı.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	4
1.3. Araştırmanın Önemi.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Kolorektal Kanser.....	7
2.2. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji.....	7
2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	7
2.3.1. Önlenemeyen Risk Faktörleri.....	7
2.3.1.1. Kalıtsal Risk Faktörleri.....	7
2.3.1.2. Cinsiyet.....	7
2.3.1.3. Yaş.....	8
2.3.1.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	8
2.3.1.5. Kistik Fibrozis.....	9
2.3.1.6. Kolesistektomi.....	9
2.3.1.7. Androjen Tedavisi.....	9
2.3.1.8. Abdominal Radyasyon.....	9
2.3.2. Önlenebilir Risk Faktörleri.....	9
2.3.2.1. Obezite ve Fiziksel Aktivite.....	9
2.3.2.2. Bağırsak Mikrobiyotası.....	10
2.3.2.3. Diyet.....	10
2.3.2.4. Sigara ve Alkol Tüketimi.....	11
2.3.2.6. Diyabet ve İnsülin Direnci.....	12
2.3.2.7. İlaçlar.....	12
2.4. Tanı ve Evreleme.....	13
2.5. Tarama ve Koruma.....	16
2.6. Tedavi.....	18
2.7. Mukozit.....	28
2.8 Oral Mukozit.....	29
2.8.1. Epidemiyoloji.....	30
2.8.2. Patogenez.....	31
2.8.3. Oral Mukozitin Etiyolojisi ve Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri.....	32
2.8.4. Oral Mukoza Bütünlüğünün Değerlendirilmesi.....	34
2.8.5. Oral Mukozitin Klinik ve Ekonomik Sonuçları.....	35
2.8.6. Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi.....	36
2.8.7. 5-FU Kemoterapisine Spesifik Oral Mukozit Örnek Çalışmaları.....	46
2.9. Ankaferd Hemostat (Ankaferd Blood Stopper®: ABS)	48

2.9.1. Ankaferd Hemostat'ın Etki Mekanizması.....	48
2.9.2. Ankaferd Hemostat ve Yara İyileşmesi.....	49
2.9.3 Ankaferd Hemostat ve Oral Mukozit.....	50
2.9.5. Ankaferd Hemostat'ın Saklama Koşulları.....	51
2.10. Oral Mukozitte Hemşirenin Rolü.....	51
2.11. Beslenme Desteği.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Araştırmanın Tipi.....	53
3.2. Araştırma Hipotezleri	53
3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	53
3.4. Araştırmanın Evreni	54
3.5. Araştırmanın Örneklemi	54
3.6. Randomizasyon Yöntemi	54
3.7. Veri Toplama Araçları	57
3.8. Hasta Eğitimi	58
3.9. Ön Uygulama.....	58
3.10. Araştırmanın Uygulama Süreci	59
3.11. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	70
3.12. Verilerin Değerlendirilmesi.....	71
3.13. Araştırmanın Güçlü ve Sınırlı Yönleri	71
3.14. Araştırmanın Yürütülmesi Sırasında Karşılaşılan Durumlar	71
3.15. Araştırmanın Etik Yönü	71
4. BULGULAR.....	73
4.1. Kişisel Özellikler.....	73
4.2. Hastalığa İlişkin Özellikler.....	74
4.3. Oral Mukozayı Etkileyen Risk Faktörleri.....	75
4.4. Oral Mukozit Gelişimine İlişkin Özellikler.....	77
4.5. Bikarbonat Grubunda Mukozit Gelişimine İlişkin Özellikler.....	79
4.6. Oral Mukozit Görüntüleri.....	86
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	89
6. KAYNAKLAR.....	100
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	118
8. EKLER	119
9. TESEKKÜR.....	136
10. ÖZGEÇMİŞ.....	137

TÜRKÇE ÖZET

Ağız bakımında amaç, patolojik oral mikrobiyal floranın etkisini azaltmak ve kanser tedavisine bağlı enfeksiyon, ağrı ve kanamayı önlemektir. Kanser tedavisine bağlı mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmak üzere her geçen gün yeni ajanlar eklenmektedir. Bunlardan biri de Ankaferd Hemostat'tır. Ankaferd Hemostat, doku iyileşmesinde pleiotropik etkilere ve anti-enfektif özelliklere sahiptir. Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanser tanısı almış erişkin hastalarda kemoterapiye bağlı oral mukoziti önlemede Ankaferd Hemostat'ın etkililiğini değerlendirmektir.

Araştırma, kolorektal kanser tanısı yeni konulan ve kemoterapinin birinci kürünü alacak olan hastalar üzerinde randomize kontrollü deneysel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Veriler bilgi formu, Performans Skoru, Oral Mukozit Değerlendirme Skalası ile toplanmıştır.

Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubunda kemoterapiden sonra 7. ve 15. gün izlemlerinde mukozit semptom bulguları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). İkili lojistik regresyon analizinde, 7. gün mukozit oluşumunu etkileyen faktörlerden modelde sadece nötrofil ve TSH yer alırken, sadece TSH değişkeni istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmada, literatürde yer alan diğer ajanlara göre daha düşük oranda mukozit görüldü. Kolorektal kanser tanısı almış erişkin hastalarda kemoterapiye bağlı oral mukoziti önlemede Ankaferd Hemostatın etkili olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Oral mukozit, Ankaferd Hemostat, Bikarbonat, Ağız bakımı

İNGİLİZCE ÖZET

THE EFFECTS OF ANKAFERD HEMOSTAT ON PREVENTING ORAL MUCOSITIS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

ABSTRACT

The purpose of oral care is to reduce the effect of oral pathological microbial flora and to prevent infection, pain, and bleeding associated with cancer treatment. New agents are introduced each day to be used in the prevention and treatment of mucositis in cancer treatment. One of those agents is the Ankaferd Hemostat. Ankaferd Hemostat has pleiotropic effects and anti-infective characteristics in tissue healing. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the Ankaferd Hemostat in the prevention of oral mucositis due to chemotherapy in adult patients diagnosed with colorectal cancer.

The study was designed as a randomized controlled experimental study to be conducted with patients who are recently diagnosed with colorectal cancer and will receive the first course of chemotherapy. The data were collected using the Performance Score and the Oral Mucositis Evaluation Scale.

There is a significant difference in the mucositis symptoms on days 7 and 15 after chemotherapy in the Ankaferd Hemostat and the bicarbonate group ($p < 0,05$). In the binary logistic regression analysis, among the factors affecting the formation of mucositis on day 7, only neutrophil and TSH were included in the model, while only the TSH variable is statistically significant. A lower level of mucositis was found in the study when compared to the other agents in the literature. It was determined that Ankaferd Hemostat is effective in preventing oral mucositis due to chemotherapy in the adult patients diagnosed with colorectal cancer.

Key words: Oral mucositis, Ankaferd Hemostat, Bicarbonate, Oral care

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Önemi ve Tanımı

Mukozit, tüm gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının ülserasyonu ve enflamasyonu ile karakterize bir durumdur. Bu duruma enfeksiyonun da eklenmesiyle mukozit, hayatı tehdit edebilen patolojik inflamatuvar bir süreç haline almaktadır. Mukozit gelişiminde, inflamatuvar cevap önemli rol oynar. Kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalarda kandaki pro-inflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, interleukin-1 alfa, IL-6) artar. Mukoza membranları, mitotik indeksinin yüksek olması ve hızlı epitel hücre döngüsüne sahip olması nedeniyle kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerine diğer hücrelere göre daha duyarlıdır. Bununla birlikte, bağ dokusu sitokinleri, tükrük immunoglobulinleri, proteinleri ve elektrolitlerindeki değişiklikler de mukozit gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Ranna ve ark., 2019). Günümüzde kullanılan kemoterapik ajanlardan metotreksat, 5FU, doksorubisin, daunorubisin, etoposid, bleomisin, melphalan, sisplatin, karboplatin gibi ilaçların oral mukozitlere neden olduğu bilinmektedir (Abdel-rahman, 2019). İlaçların kombinasyon halinde kullanıldığı protokollerden biri olan FOLFOX (Folinik asit + Fluorourasil + Oksaliplatin) tedavisinde de Fluorourasil bazlı rejimlerde %22 (Elting , Cooksley, Chambers, Cantor, Manzullo, & Rubenstein, 2003)- %73 (Nomura, Kamata, Kojima, Hayashi, & Sawada, 2013) oranında oral mukozit gelişimi görülmektedir. Oral mukozit, non-keratinize oral mukoza, yumuşak damak, yanak mukozası, dilin yan kısmı ve ortası tonsil plikaları, farinks duvarı, dudaklar ve ağız tabanında yerleşmektedir. Mukozit önleme ve tedavisinde ağız bakım protokolleri multidisipliner bir ekip tarafından oluşturulmalı ve değerlendirilmelidir (Majdaeen Majdaeen, Babaei, & Rahimi, 2015). Bununla birlikte, semptomların hafifletilmesi, maliyetin azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması açısından mukozitin önlenme ve tedavisinin erken dönemde yapılması gerekmektedir. Kemoterapiye bağlı mukozitlerin önlenmesinde hasta ve sağlık ekibi bu protokollerin kullanımı konusunda eğitilmelidir. Ağız bakım protokolünün bir parçası olarak dişlerin, düzenli olarak

yumuşak diş fırçası ile fırçalaması ve geçerliliği ispatlanmış Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG), Ulusal Kanser Enstitüsü-Ortak Toksikite Kriterleri (INC-CTC) ve Ulusal Yayılımlı Kanser Ağı (The National Comprehensive Cancer Network® =NCCN) tarafından geliştirilen skalalar gibi araçlar kullanılarak oral mukozanın değerlendirilmesi önerilmektedir (Chaveli-López, & Bagán-Sebastián, 2016; Lalla ve ark., 2014). Mukozit tedavisinin temel prensibi korunma ve tedaviyi kapsamaktadır. Mukozanın korunmasında, kanıta dayalı uygulamaları içeren The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) rehberlerinde yer alan yaklaşımlar kullanılmaktadır (Lalla ve ark., 2014). Kanserli hastalarda mukozitten korunmada temel yaklaşım, beslenmenin düzeltilmesi, tedaviden önce oral mukozanın ve dişlerin değerlendirilmesi, periodontal hastalıkların tedavi edilmesi ve hastanın/ailenin günlük rutin ağız bakımı konusunda eğitilmesidir. Önerilen ağız bakımı, günde 2 kez dişlerin fırçalanmasını ve %0.9'luk serum fizyolojik ya da sodyum bikarbonatla ağızın çalkalanmasını içermektedir (Elad, 2019). Her gün ağız mukozası, dudaklar ve dilin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ağızda yara, beyaz noktalar, ağrı, yeme ve içmede güçlük ya da kanama olan hastalar hekime bildirilerek tıbbi tedavinin başlanması sağlanmaktadır. Tedavi sırasında mukozayı irrite eden sıcak yiyecek ve içecekler, acılı ve baharatlı besinler, alkol ve sigaradan uzak durulması önerilmektedir. Mukozit oluştuktan sonra ise, beslenme desteği, sekonder enfeksiyonların tedavisi ve analjezi bakımının temelini oluşturmaktadır (Lalla ve ark., 2014). Şiddetli mukozit tespit edilen hastalarda, yeterli kalori alımını sağlamak güç olabileceğinden daha çok sıvı ya da yumuşak besinlerin verilmesi tercih edilmektedir (Ugur, 2014). Kanser tedavisi sırasında oral mikroflorayı temizlemek için çeşitli antiviral, antifungal ve antibakteriyel ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan temel ağız bakımının içinde yer alan klinik uygulamalarda sık kullanılan sodyum bikarbonat alkalin bir ortam sağlayıp bakterilerin üreme riskini azaltmaktadır (Djuric, Hillier-Kolarov, Belic, & Jankovic, L., 2006; Majdaeen ve ark., 2015). Ayrıca benzidamine hidroklorür, oral glutamin, klorheksidin glukonat gibi ajanların ve düşük seviyeli lazer tedavisi, oral kriyoterapi gibi yöntemlerin etkinliği kanıtlanmış olup (Elad ve ark. 2020), MASCC 2020 kılavuzunda yer alan bikarbonatlı ve salinli gargara uzman görüşüyle sınırlıdır (Kanıt düzeyi V), (Elad ve ark., 2020; McGuire ve ark., 2013). Selekoksisib (Nomura ve ark., 2013), Irsogladin maleat, Misoprostol gibi ajanların

etkinlik çalışmaları ise sürmektedir. Sistemik olarak mukozit gelişiminin önlenmesinde nistatin, asiklovir ve dapson gibi antifungal, antiviral ve antibakteriyel ajanlar da kullanılmaktadır. Bu ajanlara her geçen gün yenileri eklenmektedir (Elad ve ark., 2019). Bunlardan biri de Ankaferd Hemostat' dır (Atay, Aslan, Aktimur, Buyukkaya, & Kelkitli, 2015). Ankaferd Hemostat, kırmızı kan hücresi-fibrinojen etkileşimleri gösteren ilk topikal hemostatik ajandır. Ankaferd Hemostat, *Alpinia officinarum* (Havlıcan), *Glycyrrhiza glabra* (Meyan), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Urtica dioica* (Isırgan otu) ve *Vitis vinifera* (Üzüm) den meydana gelen bitki özlerinden oluşmaktadır. Ankaferd Hemostat, özellikle doku iyileşmesinde pleiotropik etkilere ve anti-enfektif özelliklere sahiptir (Fırat, & Haznedaroğlu, 2017).

The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 2016-2018 verilerine göre, erkeklerin ve kadınların yaklaşık yüzde 4,1'ine yaşamları boyunca bir noktada kolorektal kanser tanısı alacağı tahmin edilmektedir (SEER, 2021). Fluorouracil+ Oksalplatin+ Folinik asit (FOLFOX), kolorektal kanserli hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir kemoterapotik ajandır. FOLFOX tedavisi sırasında mukoziti önlemeye yönelik çeşitli uygulamalar yapılmasına rağmen, hastalarda değişik düzeylerde mukozit görülebilmektedir (Saito ve ark., 2014) Tedavi edilemeyen ciddi oral mukoza ülserleri malign hastalık kontrolü ve tedavisini daha karmaşık hale getirebilmekte, geçici veya kalıcı tedavi kesintisine yol açabilmektedir. Bu nedenle, özellikle onkoloji alanında oral mukozitleri önleme ve kısa sürede etkin bir şekilde tedavi etmeye yönelik arayışlar devam etmektedir. Ankaferd Hemostat'ın mukozit tedavisindeki etkinliğinin sınırdığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, pediatrik ve hematolojik malignensili hastalarda ve küçük gruplar üzerinde yapılmış ve Ankaferd Hemostat'ın mukozit tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır (Atay ve ark., 2015; Patıroğlu, Şahin, Mustafa, Musa, & Özdemir, 2018). Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanser tanısı almış erişkin hastalarda kemoterapiye bağlı oral mukoziti önlemede Ankaferd Hemostat'ın etkilliğini değerlendirmektir. Oral mukozitin önlenmesi hastanın oral alımının devamı, enfeksiyonların engellenmesini, tedaviye uyumun sağlanmasını, yaşam kalitesinin artmasını sağlayacağı düşünölmektedir. Bununla birlikte, mukozitin önlenmesi, mukozit geliştikten sonra hem mukozit hem de mukozite bağlı ortaya çıkan sorunların tedavi ve bakımı için ayrılacak süre ve maaliyetten tasarruf edilmesini sağlayacaktır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu alışma, kemoterapi alan kolorektal kanserli hastalarda oral mukozitin önlenmesinde Ankaferd Hemostat kullanımının standart ağız bakımına göre etkililiğini saptamak amacıyla yapılmıştır.

1.3. Araştırmanın Önemi

Kolorektal kanserli hastalarda, kansere yönelik spesifik tedavilerin yanı sıra semptom yönetiminin dinamik bir şekilde gerçekleştirilmesi önemlidir. Sağlık profesyonellerinin tedaviye ve hastalığa bağlı gelişen semptomların yönetiminde hastalara önerilebilecek yaklaşımları bilmeleri, hastalarda semptomların şiddetine bağlı olarak gelişebilecek sorunların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Semptomların kontrol altına alınması, hastanın fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış sağlayacaktır.

Oral mukozit, kemoterapinin sık görülen toksik etkilerinden biridir. Mukozite bağlı gelişen ağrı, anoreksi- disfaji gelişimi ve beslenme bozukluğuna neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, sistemik infeksiyonlar gelişebilmekte, kemoterapi kürlerinde doz redüksiyonu, maliyet artışı ve hastanede kalış süresinin uzaması söz konusu olmaktadır. Literatüre bakıldığında kolon kanseri tanısıyla 5-Fu bazlı tedavi sırasında mukozit gelişimini önlemek amacıyla kloroksidine (Sorensen, Skovsgaard, Bork, Damstrup, & Ingeberg, 2008), glutamine (Jebbl ve ark., 1994), palifermin (Rosen ve ark., 2006) bikarbonat (Mutluay, Izgu, Ozdemir, Aslan, & Kartal, 2016a) gibi solüsyonlar kullanılmıştır. Bu çalışmalarda oral mukozit gelişimini önlediği belirlenmekle birlikte mukozit görülme sıklığı hala yüksektir. Bu nedenle, mukoziti önlemeye yönelik yeni tedavi ve uygulama arayışları devam etmektedir. Ankaferd Hemostat, geleneksel Türk tıbbında hemostatik ajan olarak kullanılan bitkisel bir üründür. Ankaferd Hemostat endotel, kan hücreleri, anjiyogenez, hücre üreme ve vasküler dinamikleri etkiler ve hızla ilerleyen yara iyileşmesine yol açan aracıları uyarmaktadır. Literatürde, bunlara ek olarak Ankaferd Hemostat'ın antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal ve antioksidatif etkilerinden bahsedilmektedir. Yetişkin hastalarda kemoterapiye bağlı oral mukozitte Ankaferd Hemostat uygulamasının etkinliğini belirlemek amacıyla hematolojik maligniteli mukoziti grade 2-3 olan 20

hasta üzerinde yapılan, tek çalışma bulunmaktadır. Literatürde mukozit iyileşme süresinin ortalama 7-14 günden sonraki hafta (Villa & Sonis, 2015) olduğu belirtilirken, Atay tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada bunun 6.6 (3-10) güne düştüğü görülmüştür. (Atay ve ark., 2015).

Diş hekimliği alanında yapılan başka bir çalışmada, oroantral fistül gelişiminin önlenmesinde Ankaferd Hemostat'ın etkinliği değerlendirilmiştir. Bir kolda Platelet Rich Plasma (PRP) diğer kolda Ankaferd Hemostat'ın kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada, Ankaferd Hemostat kolunda antibakteriyel etkinin daha ön planda olduğu ve ödem, kanama, enfeksiyon sonuçlarının ise her iki kolda benzer olduğu saptanmıştır (Shoky, & Noureldin, 2022).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser (KRK), genellikle mukozal epitel hücrelerinin kanserli olmayan proliferasyonu ile başlar. Bu büyümeler polip olarak bilinir ve kansere dönüşmeden önce 10-20 yıl içinde kademeli olarak büyüyebilir. Polip büyüdükçe kanser riski artmasına rağmen, tüm adenomların sadece yaklaşık %10'u invaziv kansere ilerler. Poliplerden kaynaklanan invaziv kanser, adenokarsinom olarak bilinir ve tüm KRK'lerin %96'sını oluşturur (Rawla, Sunkara, & Barsouk, 2019a). Kolorektal karsinogenezisin oluşum basamakları; *normal kolon epiteli, aberan kript odağı, erken evre adenom, ileri evre adenom, kanser* olarak tanımlanmaktadır (Vogelstein ve ark., 1988).

KRK sporadik (rastlantısal), ailesel ve kalıtsal olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Herediter nonpolipozis kolorektal kanserler (HNPCC veya Lynch sendromu, %3-5) kalıtsal kolorektal kanserler arasında en sık görülenlerdir. Lynch sendromu klinik tanıda birden çok kanserin ortaya çıkmasıyla karakterizedir. İki ayrı klinik varyant tanımlanmıştır: tip I'de ailede sadece kolorektal kanser, tip II'de ise ailede kolon dışı tümörler (endometrium ve ince barsak adenokarsinomu gibi) görülmektedir (Dekker, Tanis, Vleugels, Kasi, & Wallace, 2019). Tanı polip sayısı ile ele alındığından polipozis sendromları kolay fark edilmektedir. Poliplerin tipi doğrudan doğruya tanıya yol açabilir. Ancak Lynch sendromu, hastalarda az sayıda adenom olduğundan ve bu adenomlar morfolojik olarak sporadik lezyonlara benzediğinden sıklıkla gözden kaçmaktadır. Lynch sendromu, Mikrosatellit kararsızlığı (MSK) olarak adlandırılan ve moleküler analizde bulunan, tümördeki mikro uydu bölgelerinin sağlıklı dokuya kıyasla genişlemesi veya daralması ile karakterize edilen DNA onarım sistemindeki bir işlev bozukluğundan kaynaklanır. Ayrıca, bu tümörler, immün histokimyada uyumsuz onarım proteinlerinin (mismatch repair proteins=MMR protein kompleksi: MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) eksikliğini gösterir (Mao ve ark., 2021). Ancak MSK, Lynch sendromuna özgü değildir ve sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'i de görülmektedir. Lynch sendromlu

hastaların 20 yaşından 25 yaşına kadar yılda 1-2 kez kolonoskopi yaptırmaları tavsiye edilmektedir (Dekker ve ark., 2019).

Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %41'i proksimal kolonda meydana gelir, yaklaşık %22'si distal kolonu ve %28'i rektumu tutar (Thanikachalam, & Khan, 2019)

2.2. Kolorektal Kanselerde Epidemiyoloji

KRK dünya çapında en sık görülen gastrointestinal sistem (GİS) kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Tarama, tanı ve tedavi rejimlerindeki gelişmelere rağmen, KRK' li hastalar için 5 yıllık ölüm oranı hala yüksektir (yaklaşık %40-50) ve hastalık önemli bir küresel sağlık sorunu olarak devam etmektedir (Wang ve ark., 2021). Dünya genelinde 2020'de tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GLOBOCAN 2020 verilerine göre, tüm kanserler arasında insidans bakımından (%10,0) üçüncü sırayı ve mortalite açısından (%9,4) ikinci sırayı KRK oluşturmaktadır (Sung ve ark., 2021). Küresel olarak bakıldığında KRK vakalarının 2040 yılında 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Xi & Xu, 2021). Bununla birlikte, birçok hasta nüks veya metastaz yaşar (Wang ve ark., 2021).

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK riskini sınıflandırırken önlenemeyen risk faktörleri, önlenebilir risk faktörleri olarak inceleyebiliriz (Rawla ve ark., 2019a).

2.3.1. Önlenemeyen Risk Faktörleri

2.3.1.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

Kolorektal kanserlerle bağlantılı en yaygın kalıtsal sendromlar, Lynch sendromu (HNPCK) ve ailesel adenomatöz polipozdur (AAP). Ancak daha nadir görülen diğer sendromlar da KRK riskini artırabilir (ACS, 2020a). Birinci derece akrabalarda ailede kolon kanseri öyküsü bulunması, kalıtsal kolon kanseri sendromlarının yokluğunda bile, vakaların yaklaşık %10-20'sinde kolorektal kanser gelişme riskini artırır. Birinci derece akrabalarda kolorektal kanser öyküsü olanlarda, genel popülasyona göre risk iki katına çıkmaktadır (Thanikachalam & Khan, 2019).

2.3.1.2. Cinsiyet

Epidemiyolojik çalışmalar, hastalık insidansı ile erkek cinsiyet arasında güçlü ilişki olduğunu göstermektedir (Dekker ve ark., 2019). Erkeklerde kadınlara göre KRK oranı %30 daha fazla olup ve bu oran rektal kanser için %60, kolon kanseri için %20 daha yüksek olarak görülmektedir. Cinsiyet farklılıklarının risk faktörlerine (sigara gibi) maruziyetten ve cinsiyet hormonlarının farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir (ACS, 2022b).

2.3.1.3. Yaş

Epidemiyolojik çalışmalar, hastalık insidansı ile yaş arasında güçlü ilişki olduğunu göstermektedir (Dekker ve ark., 2019). Vakaların çoğu (%95)' i >50 yaş üzeri erişkinlerdir (Anderson ve ark., 2015). ABD'de 65 yaş üstü kişilere 50-64 yaşındakilere göre KRK tanısı konma olasılığı yaklaşık üç kat ve 25-49 yaşındakilere göre yaklaşık 30 kat daha fazladır. Hastalığın insidans oranı son on yılda 50 yaşın üzerindeki arasında azalırken, 50 yaşın altındakiler için insidans oranı fiilen artmıştır. Araştırmacılar, bunun daha hareketsiz bir yaşam tarzının bir yansıması olabileceğine inandıklarından vakaları daha erken tespit etmek için tarama yaşının 45'e düşürülmesini tavsiye etmektedirler (ACS, 2022b; González ve ark., 2017).

2.3.1.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'li hastalarda KRK gelişme riski iki kat daha fazladır. İBH, kolonda uzun süreli iltihaplanma ve enflamasyon ile karakterizedir. Enflamasyon, büyüme sitokinlerinin anormal salınımına, kan akımında ve karsinogeneze yatkınlık oluşturan metabolik serbest radikallerde artışa neden olur. İBH'nın en sık görülen tipleri ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır (Lutgens, van Oijen, Vlegaar, Siersema, & Oldenburg, 2013; Rawla, Sunkara, & Gaduputi, 2019b)

Ülseratif kolit, kalın bağırsakta iltihaplanma ve ülserlerle karakterizedir. Diyet, stres ve egzersizin durumu kötüleştirdiği bilinmesine rağmen, birincil nedeni bilinmemektedir. Ülseratif kolitin, viral veya bakteriyel enfeksiyonu takip eden ve kalıtsal bileşeni olduğu bilinen bir otoimmün bozukluk olduğuna inanılmaktadır (Jess, Rungoe, & Peyrin-Biroulet, 2012). Crohn hastalığı aynı zamanda otoimmün ve kısmen kalıtsal bir kolon iltihabıdır ve barsağın tüm tabakalarını tutar (Castaño-Milla, Chaparro, & Gisbert, 2014; Zhou ve ark., 2019). Her iki İBH da gelişmiş ülkelerde daha yaygındır ve zaman içinde prevalansının arttığı izlenmektedir (Castaño-Milla ve

ark., 2014). Uzun süredir devam eden inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve önceden kolorektal kanser veya adenom öyküsü olan hastalar, kolorektal kanser için yüksek risk altındadır ve izlem gerektirmektedir (Lutgens ve ark., 2013; Rawla ve ark., 2019a).

2.3.1.5. Kistik Fibrozis

Kistik fibroz hastalarında KRK riski yüksek oranda görülmektedir. Yamada ve ark'nın altı kohort çalışmasından oluşan bir meta-analizde, kistik fibrozlu hastalarda KRK riskinin 10 kat daha yüksek olduğu ve 1000 kişide yılda 0,39 oranında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kistik fibrozlu hastalarda kolon kanseri için tarama stratejisi nakil yapılmayanlar için her 5 yılda bir, nakil yapılanlar için 3 yıl da bir kolonoskopi ile tarama önerilmektedir (Yamada, Komaki, Komaki, Micic, Zullo, & Sakuraba, 2018).

2.3.1.6. Kolesistektomi

Kolesistektomi, proksimal ve sağ taraflı kolon kanseri riskinde artış meydana getirmektedir. Bunun nedeninin bağırsağın safra maruziyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Chen, Lin, & Kao, 2020).

2.3.1.7. Androjen Tedavisi

Prostat kanserli hastalarda, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ile androjen yoksunluğu tedavisi alınması veya orşiektomi yapılması KRK açısından yüksek risklidir (Rawla ve ark., 2019a).

2.3.1.8. Abdominal Radyasyon

Kanser hastaları birincil tedavi rejimlerinin bir parçası olarak radyasyon tedavisi (RT) alabilmektedir. RT sırasında, oksijen türevli serbest radikaller oluşturan yüksek dozlarda iyonlaştırıcı radyasyon verilir. Bu radikaller DNA hasarını indükler ve sonunda apoptoza neden olur (Baskar, Dai, Wenlong, Yeo, & Yeoh, 2014). Böylece RT'nin akut ve geç toksisitesi olarak ışınlanmış alanda potansiyel olarak artan ikincil tümör riski ortaya çıkar (Rombouts, Hugen, van Beek, Poortmans, de Wilt, & Nagtegaal, 2018). Radyasyon dozundaki her 10-Gy artış için radyasyon dozu-yanıt etkisi KRK riski açısından %70'lik bir artış gösterilmektedir (Nottage, McFarlane, Krasin, Srivastava, Robison, & Hudson, 2012).

2.3.2. Önlenebilir Risk Faktörleri

2.3.2.1. Obezite ve Fiziksel Aktivite

Vücut kitle indeksi (VKİ) 30'dan büyük olması ile tanımlanan obezite, tüm dünyada yaygın ve önemli sağlık sorunlarına katkıda bulunan kronik bir hastalıktır. Obezitenin normal kilolu bireylere kıyasla %7 ila %60 daha fazla KRK riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bunun nedeni hormonal sistemden insülin/insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve adipokinler (adiponektin ve leptin) en çok suçlanan gruptur. Serbest IGF-I'nin artmasıyla, çevresel mitogenezdaki değişiklik ve hücreyel düzeyde tümör oluşumunu destekleyen anti-apoptozis ile ortaya çıkmasıdır. Ayrıca yağın kendisinin de KRK riskini etkileyebileceği gösterilmiştir. Adipositler ve preadipositler, KRK hücrelerinin proliferasyonuna yol açabilmektedir (Bianchini, Kaaks, & Vainio, 2002; Ma ve ark., 2013) KRK' in önlenmesi açısından fiziksel aktivitenin günlük en az 30 dakika olması öneriler arasındadır (Dekker ve ark., 2019).

2.3.2.2. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası kronik bir iltihaplanma mekanizması yoluyla disbiyozis geliştirerek kolonik karsinogenezi indükleyebilir. Bu çok fazlı süreçten sorumlu bakterilerden bazıları *Fusobacterium* spp, *Bacteroides fragilis* ve enteropatojenik *Escherichia coli*'dir. Bunlar tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım mekanizmalarıyla ilgili genleri hedef alan mutasyonlar neden olarak KRK gelişimine katkıda bulunur (Mármol, Sánchez-de-Diego, Dieste, Cerrada, & Yoldi, 2017).

2.3.2.3. Diyet

Beslenmenin kolon kanseri gelişiminde hem nedensel hem de koruyucu bir rol oynayabileceğini ileri sürülmüştür. KRK insidansında azalma ile ilişkilendirilen koruyucu faktörler arasında meyve ve sebze, tam tahıllı/lifli gıdalar, folattan zengin, kalsiyum, süt ürünleri, vitamin D, vitamin B6, magnezyum alımı, balık tüketimi yer almaktadır (American Institute of Cancer Research, 2018; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research., 2018). Yağlı balık, kabuklu deniz ürünleri, süt ve süt ürünlerinden zengin diyetler yüksek miktarda kalsiyum ve D vitamini içerir (Pericleous, Mandair, & Caplin, 2013).

Diyette kırmızı ve işlenmiş et alınması KRK açısından risk faktörüdür (Finlay, Macrae, Seres, 2021). Bu etin bileşenleri ve/veya yüksek sıcaklıkta pişirme, tütsüleme ve/veya dumanı sırasında oluşan kanserojenle ilişkili olabileceği düşünülmektedir

(BACS, 2020). KRK gelişme oranı her 50 gram/gün işlenmiş et için %18 ve her 100 gram/gün kırmızı et için %12 arttığı bildirilmektedir (Vieira ve ark., 2017). Demir alımının ve düşük sistemik demir seviyelerinin de kolorektal kanser patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (Phipps, Brookes, & Al-Hassi, 2021). Bağırsak lümeninde aşırı demir bulunması kolorektal kanser gelişimi ve progresyonuna da katkıda bulunmaktadır (ACS, 2022b). Folik asit/folat (B9 vitamini), meyvelerde, koyu yeşil sebzelerde ve kuru fasulyede bulunan suda çözünen vitaminlerdir. İnsanlar besin kaynaklarından gelmesi gereken bu vitamini sentezleyemezler. Folik asidin biyo yararlanımı, konjuge olmadığı ve dolayısıyla daha stabil olduğu için folata göre daha yüksektir. Folatın DNA sentezi, onarımı ve metilasyonu gibi moleküler mekanizmalar yoluyla karsinojenezi önleyici rolü olduğu öne sürülmüştür (Kım ve ark., 2015; Pericleous ve ark., 2013).

İnsanlarda lipid metabolizmasında önemli rol oynayan Omega-3 yağ asitleri tohumların ve deniz ürünlerinin doğal yağlarında yaygın olarak bulunurlar. Sistemik inflamatuvar ve oksidatif yanıtları baskıladığı, hastaların iştahını iyileştirdiği ve kanserli kaşektik hastalarda kilo alımını arttırdığı gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri, farklı kanser türlerinde ve kolorektal kanserde faydalı etkileri açısından değerlendirilmektedir (Nottage ve ark., 2012).

2.3.2.4. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara ve alkol üst sindirim sistemi kanserleri için bağımsız risk faktörleridir. Etanolün ilk metaboliti ve tütün dumanının bir bileşeni olan asetaldehit insanlarda lokal bir kanserojen olduğu hakkında kanıtlar vardır. Sigara tükürük asetaldehit düzeylerini iki mekanizma yoluyla etkiler. Birincisi, oral mayaların ve bakterilerin etanolden asetaldehit üretme kapasitesini artırır. İkincisi, sigara içme sırasında sigara dumanının kendisi tükürükte önemli miktarda asetaldehit çözer (Hecht, 2006). Çalışmaların sonuçları, sigara içen kişilerin sigara içmeyenlere göre KRK gelişme riskinin 2-3 kat fazla olduğunu ve riskin doz ve maruz kalma süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kolorektal kanser ölümlerinin %12'sine kadarından sigara içiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Sawicki, Ruskowska, & Danielewicz, 2021).

Alkol alımından sonra, etanolü asetaldehite oksitleyebilen oral mukozal alkol dehidrojenazlar (ADH'ler) ve oral mikroflora tarafından oral kavitede asetaldehit

olarak oluşur. Ayrıca, alkol tüketimi ve sigara içme sırasında tükürük asetaldehit konsantrasyonundaki önemli artışın, üst sindirim sistemi kanseri riski üzerinde sinerjik bir etkiye sahiptir (Salaspuro & Salaspuro, 2004). Kronik alkol tüketimi, mukozal hücrelerde sitokrom P450 2E1 enzim aktivitesini indükleyerek reaktif oksijen türleri ile çeşitli diyet ve çevresel kanserojenlerin aktivasyonunun artmasına neden olur (Pöschl, Stickel, Wang, & Seitz, 2004).

2.3.2.6. Diyabet ve İnsülin Direnci

Tip 2 diyabetle ilişkili olarak artan bir KRK gelişme riski vardır. Vakaların çoğu (%95), genellikle tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi yaşam tarzıyla ilgili diğer rahatsızlıkları olan yaşlı erişkinlerde (>50 yaş) ortaya çıkar (Anderson ve ark., 2015). Tip 2 diyabetin erken evrelerinde ortaya çıkan insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle yükselen insülin, diyabet-kolorektal kanser ilişkisini açıklamaktadır. İnsülin, kolonik epitel hücrelerinin önemli bir büyüme faktörüdür ve in vitro tümör hücresi mitojenik olarak büyür. İnsülin ayrıca, hücre proliferasyonunu artırabilen ve apoptozu inhibe edebilen, biyolojik olarak kullanılabilir insülin benzeri büyüme faktörü 1'i artırarak dolaylı olarak kolorektal karsinogeneze neden olur. Ayrıca hiperglisemiye bağlı askorbik asidin hücre içi metabolizma üzerindeki etkisi bozulur, reaktif oksijen türlerinin seviyesinde değişiklik yaparak immun sisteminin etkinliğini azaltıp, kanser gelişimi ve progresyona neden olur (Ma ve ark., 2018; Zhou ve ark., 2019)

2.3.2.7. İlaçlar

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID), Vitamin D, Vitamin B6, magnezyum alımının KRK' den koruyucu etkisi vardır, (Thanikachalam & Khan, 2019). Epidemiyolojik ve klinik öncesi çalışmalardan, NSAID'lerin GİS kanserlerini ve daha spesifik olarak kolorektal kanser üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu çok sayıda kanıtla gösterilmiştir. NSAID'ler bağırsaktaki iltihabını azaltarak mide ve ince bağırsak kanserleri ve KRK' ya karşı koruma sağlamaktadır. Bununla birlikte, genel popülasyonda NSAID, GİS kanama ve kalp krizi riski nedeniyle KRK'nın önlenmesi için düzenli olarak kullanımı önerilmez. NSAID olarak aspirin, kemopreventif olarak hem kardiyovasküler hem de gastrointestinal riski olmadığı için tercih edilir (Piazuelo & Lanas, 2015) veya KRK riski olan 50 yaş üstü kişiler için düşük doz önerisi mevcuttur (Rawla, 2019a).

Anti-hipertansif ilaçlar, özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB' ler), hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi, inflamasyon ve metastazı teşvik edebileceği düşünülen anjiyotensin II'yi inhibe etmeleri nedeniyle KRK insidansını azaltabileceği ifade edilmektedir (Deshayes, & Nahmias, 2005).

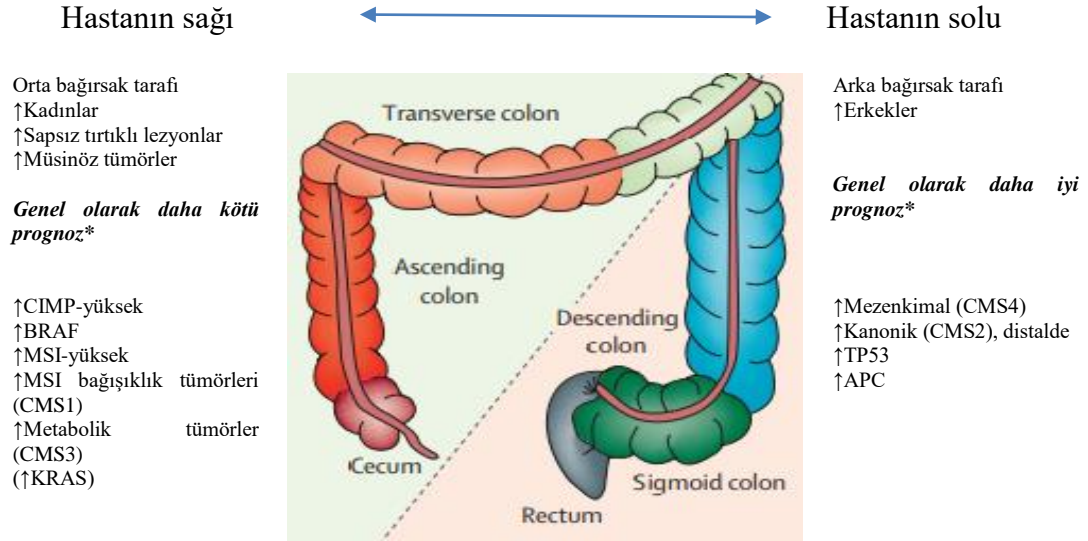
Literatürde diyet veya takviye kaynaklarından alınan D vitamininin KRK insidansı arasında faydalı etkisi olduğundan bahsedilmektedir (Xu ve ark., 2021). Dünya Kanser Araştırma Fonu (World Cancer Research Fund =WCRF) ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (AICR=American Institute for Cancer Research) 2017 raporunda, kolorektal kanser gelişimi ve korunmaya karşı süt ürünleri ve kalsiyum takviyelerinin kullanımına dair güçlü kanıtlara yer verilmiştir (Clinton, Giovannucci, & Hursting, 2020). Mevcut kanıtlara dayanarak, güvenli olarak kabul edilen günde 1.000 IU'luk dozda D vitamini alımı ve günde 700-800 mg kalsiyum alımına ulaşılması önerilebilir (Pericleous ve ark., 2013) .

2.4. Tanı ve Evreleme

Tanı aile öyküsü, patolojik bulgu, mikrosatellit instabilite analizi, immünohistokimya analizi ve mismatch repair genlerindeki mutasyon analizlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (Dekker ve ark., 2019). Erken KRK' in genellikle hiçbir semptomu yoktur. Ancak tümör büyüdükçe, bağırsak tıkanıklığı ve kanama olacağından tarama önem kazanmaktadır. Genel olarak belirtiler; rektal kanama, defekasyonla birlikte kanama, koyu ve siyah gaita, abdomenin alt kısmında kramp ya da ağrı, bağırsak boşken defekasyon isteği, birkaç günden uzun süren diyare ya da konstipasyon, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Kanamaya bağlı anemi, aşırı yorgunluk bazen de dispne ortaya çıkabilir (ACS, 2020b). Ayrıca KRK şüphesi olan her hastada periferik lenfadenopati, hepatomegali, palpabl karın tümörü ve asit varlığına dikkat edilmesi önerilmektedir (Sawicki ve ark., 2021) .

Kolon kanserleri sağ taraflı (proksimal) kolonun, sol taraflı (distal) kolonun ve rektumun moleküler özellikleri karşılaştırıldığında birbirinden farklıdır (Şekil 1). Moleküler farklılıkların yanı sıra, sol taraflı ve sağ taraflı kolorektal kanserler arasında embriyolojik, biyolojik ve anatomik farklılıklar vardır. Taraflılık, özellikle metastatik

ortamda kilit bir role sahiptir ve anti-EGFR ilaçlarına yanıtın öngörücü bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Dekker ve ark., 2019).



Şekil 1. Sağ ve sol taraflı kolonun özellikleri

Tanı anında kanserin yayılma derecesi, evresi olarak tanımlanmaktadır. Tedavi seçeneklerini belirlemek ve prognozu değerlendirmek için evreleme sistemi kullanılmaktadır. Kolorektal kanserde evreleme yapılırken,

- Kanda tümör belirteçlerini değerlendirme (karsinoembriyonik antijen =CEA, dolaşımdaki tümör hücreleri=CTC)
- Biyopsiler, kolonoskopi veya sigmoidoskopi sırasında alınan doku örneklerinin analizi
- Görüntüleme testleri (BT taramaları, göğüs röntgenleri, ultrason, MRI taramaları)
- Cerrahi olarak değerlendirmeye geçmektedir (ACSb, 2020; Roche, 2015).

En yaygın olarak iki kanser evreleme sistemi vardır, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer=AJCC) tarafından belli aralıklarla güncellenen tümör, nod ve metastaz (TNM) sistemi ve SEER özet evreleme sistemidir. Kolorektal kanser için en yaygın evreleme, TNM evreleme sistemidir. Tümörün diğer organlara invazyonu veya invazyon düzeyine göre evre I-IV'e kadar sınıflandırılmaktadır. TNM evrelemesi kullanılarak, orijinal primer tümörün ilerlemesi T (tümör) harfi ile gösterilir; N (nod), tümörün lenf düğümlerine yayılıp yayılmadığını gösterir; M (metastaz), tümörün vücuttaki uzak organlara, en yaygın olarak karaciğer

veya akciğerlere metastaz yapıp yapmadığını temsil eder. T, N ve M'yi hastalığın evresi hakkında daha fazla bilgi veren sayılar izler: artan sayılar sonraki evreleri belirtir (Amin ve ark., 2017a; Amin ve ark., 2017b).

Tablo.1. SEER özet evreleme

Primer Tümör-T Evresi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu.
T1	Tümör submukozaya invaze.
T2	Tümör muskularis propriaya invaze.
T3	Tümör, muskularis propria yoluyla subserozaya veya peritonealize olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze.
T4a	Tümör visseral periton yüzeyini tutar
T4b	Tümör doğrudan diğer organ veya yapılara invaze ya da yapışık.
Bölgesel Lenf Nodları-N Evresi	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	1-3 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz.
N1a	Bir bölgesel lenf düğümlerinde metastaz
N1b	2-3 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozaya, mezenter ya da peritonsuz perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz.
N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz-M Evresi	
M0	M0 – uzak metastaz yok.
M1	M1 – uzak metastaz
M1a	M1a-Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
M1b	M1b-Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölgede metastaz
M1c	M1c -Peritoneal yüzeyde metastaz (Tek başına veya ek bir bölge veya organ metastazı birlikte)

SEER özet evreleme sistemi ise tümör kayıt verilerinin tanımlayıcı ve istatistiksel analizi için kullanılır. SEER sisteminde KRK tanımı;

- İn-situ: Henüz kolon veya rektum duvarını istila etmeye başlamamış kanserler; bu preinvaziv lezyonlardır ve kanser istatistiklerine dahil edilmez.
- Lokal: Kolon veya rektumun duvarında büyümüş, ancak yalnızca duvarla sınırlı yakındaki dokulara yayılmamış kanserlerdir.
- Bölgesel: Kolon veya rektum duvarından yayılan ve yakındaki dokuyu işgal eden veya yakındaki lenf düğümlerine yayılmış kanserlerdir.
- Uzak: Karaciğer veya akciğer gibi vücudun diğer bölgelerine yayılmış kanserlerdir (ACS, 2020b).

2.5. Tarama ve Koruma

KRK' nın gelişimi prekanseröz polipten invaziv kanser ve ileri evre hastalığa kadar tipik olarak yavaştır bu da hastalığın önlenmesi ve erken tespit edilmesi için önemli bir avantajdır. Tarama, kanser öncesi büyümelerin saptanması ve ortadan kaldırılması yoluyla kanseri önleyebilir ve genellikle hastalığın erken evrelerinde uygulanan tedavi daha başarılıdır. Tarama hem insidansı azaltarak hem de sağkalımı artırarak KRK mortalitesinin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (ACS, 2020b). Ayrıca cerrahi ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere ek olarak, risk faktörlerindeki değişiklikler, KRK taraması yoluyla tümörün erken tespiti ve kanser öncül lezyonları kolonoskopi ile çıkarılabilmektedir. Kolonoskopi, sigmoidoskopi, BT kolonografi ve daha az ölçüde gaitaya dayalı testler gibi belirli tarama modaliteleri, gelişmiş adenomatöz polipleri saptamaktadır (Shaukat, Kahi, Burke, Rabeneck, Sauer, & Rex, 2021) Amerikan Gastroenteroloji Okulu (American College of Gastroenterology=ACG) tarafından KRK taraması 2021 kılavuzu önerileri aşağıda sıralanmıştır:

1. 50 ila 75 yaşları arasında, orta risk düzeyindeki bireylerde KRK' dan ölümü ve adenom insidansını azaltmak için tarama önerilir. (Güçlü öneri; orta düzey kanıt)
2. 45 ila 49 yaş arasındaki orta risk düzeyindeki bireylerde KRK ve KRK kaynaklı ölümler ile adenomun insidansını azaltmak için tarama yapılması önerilir. (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt)
3. 75 yaşından sonra taramaya devam etme kararının bireyselleştirilmesini önerilir. (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt)
4. KRK taraması için birincil tarama modaliteleri olarak kolonoskopi ve Fekal İmmünokimyasal Test (FİT) önerilir. (Güçlü öneri; düşük düzey kanıt)
5. Kolonoskopi veya FIT yapılamayan veya yapılmasını istemeyen kişiler için esnek (flexible) sigmoidoskopi, dışkı DNA testi, BT kolonografi veya kolon kapsülü yapılması önerilir. (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt)
6. KRK taramasında Septin 9 kan testi önerilir. (Koşullu öneri, çok düşük düzey kanıt)

7. Yılda bir kez FİT, 10 yılda bir kolonoskopi olacak şekilde tarama aralıklarına uyulmasını önerilmektedir. (Güçlü öneri; çok düşük düzey kanıt)
8. Her 3 yılda bir gaita DNA testi (mt-sDNA), her 5-10 yılda bir esnek sigmoidoskopi, her 5 yılda bir BT kolonografi, 5 yılda bir kolon kapsülü taramaları önerilir (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt)
9. Etkilenen akrabanın yaşından 10 yıl önce ya da 40 yaşında (hangisi daha erkense), yaş<60 iken birinci derece akrabada polip gelişimi veya KRK oluşu ya da yaş bakılmaksızın ≥ 2 birinci derece akrabada polip gelişimi ya da KRK varlığında kolonoskopiyle tarama önerilir. (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt)
10. Ailesel riskin daha yüksek oluşu (etkilenen akrabaların sayısı ve/veya daha genç yaşı) ile genetik değerlendirmenin dikkate alınması önerilir. (Koşullu öneri; düşük düzey kanıt)
11. Yaş ≥ 60 birinci derece akrabada polip gelişimi ya da KRK varlığında orta risk düzeyinde kabul edilen bireyde, etkilenen akrabanın yaşından 10 yıl önce ya da 40 yaşında KRK taramasının başlatılması önerilir. (Koşullu öneri; düşük düzey kanıt)
12. Bir tane ikinci derece akrabada KRK veya polip gelişimi nedeniyle orta riskli kabul edilen bireyde KRK taramasının yapılması önerilir. (Koşullu öneri; düşük düzey kanıt)
13. Önümüzdeki 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık riski $\geq 10\%$ olan 50-69 yaş arası, kanama riskinde artış olmayan ve en az 10 yıl aspirin almak isteyen bireylere KRK riskini azaltmak için düşük doz aspirin önerilmektedir. (Koşullu öneri; düşük düzey kanıt)
14. KRK taraması yerine aspirin kullanılması önerilmemektedir. (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)
15. KRK taramasına uyumu artırmak için, hasta navigasyonu, hasta hatırlatmaları, klinisyen müdahaleleri, bakım verici tavsiyeleri ve klinik karar destek araçlarının kullanımı önerilmektedir. (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt)

16. Pozitif tarama testinin takibine uyumu artırmak için e-posta ve telefon hatırlatıcıları ile hasta navigasyonu kullanımı ile bakan kişinin hatırlatma müdahaleleri yapması önerilmektedir (Koşullu öneri; çok düşük düzey kanıt) (Shaukat ve ark., 2021).

Çin Klinik Onkoloji Derneği (Chinese Society of Clinical Oncology =CSCO) kılavuzu 2021 versiyonunda, bu yıl ilk kez genel riskli popülasyonun taranması için BT kolon görüntüleme kanıt III öneri olarak eklenmiştir (Dong ve ark., 2021).

KRK'den koruma birincil, ikincil ve üçüncül koruma olarak sınıflandırılmaktadır.

Birincil koruma, düzenli fiziksel aktivite, yeterli kalsiyum, vitamin ve lif içeren besin, süt, meyve, sebze, tam tahıl ve kuruyemiş tüketimi sigarayı bırakma, alkol tüketiminin sınırlandırılmasını içermektedir. Yine konrunma amaçlı olarak yüksek Ca ve D vit alımı ile bunların serum konsantrasyonlarında artışının sağlanmasının yanı sıra bazı durumlarda nonsteroidalantiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) kullanılması da önerilebilmektedir (Dekker ve ark., 2019).

İkincil koruma, kolonoskopi kanser öncesi lezyonları ortadan kaldırılmasını sağladığı ve erken tespiti arttırdığı için KRK gelişimini önlemenin en etkili yöntemi olarak kabul edilir. Gaita immünokimyasal testi, guaiac bazlı gaitada gizli kan testi ve gaita DNA testi gibi testler, özel bir hazırlık gerekmediğinden tarama programlarında yaygın olarak kullanılan non-invaziv tarama seçenekleridir. Test pozitifse, anormal sonuçları daha doğrulamak amacıyla kolonoskopi, BT kolonografi ve sigmoidoskopi gibi invaziv endoskopik yöntemler uygulanmaktadır (Dekker ve ark., 2019). Ülseratif kolit, adenom veya aile öyküsü nedeniyle yüksek KRK riski altında olan kişiler için düzenli taramalar daha erken başlatılmalıdır (Xi & Xu, 2021).

Üçüncül koruma, KRK tedavisinden sonra tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve KRK ölümlerinin azaltılması amacıyla birincil korumadaki gibi önerilerin uygulanması önerilmiştir (Dekker ve ark., 2019).

2.6. Tedavi

Hastalar için tedavi seçenekleri değişiklik göstermektedir. Tümör boyutu, tanı evresi, tümörün kolon veya rektumdaki yeri, hastalığın progresyon riski, hastanın fiziksel durumu ve performansına göre tedavi planı şekillenmektedir. Kolorektal kanser için mevcut tedavi seçenekleri küratif cerrahi, endoskopik müdahaleler,

kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavilerdir. Genel olarak radyoterapi, ameliyattan sonra rezidü hastalığı yok etmek için kullanılabilir. Tedavide kullanılan bu yöntemlerden bazıları adjuvan (tedavisi sonrası, kanserin nüks (tekrar) riskini azaltıcı) ya da neoadjuvan tedavi (Ana tedaviden önce, tümörü küçültmek için verilen tedavi) olarak da uygulanmaktadır (Alan, Demirci, & Kabasakal, 2021; Dekker ve ark., 2019).

Metastaz alanlarına göre de tedavi şekilleri değişmektedir. Karaciğer metastazlarının rezeksiyonu, sistemik tedavi ve diğer lokal ablatif tekniklerle yapılmaktadır. Radyofrekans ablasyon, karaciğer için halen tercih edilen lokal ablatif tedavidir ve perkütan olarak da uygulanabilir. Daha büyük lezyonlar ve vasküler yapılara yakın olanlar için mikrodalga ablasyon veya stereotaktik radyoterapi iyi alternatifler olabilir. Akciğer metastazlarının lokal tedavisi, mümkün olduğu kadar rezeksiyon, stereotaktik radyoterapi ve radyofrekans ablasyondan bahsedilmektedir. Peritoneal metastazlar tedavi edilemez bir durum olarak kabul edilse de günümüzde sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin sağkalımı iyileştirdiği düşünülmektedir (Dekker ve ark., 2019).

2.6.1.Endoskopik Tedavi

Bazı erken kanserler sadece lokal tedaviye uygundur. Erken kolorektal kanser tarama programları nedeniyle kolorektal kanserlerin insidansı artmıştır. Malign poliplerde T1 kanserler için uygun endoskopik rezeksiyon tekniği, en-blok yöntemiyle rezeksiyondur. Bu yöntem yüksek riskli özelliklerin (submukozal invazyon derinliği, farklılaşma, lenfatik invazyon ve tümör gelişimi) ve derin ve lateral sınırların patolojik tarafından kesin olarak değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (Dekker ve ark., 2019).

2.6.2.Cerrahi

Cerrahi, küratif amaçlı tedavinin temel taşıdır. Kolorektal kanser rezeksiyonunun kalitesi objektif parametrelerle değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir. Laparoskopik birçok ülkede kolon kanseri için standart teknik haline gelmiştir. Total mezorektal eksizyon, rektum kanserine standart onkolojik yaklaşımdır ve rezeksiyonun kapsamı ayrıca sfinkter kompleksinin ve diğer çevre yapıların tutulumuna bağlıdır. Rektal kanserde, konvansiyonel multiport laparoskopinin rolü hala tartışılmaktadır. Transanal minimal invaziv total mezorektal eksizyon ve robot yardımcı laparoskopik total mezorektal eksizyon, orta rektal ve distal rektal kanser için

sonuçları iyileştirebilmektedir. Kolorektal kanser, tıkanıklık veya perforasyon ile acil bir durum olarak da ortaya çıkabilir. Kolon tıkanıklığı, dekompres edici bir kolostomi veya endoskopik stentleme ile giderilebilir, ardından evreleme yapılarak tedavi yönetilir (Dekker ve ark., 2019).

2.6.3.Radyoterapi

Kolorektal kanserler çoğunlukla radyoterapiye direnç göstermektedir. Ancak ameliyat öncesi dönemde adjuvan olarak, ameliyat sonrası dönemde hastalık nüksünü önlemek amacıyla kullanılabilir. Radyoterapi hastalığın lokal kontrolü ve ağrının kontrolünde önem kazanmıştır. Radyoterapi ile sentetik floropirimidin antagonisti (5-Fluorourasil) kemoterapisi uygulanmaktadır. Rektum kanserleri için radyoterapi postoperatif radyoterapinin aksine, preoperatif radyoterapinin lokal nüks riskini azaltmada faydası gösterilmiştir. Preoperatif radyoterapi ile elde edilen mutlak risk azalması, ameliyatın klinik aşamasına ve kalitesine bağlıdır. Kemoradyoterapi, 25-28 fraksiyonda 45-50 grey dozu ve radyasyon sensitizörü olarak bir floropirimidin birlikte kullanıldığı, en çok uygulanan tedavidir. Çoğu hastada küçülme sağlanır ve en az %15-20'sinde tam yanıt oluşur. Ameliyata kadar geçen zaman aralığı hala tartışma konusudur, ancak genellikle 8-10 haftadır. Rektal muayene, endoskopi ve MRI içeren yoğun bir sürveyans programı ile zamanında yeniden büyüme tespit edilirse, kurtarma cerrahisi genellikle başarılı olabilir. Bununla birlikte, hastalar gözetim sırasında nüksün belirsizliğini ve korunmuş rektumun kemoradyoterapi ile fonksiyonel bozukluğunu bilmelidir. Erken evre rektum kanserleri için radyoterapi uygulanmasına, aksi takdirde tek başına total mezorektal eksizyon cerrahisi ile tedavi edilmesine yönelik paradoksal bir eğilim vardır. Bu yaklaşım rektumun yaklaşık %50-60 oranında korunmasını sağlayabilmektedir (Dekker ve ark., 2019).

2.6.4. Sistemik Tedavi: KRK ya da metastatik KRK için hastaya ve hastalığa özgü belirteçlerle sistemik tedavinin niteliğine karar verilir. Cerrahi ve ilgili uzmanlık alanlarındaki gelişmelere paralel olarak, kolorektal kanser için artan sayıda etkili ilaç, genel sağkalımda önemli bir iyileşmeye yol açmıştır. Tedavide Floropirimidinler, oksaliptin ve irinotekan kemoterapileri, iki veya üçlü kombinasyonlar şeklinde verilebilmektedir. Tümöre ve hastaya özgü faktörlere bağlı olarak kemoterapi rejimine biyolojik bir ajan olan anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) veya

anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) eklenmektedir (Şekil 3). Floropirimidine ek olarak oksaliptatin kullanımında dezavantaj olarak duyusal nöropati ortaya çıkabilmektedir (Dekker ve ark., 2019). Sol taraflı kolorektal kanser hastaları, 5-florourasil (5-FU) gibi adjuvan kemoterapilerden ve EGFR tedavisi gibi hedefe yönelik tedavilerden daha fazla yarar sağlar ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Sağ taraflı kolorektal kanser hastaları geleneksel kemoterapilere iyi yanıt vermez, ancak bu tümörler yüksek antijenik yüke sahip oldukları için immünoterapilerle daha umut verici sonuçlar gösterir. Etkili tedavi rejimlerinin geliştirilmesi ve daha iyi tedavi seçenekleri için sağ ve sol tümörlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve tedavi rejiminin bu tümörler arasındaki farklar göz önünde bulundurularak tasarlanması esastır (Baran, Ozupek, Tetik, Acar, Bekcioglu, & Baskin, 2018).

Preoperatif kemoradyoterapi almış hastalarda adjuvan kemoterapinin değeri tartışmalı olsa da rektal kanserler benzer şekilde tedavi edilir. Tedavinin iyileştirici mi yoksa palyatif mi olacağına tümör yüküne göre karar verilir. Hastalar, rezeke edilebilen ve tedavi edilebilen birkaç metastaza sahip olabilir. Ayrıca, yaygın metastatik hastalığı olan hastalar, sistemik tedaviye yanıt verene kadar lokal tedavi için uygun adaylar olabilirler (Tablo 2.) (Dekker ve ark., 2019).

Tablo 2. Sistemik tedavi şekilleri

Monoklonal antikorlar	Kurtarma rejimi ve TKİ	Hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapi	Kemoterapiler
Anti-VEGF	Regorafenib	İmmünoterapi	Fluorouracil (capecitabine)
Anti-EGFR	TAS-102 (trifluridine plus tipiracil)	BRAF veya BRAF plus MEK inhibitörleri	Oxaliptatin
			Irinotecan

2.6.4.1. Monoklonal Antikorlar

Kanser immünoterapisinde kullanılan monoklonal antikorlar, VEGF, EGFR, insan epidermal büyüme faktörü resptörü 2 (HER2) gibi kanser ilerlemesine yardımcı olan büyüme faktörlerini hedef almaktadır.

1-Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)

Setuximab ve Panitumumab: Setuksimab ve panitumumab, EGFR hedefleyen iki farklı monoklonal antikordur (mAb). Bu mAb yaygın olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde monoterapi olarak RAS-agresif tip metastatik kolorektal kanserde kullanılır. İmmüoglobulin IgG1 izotipi mAb olarak setuksimab, doğal öldürücü hücreleri içeren antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste, tümöre T hücresi alımı ve dendritik hücre olgunlaşması yoluyla T hücresi hazırlama gibi bağışıklık fonksiyonlarını ortaya çıkarabilir. Bir IgG2 izotipi mAb olan Panitumumab, bu bağışıklık fonksiyonlarına sahip değildir. Ayrıca, iki antikorun EGFR üzerinde farklı bağlanma bölgeleri vardır (García-Foncillas ve ark., 2019). Sağ ya da sol kolon ötesinde kolorektal kanser, anti-EGFR tedavisi düşünülmeden önce RAS ve RAF (KRAS, NRAS ve BRAF) mutasyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağ taraflı kolorektal kanserler, sol taraflı tümörlerin farklı embriyolojik kökenleri nedeniyle birinci basamak metastatik ortamda anti EGFR setuksimab gibi tedavilerinden fayda görmemektedir. Günümüzde sol taraflı metastatik kolorektal kanserlerin RAS ve RAF-agresif tiplerinde birinci basamak tedavide ya anti-EGFR ajanları (setuksimab veya panitumumab) ya da anti-VEGF ajanları (bevacizumab) kullanılabilir (Dekker ve ark., 2019).

2.Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

Bevacizumab: VEGF'e karşı geliştirilmiş intravenöz olarak verilen bir monoklonal antikordur. Bu antikor VEGF-A'ya bağlanarak ligandın tüm biyolojik aktif formlarını nötralize eder. Anjiyogenezi hedefleyen bir anti-VEGF monoklonal antikor olan Bevacizumab, metastatik kolorektal kanser için onaylanan ilk biyolojik ajandır (Dekker ve ark., 2019; García-Foncillas ve ark., 2019). Ayrıca birinci basamak tedaviye dirençli hastalarda ikinci basamak tedavide sürekli bevacizumab kullanımının etkinliği bildirilmiştir (Kashiwa, & Matsushita, 2020).

Ramucirumab (RAM) ve aflibercept (AFL): Metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanım için onaylanan diğer anti-VEGF ajanları arasında RAM ve AFL bulunur. RAM, VEGF/VEGFR ekseninin inhibitörüdür. Ramucirumab, VEGFR-2'nin hücre dışı VEGF-bağlanma alanına yüksek afinite ile bağlanan tamamen hümanize bir IgG-1 monoklonal antikor olup progresyonsuz sağkalım için olduğu kadar genel sağkalımı da artırır. AFL, bevacizumab'a dirençte rol oynadığı düşünülen diğer

anjiyojenik sitokinlere (VEGF-B ve plasental büyüme faktörü) bağlanabilen rekombinant bir p kombinasyon halinde AFL, dirençli veya oksaliplatin bazlı kemoterapiye ilerlemiş metastatik KRK'lı hastalarda genel sağkalımı, progresyonsuz sağkalımı ve yanıt oranını iyileştirir. Rejim iyi tolere edilir ve bu hasta popülasyonu için standart bakım seçeneklerindedir (Macarulla ve ark., 2020).

2.6.4.2.Kurtarma rejimleri ve tirozin kinaz inhibitörü (TKİ)

Hücre içindeki anjiyogenez sürecini uyararak sinyal iletimini bloke eden ilaçlar olarak tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü TKİ olan regorafenib (tirozin-kinaz inhibitörü) ve TAS -102 (oral anti-metabolit trifluridin ve tipiracil) daha yeni ilaçlardır ve refrakter metastatik kolorektal kanserli ve önceden sistemik tedavilere yanıt vermeyen tüm hastalar için onaylanmıştır.

Regorafenib: Regorafenib, oral küçük moleküllü bir multipl kinaz inhibitörüdür. İlerlemiş, rezeke edilemeyen veya metastatik tedaviye dirençli KRK'leri hastalarda umut vericidir. Anjiyogenez, onkogenezi, tümör mikro-ortamının korunması ve tümör büyümesi /proliferasyonunda reseptör tirozin kinazın inhibitörü olarak hem hücre içi hem de membrana bağlı çalışır(Crona, Keisler, & Walko, (2013).

Trifluridine/tipiracil: Oral olarak verilen tedavi timidin bazlı bir nükleozid analogu olan trifluridin ve bir timidin fosforilaz inhibitörü olan tipiracil içerir. Floropirimidin-oksaliplatin- ve irinotekan bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş metastatik KRK ve diğer hedefe yönelik tedavileri almış hastalarda kurtarma rejimi olarak 3. Basamak tedavi için önerilmektedir. Trifluridin hücrelere girdikten sonra aktif formuna fosforile edilerek DNA'ya girer ve DNA sentezini etkileyerek hızla bölünen hücrelerin çoğalmasını engellemektedir (Lin, Liu, & Lin, 2020; MedicineWise, 2018).

2.6.4.3. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi

1.BRAF mutasyonları, KRK' in %5-15'inde bulunur ve sağ taraflı kolon kanserinde daha yüksek mutasyon oranı vardır. Klasik olarak, BRAF mutasyonları sapsız tırtıklı adenomlarda yaygındır ve bu tür adenomlarda ilk olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. BRAF mutant KRK' li hastaların kadın olma, sağ taraflı tümörlere sahip olma, peritoneal veya nodal metastazları olma olasılığı agresif tip KRK' li hastalara göre daha fazladır. Kombine stratejiler (kemoterapi veya MEK

inhibitörleri ile eşleştirilmiş BRAF inhibitörleri ve anti-EGFR antikoları) konsensüs kılavuzlarına dahil edilmiştir (Ducieux ve ark, 2019).

Vemurafenib, BRAF V600E'nin ATP bağlama alanına özgü küçük molekülü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. V600E mutasyonlu BRAF'ın vemurafenib tarafından inhibisyonu, mitojenle aktive olan protein kinaz yolunun aktivitesinde azalmaya yol açabilir ve tek bir ajan olarak vemurafenib, BRAFV600E mutasyonlu çok sayıda ileri malignitede aktif olmuştur. Vemurafenib, irinotekan ve setuksimab ile kombinasyon halinde, dirençli, BRAF mutasyonlu mKRK' li hastalarda sağkalım sonuçları hem de yanıt oranları artar ve iyi tolere edilmektedir(Hong ve ark., 2016).

2.MEK inhibitörleri

Ras-Raf-MEK-ERK (MAPK) ve PI3K-AKT, hücre proliferasyonunu kontrol eden iki önemli sinyal yoludur. Bu yollardan herhangi birinin yapıcı aktivasyonu, sürekli hücre proliferasyonu ile sonuçlanarak tümörjenez ve progresyona yol açar. Onkojenik KRAS'ın mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunun aktivasyonunu tetiklediğinin gösterilmesiyle MEK inhibitörleri geliştirilmiştir. BRAF-mutant kolorektal kanser tedavisinde kombine BRAF/MEK/EGFR inhibisyonunun rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (Chen J. ve ark., 2020; Middleton ve ark., 2020).

Trametinib, İkinci nesil bir MEK inhibitörüdür. Kolorektal kanser hücrelerinde birincil ve edinilmiş trametinib toleransının moleküler mekanizmalarından biri olabilecek MAPK yolunu inhibe ederken alternatif PI3K-AKT sinyal yolunu aktive edebildiği gösterilmiştir(Chen J. ve ark., 2020)

3.İmmunoterapi, Kanser tedavisinde immünoterapi kullanımı, regülatör T-hücresi aracılı immünosupresyonun kanser hücreleri tarafından kullanılan ana immün kaçınma tekniklerinden biri olduğu kavramına dayanmaktadır. Tümör hücrelerinin bağışıklık mekanizmasından kaçarken, sitotoksik T hücre fonksiyonunu inhibe etmek için T regülatör hücreleri ve miyeloid kaynaklı supressör hücreleri destekleyen sitokinleri manipüle edebilir. Tümörler, periferik T hücresi tükenmesine ve ayrıca malign hücrelerin apoptozunun inhibisyonuna neden olan programlı hücre ölümü ligandı (PDL1) gibi bağışıklık kontrol noktası moleküllerini yukarı doğru regüle edebilir (Golshani, & Zhang, 2020).

Nivolumab ve Pembrolizumab, immünoterapilerle programlı hücre ölümü 1 (PD-1) blokajı yapılmakta olup PD-1 ile PD-L1 etkileşimi önemli kontrol noktalarını aktive eder ve T hücreleri üzerinde inhibitör etki oluşturmaktadır. Kombinasyon immünoterapisi (nivolumab ve ipilimumab) immün kontrol noktası inhibitörleri olarak FDA onayını almıştır (Dekker ve ark., 2019).

Trastuzumab, HER2/neu proteinini hedefleyen bu monoklonal antikor grubunun bir başka üyesidir. HER2/neu geni, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında yer alan HER2/neu'yi (ErbB-2) kodlayan 17q21 kromozomu üzerinde yer alan bir protoonkogendir. HER2/neu proteini, bir transmembran reseptör tirozin kinazdır ve epidermal büyüme faktörü reseptörleri ailesinin bir üyesidir (Wang ve ark., 2019).

Aşı tedavisi, başka bir immünoterapi türüdür. Aşıların, bağışıklık sistemi tarafından hedef alınacak tümörle ilişkili antijenleri uyararak anti-tümör tepkisini kolaylaştırmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir. Metastaz KRK'de çalışılan çok sayıda aşı türü, otolog, peptit ve dendritik hücre aşılarını içerir. Günümüzde KRK için atezolizumab (PD-L1 blokajı) klinik çalışmaları yapılmaktadır.

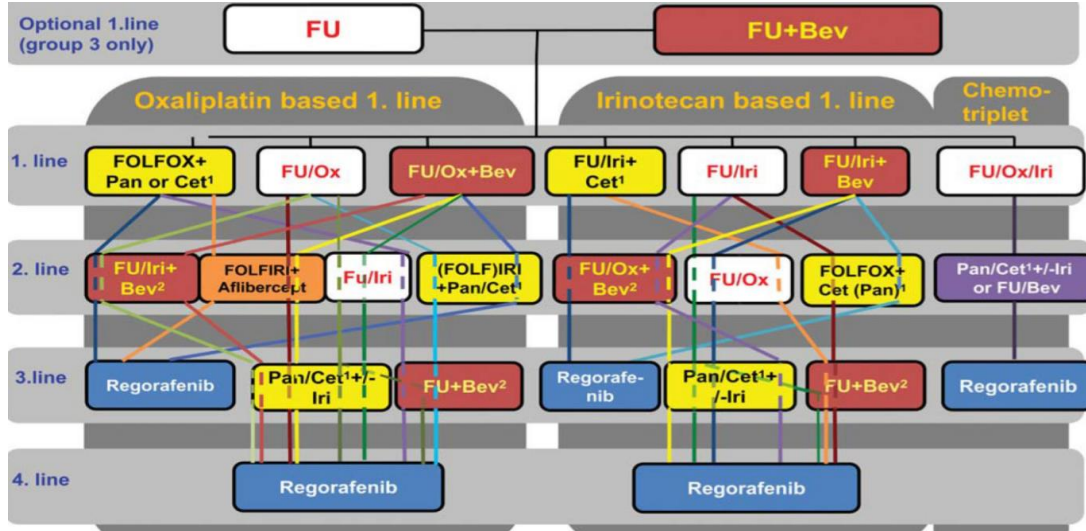
Car-T Hücre Tedavisi, CAR-T, adoptif hücre transferi immünoterapisinin bir şeklidir. İnsan GUCY2C hedefli kimerik antijen reseptörünü eksprese eden T hücreleri, fare modelinde KRK metastazlarını ortadan kaldırma potansiyeli göstermiştir. CAR-T immünoterapisi şu anda erken evre klinik çalışmalarda KRK için değerlendirilmektedir (Golshani, & Zhang, 2020).

Erken hastalık için belirteçler (CDX2, dolaşımdaki tümör DNA'sı veya immunscore; HalioDx, Richmond, VA, USA) ortaya çıkmaktadır. Sıvı biyopsiler olarak adlandırılan dolaşımdaki tümör DNA'sı da metastatik ortamda değer olarak görünmektedir. Sitotoksik kemoterapi olan fluorourasil ve irinotekanın nasıl metabolize olduklarını belirleyen genler (fluorourasil için DPD ve irinotekan için UTG1A1) tanımlanmış olup çalışmalar devam etmektedir (Dekker ve ark., 2019).

2.6.4.4. Kemoterapiler

Birinci basamak rejimin seçimi, seçilen tedavi stratejisine bağlıdır. Bireysel hastaların durumuna ve deneyimine göre planlamalar yapılır. Metastatik kolorektal kanserli olgularda kemoterapi iki şekilde uygulanmaktadır. Bunlardan ilki preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi olup çoğunlukla başlangıçta unrezektabl olan olgularda uygulanmaktadır. İkincisi ise postoperatif (adjuvan) kemoterapi olup rezektabl

olgularda hepatik rezeksiyonu takiben hastalık tekrar riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Yüksek riskli evre II veya evre III hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere, lokal olarak ilerlemiş kolon kanseri olan hastalarda, cerrahi ve adjuvan kemoterapi standart tedavilerdir. Ayrıca Kemoterapiye ek olarak monoterapi, monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri kolorektal kanserli hastaların sağkalımını artırır (Şekil 4, izin alındı) (Schmoll ve ark., 2012).



Şekil 4: Kurtarma kemoterapisi önerisi. (1) sadece KRAS wt;(wild type) (2) Bev'in ikinci sıra ötesinde devam etmemesi; Bev ile isteğe bağlı birinci sıra ve birinci sırada FU, floropirimidinler; Iri, irinotekan; Ox, oksaliplatin; Bev, bevacizumab; Afli, aflibercept; Cet, setuksimab; Pan, panitumumab la birlikte olması. (EK-14).

KRK' li hastaların yönetiminde optimal başarıyla yapılan cerrahi prosedür temel bir gerekliliktir. Evrelemedeki rolüne ek olarak, lenf düğümlerinin cerrahi olarak çıkarılması, daha spesifik olarak çıkarılan düğüm sayısı da hastanın sağkalımı ile doğrudan ilişkilidir. Tedavi amaçlı cerrahiye rağmen, birçok hastada hala yüksek tümör nüksü riski vardır. Bir floropirimidine ek oksaliplatin içeren kombinasyon rejimleri, 1990 yılları itibariyle bolus, 5-FU ve lökovorin (LV) le birlikte Kolon Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Çok Merkezli Uluslararası Oksaliplatin/5 Fluorourasil/Leucovorin Çalışması (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5 Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer: MOSAIC) ve Ulusal Cerrahi Adjuvan Göğüs ve Bağırsak Projesi (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: NSABP) bulgularına dayanan mevcut tedavi bakım standardıdır (Alfredo Carrato, 2008).

Fluorouracil, Folinik asit ve Oxaliplatin (FOLFOX)' den oluşan bir rejimdir. Endikasyon olarak İlerlemiş / metastatik kolorektal kanserin birinci / ikinci basamak tedavisi, ameliyat sonrası evre III kolon kanserinin adjuvan tedavisinde DSÖ performans durumu 0-1 iken uygulanabilir (NHS, 2020).

5-Fluorourasil: 5-fluorourasil (5-FU), 1957 yıllarında geniş antitümör aktivitesi ve diğer antikanser ilaçlarla sinerjisi nedeniyle çeşitli malignite türlerini tedavi etmek için kullanılan önemli bir antikanser ilacı olarak ortaya çıkarılmıştır. 5-FU metaboliti, florodeoksiüridin monofosfat (FdUMP), timidilat sentaz (TS) ve 5,10-metilen tetrahidrofolat (CH₂THF) ile üçlü bir kompleks oluşturarak DNA sentezini inhibe eder. Son kemoterapötik rejimlerde, 5-FU'nun sürekli intravenöz infüzyonu, oksaliplatin, irinotekan ve diğer ilaçlar ile birleştirilip fluorourasil, oksaliplatin, lökovorin (FOLFOX) veya 5-fluorourasil, lökovorin, irinotekan (FOLFIRI) gibi sürekli 5-FU infüzyon rejimleri oluşturulmuş ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Koh Miura et al., 2010). İnfüzyon ve bolus uygulama olarak verilen 5-FU myelosupresyona neden olduğu için ciddi hematolojik, sindirim sistemi (Gamelin ve ark., 1999), mukozit, el ayak sendromu gibi toksik yan etkilerine neden olabilir (Ilhan ve ark., 2021).

Oksaliplatin: KRK'in standart adjuvan tedavisi fluorourasil ve lökovorindir. Oksaliplatin, metastatik kolorektal kanserli hastalarda bu kombinasyonun etkinliğini artıran üçüncü nesil platin türevidir. Özellikle ilerlemiş kolorektal kanser için faydalı bir terapidir. Oksaliplatinin en sık belirtilen yan etkiler hematolojik toksisite, gastrointestinal sistem toksisitesi ve diğer platin türevlerinde gözlenenden farklı olarak bir nöropatidir. Bulantı ve kusma genellikle hafif-orta şiddettedir ve standart antiemetiklerle kolayca kontrol edilmektedir. Oksaliplatin kaynaklı nörotoksisite, hızlı başlangıçlı akut duyuşsal nöropati ve birkaç tedavi döngüsünden sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı kümülatif duyuşsal nöropatiden oluşur. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde, tedavinin kesilmesinden sonra nörotoksisite ortalama 13 hafta sonra iyileşme gözlenir (Cassidy, & Misset, 2002).

Lökovorin: Florourasil'in timidilat sentaz için afinitesini artıran indirgenmiş bir folat (tetrahidrofolat) olan lökovorin ile uygulanır (Saltz ve ark., 2000) ve kalsiyum tuzudur. Folinik asidin aktif metabolitidir ve sitotoksik tedavide nükleik asit sentezi için esansiyel koenzimdir. Kalsiyum folinat sıklıkla 5-FU ile sitotoksisitenin

azaltılması amacıyla kullanılır. Allerjik reaksiyon, GİS problemleri, uyku bozuklukları, depresyon gibi yan etkiler bildirilmiştir (Atafarm, 2021).

İrinotekan: İrinotekan hidroklorür, çeşitli tümörlere karşı antitümör aktivite uygulayan bir kamptotesin türevidir. Vücutta karboksilesteraz tarafından üretilen SN-38, irinotekanın aktif metabolitidir (Fujita, Kubota, Ishida, & Sasaki, 2015). Topoizomeraz I'in inhibitörü olarak replikasyon sırasında DNA'nın çözülmesinde rol oynayan güçlü bir nükleer enzimdir. İrinotekan, birinci basamak tedavi veya fluorourasil başarısızlığından sonra ikinci basamak tedavi olarak tek başına kullanıldığında metastatik kolorektal kansere karşı antitümör aktivite göstermiştir. Kullanımı sırasında bulantı, diyare nötropeni, mukozit (Saltz ve ark., 2000) karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ve bildirilmektedir (Fujita ve ark., 2015)

2.7. Mukozit

Günümüzde anti-kanser ilaçlarda artış olmasına rağmen kemoterapi kanser kontrolünde önemli bir yöntem olmaya devam etmektedir. Kemoterapik ajanlar hastalık için etkili olmakla birlikte kullanılan rejimin niteliğine göre hastalarda komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (da Silva, Wardill, Tissing, & Harmsen, 2020). Bu komplikasyonlar myelosupresyon, bulantı-kusma, enfeksiyon, alopesi ve GİS komplikasyonları gibi problemlerdir (Aslam, Naveed, Ahmed, Abbas, Gull, & Athar, 2014).

Stomatit, 1940 yılında kemoterapinin ortaya çıkışıyla advers olay olarak bildirimlerinde artış olan bir durumdur. Stomatitte etkili tedavilerin ve stomatit için önleme kılavuzlarının eksikliği, hastanın yaşam kalitesini ve prognozunu kötüleşmesine neden olmuştur. Kemo-ve/veya radyoterapi sitotoksik etkileri ile ilişkili lezyonlar ve mukozit patogenezinin altında yatan karmaşık mekanizmaları tanımlamak için 2007'de mukozit terimi kabul edilmiştir (Pulito ve ark., 2020). Mukozit GİS' de kemoterapötik bileşiklerin seçici olmayan doğası nedeniyle, bağırsak epitelinde de geri dönüşü olmayan DNA hasarı ve apoptotik hücre ölümünü ortaya çıkarır. Hücre ölümü sırasında intestinal villüsler yok edilir ve epitel bariyer hızla onarılamayarak gastrointestinal mukozit (Gİ-M) gelişir. Gİ-M, gastrointestinal (Gİ) mikroçevresinde yapısal, fonksiyonel ve immünolojik değişikliklere yol açan Gİ yolu kaplayan bağırsak mukozasının iltihaplanması ile karakterize edilir. GİS ağızdan

anüse kadar, yüksek proliferatif döngüsü, güçlü immünolojik özellikleri ve bazı kemoterapötik ilaçların bağırsaktan atılımı nedeniyle hassas olup Gİ-M ve (da Silva ve ark., 2020) oral mukozit de gelişmektedir.

Klinik şekli ve mekanizma, tutulan anatomik bölgeye (oral veya GİS) alınan tedaviye (Elting ve ark., 2003), siklusa aynı zamanda hastanın özelliklerine de bağlıdır. Kadın hastalar, 5-FU rejimi kullanımıyla mukozit geliştirme riski daha yüksektir. Ayrıca, 5-FU katabolizması için kritik bir enzim olan dihidropirimidin dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda da risk artmıştır (Pulito ve ark., 2020). Kolorektal kanserlerde kullanılan 5-FU veya irinotekan ile kemoterapi, %15'i aşan Gİ veya oral mukozit gelişimine neden olmaktadır (Elting ve ark., 2003)

Kemoterapi sırasında mukozit yaygın bir morbidite nedeni olup (Elting ve ark., 2003) yüksek dereceli mukoziti olan hastalarda kemoterapi rejiminin azaltılması ya da kanser tedavisinin geciktirilmesi durumunda kalınır (Pulito ve ark., 2020). Kemoterapi ile tedavi edilen kanser hastalarının yaklaşık %20-40' ında mukozit gelişir (Basile ve ark., 2019; Pulito ve ark., 2020), bu oran hematopoyetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanan hastalarda %60-85'e ve tedavi edilen baş ve boyun kanseri (BBK) hastalarında radyo+kemoterapiye bağlı neredeyse %90'a çıkmaktadır (Pulito ve ark., 2020).

Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneğinin Mukozit Çalışma Grubu/Uluslararası Oral Onkoloji Derneği (Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology=MASCC/ISOO) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology=ESMO) gibi kuruluşlar tarafından mukozit yönetimi ile ilgili kılavuzlar aralıklarla güncellenmektedir (Lalla ve ark., 2014; Peterson, Boers-Doets, Bensadoun, & Herrstedt, 2015).

2.8. Oral Mukozit

Stomatit ve oral mukozit terimleri birbirine eş anlamlı olarak kullanılsa da aynı süreci yansıtmaz. Stomatit; lokal enfeksiyon veya yaralanmadan veya altta yatan sistemik hastalıktan kaynaklanan her türlü inflamatuvar oral mukoza rahatsızlığını ifade etmektedir (Yılmaz, & Özge, 2021). Oral mukozit (OM), ağız boşluğunu kaplayan, eritematik, ülseratif ağrılı lezyonlar ile karakterize oral mukozayı etkileyen bir

enflamasyondur (Elad ve ark., 2020). OM gelişimi kemoterapi alan hastalarda daha çok yumuşak damakta, yanak ve dudaklar hareketli keratinsiz mukozasında, ağız tabanı ve dilin ventral yüzeyinde, daha az sıklıkta ise diş eti, dilin dorsal yüzeyi ve sert damakta gelişmektedir (Cavalcanti, Macêdo, Dantas, Menezes, Silva, Junior, & Cavalcanti, 2018). Lezyon oluşumu cilt bariyerini bozarak lokal veya sistemik enfeksiyona neden olabilmektedir. OM' nin şiddetli olduğu vakalarda beslenme, fonksiyon, konuşma bozukluğu (Hashemi, Bahrololoumi, Khaksar, Saffarzadeh, Neamatzade, & Foroughi, 2015) yaşam kalitesinde bozulma ortaya çıkmaktadır (Bell, & Kasi, 2021). Kserostomi geliştiğinde de yeme, konuşma ve yutma dahil normal işlevleri olumsuz etkileyebilir. Tat almada değişikliklere neden olur ve ağız boşluğunda yanma semptomlarına neden olabilir. Ayrıca beslenme durumunu, sosyal etkileşimleri ve genel yaşam kalitesini etkileyebilen oral kandidiyazis ve diş çürüğü riskini artırır (Jensen ve ark., 2010).

2.8.1.Epidemiyoloji

OM, kemoterapi alan hastaların yaklaşık %14-81'inde doza, kullanılan ajanların stoma toksisitesine ve miyeloablasyonun yoğunluğuna bağlı olarak ortaya çıkar.

2.8.2. Patogenez

OM gelişimi, art arda meydana gelen ve mekanik olarak bağlantılı beş aşamada gözlenebilen biyolojik olaylar zincirinden oluşmaktadır(Al-Ansari, Zecha, Barasch, Lange, Rozema, & Raber-Durlacher, 2015; Lalla, Sonis, & Peterson, 2008; Pulito ve ark., 2020; Sonis, 1998, Sonis, 2004) (Şekil 5).

1. Başlangıç Evresi: Bu aşama, kemo- veya radyoterapi uygulaması ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Öncelikle epitel, vasküler endotel, fibroblast ve doku makrofajları reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine yol açmaktadır. ROT'lar konnektif doku, lipid, DNA ve diğer biyomoleküllere hasar vermektedir. Kemoterapi sırasında seramid sentezi uyarılmaktadır.

2. Birincil Hasar Yanıtı: Sistemik kemoterapiyle birincil hasara yanıt olarak DNA ve ROT'lar, fibronektin parçalanmasına, gen ekspresyonunu uyararak nükleer faktör-kB (NF-κB) aktivasyonuna ve proinflatuvar sitokinlerin salınımına (tümör nekroz faktörü =TNF-α, interlökin (IL) -1β ve IL-6) ve sfingomyelinaz ve seramid sentezinden dolayı seramid yoluna neden olmaktadır. Serbest kalan sitokinler ise

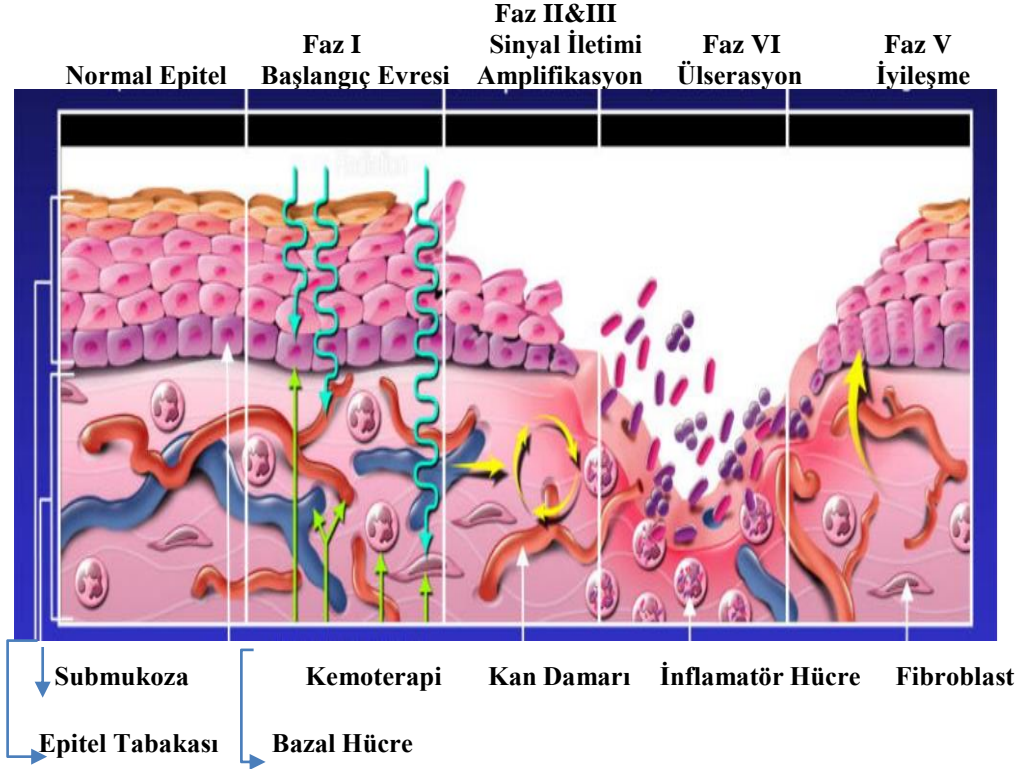
epitel, endotel ve bağ dokusunda hasara ve apoptozise yol açar. Bunun doğrudan bir sonucu olarak, ölü hücreler endojen hasarla ilişkili model moleküllerini (DAMP'ler) serbest bırakır. Böylece mukoza üzerinde incelleme ve eritemli alanlar gelişmektedir.

3. Sinyal İletimi ve Amplifikasyon: Bu aşamada, mukozanın yaralanmış hücreleri, mukozit sürecinde yer alan genlerin transkripsiyonu ile gerçekleşir. Birincil hasar yanıtı sırasında üretilen proteinlerin çoğu, pozitif geri besleme döngüleri yoluyla ek yaralanmayı uyarmaktadır. Diğer yolların aktivasyonu ile eş zamanlı olarak, birincil hasar, pozitif geri besleme döngüsü mekanizmaları yoluyla güçlendirilir. Salınan TNF- α , hedef hücreler üzerinde mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) aktivasyonunu başlatır ve aynı zamanda, NF-KB aktivitesini sürdürür. Bu geri besleme döngüleri, başlangıçtaki biyolojik sinyalleri arttırarak ve güçlendirerek ilk yaralanmanın tepkisini büyötmektedir. Bu geri besleme döngüleri sadece doku hasarını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda antikanser tedaviden günler sonra bile sinyal vermeye devam eder. Bu aşamada, çeşitli hasarlar mukoza ve alt mukoza yapılarına zarar verir.

4. Ülserasyon: Mukozitin klinik belirtileri, iltihaplanma sürecinin dördüncü aşaması olan ülserasyon fazında fark edilir düzeydedir. Bu aşamada, mukoza ve alt mukozal bütünlük bozulmuş durumdadır. Epitel kaybı, bazal membranda bozulmaya, ülser psödomembran oluşumuna ve inflamatuvar eksüdaya yol açmaktadır. Lamina propriadaki sinir uçlarını örten koruyucu bariyerin kaybolması nedeniyle ağrı vardır. Pro-apoptotik araçların ekspresyonunu arttıran yeni pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı arttığından doku hasarı daha da belirginleşir. Hastalar, nötropeninin süresine ve derecesine bağlı olarak, esas olarak OM'de streptokok ve stafilokokların neden olduğu bakteriyemi, maya kolonizasyonunu veya septisemi geliştirebilir. Bakteriyel ekzotoksinler, daha fazla IL-1 β , TNF- α ve nitrik oksit salınımı ile mononükleer patlamayı indükleyerek inflamatuvar reaksiyonun şiddetlenmesine neden olur.

5. İyileşme (Doku Reepitelizasyonu): Mukozit, antikanser tedavisi sonlandığında çoğunlukla kendi kendine düzelen akut bir olaydır. Bu aşamada, submukoza hücre dışı matris ve mezenşimden gelen uyarıların doku yeniden epitelizasyonunu teşvik ettiği iyileşme süreci etkinleştirilir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivasyonu ile yeni anjiyogenez oluşur. Epitel hücreleri çoğalarak ülseratif yarayı

kapatmak amacıyla yer değiştirir. Böylece submukoza hücreleri yenilenecek başka doku oluştururlar.



Şekil 1. Oral mukozitin güncel beş fazlı patobiyolojik modeli. (Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis J Support Oncol 2004; 2:21–36. İzin alındı) (EK-14)

2.8.3. Oral Mukozitin Etiyolojisi ve Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri

OM gelişimini yatkın hale getiren risk faktörleri birbirinden ayrı tutulmasa da lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 3) (Napenas, Shetty, & Streckfus, 2007; Pulito ve ark., 2020).

Tablo 3. Mukozit risk faktörleri

Lokal risk faktörleri	Sistemik risk faktörleri
Oral hijyen durumu (periodontal durum, diş eti enfeksiyonu, çürük)	Yaşlı
Tükürük (Nitelik ve miktar)	Cinsiyet
Sabit protez	Vücut ağırlığı
Çıkarılabilir protez	İlaçların klirensi
Kusurlu onarım	Beslenme durumu
	Kanser tanısı
	Tedavi rejimi (radyoterapi, kemoterapi, kök hücre nakli)
	İlaç kullanımı
	Granulositopeni ve immunosupresyon
	Genetik yatkınlık

Lokal risk faktörleri arasında oral hijyen ve tükürük; fiziksel temizlik, tükürük proteinleri yoluyla mikroorganizmalara karşı koruma sağlamaktadır. Protezlerin

kusurlu ve ağızla uyumsuz olması mukozal tahriş ve travmalara neden olmaktadır. Sistemik risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, vücut ağırlığının yüksekliği, ilaçların klirensinde azalma (Pulito ve ark., 2020), beslenme durumu, kanserin evreleme ve tanısı, tedavi rejimi, ilaç kullanımı, tedavi sırasındaki granülositopeni derecesi ve hastanın genetik yatkınlığı yer almaktadır (Tablo 3). Antidepresanlar, antihipertansifler, opiyatlar ve sedatifler gibi ilaçlar tükürük akışına olumsuz etkileriyle dolaylı olarak mukozit riskini artırır. Kemoterapi, kemik iliği nakli (KİN) ve HKHN hastaları genellikle nötrofil sayıları 500 hücre/ μ L'nin altına düştüğünde OM gelişir (Napenas ve ark., 2007). Kemoterapötik ajanlar hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar yoluyla mukozite neden olur. Doğrudan DNA Sentezini (S-fazı) etkileyerek 5-FU, metotreksat ve sitarabin OM insidansını artırmaktadır. Antrasiklinler, mTOR inhibitörleri, alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler de yüksek oral mukozit riskine sahiptir (Bell & Kasi, 2021). Dolaylı olaraksa immun sistemi zayıflamış hastada mukozal bariyerin olmaması hastayı ek olarak sistemik açıdan riske sokar ve tedaviye bağlı gelişen trombositopeni, mukozal ülserasyon ve hasar nedeniyle kanamaya yol açabilir. (Napenas ve ark., 2007).

Anti EGFR antikorları veya TKİ ile monoterapi birkaç mukozal lezyona neden olmasına rağmen, bu ilaçlar sıklıkla mukozit insidansında ve şiddetinde artışa neden olan sitotoksik ajanlarla ilişkilidir. Setuksimab veya panitunumab sisplatin, 5-FU, FOLFIRI veya FOLFOX ile birlikte uygulandığında yüksek dereceli mukozal lezyonlar (≥ 3) geliştirme riski önemli ölçüde artmaktadır (Pulito ve ark., 2020).

2.8.4. Oral Mukoza Bütünlüğünün Değerlendirilmesi

Günümüzde OM' nin değerlendirilmesi için birçok ölçek kullanılmaktadır. Bunlardan kullanım kolaylığı nedeniyle en yaygın olanı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (The World Health Organization=WHO) Oral Mukozit Değerlendirme Skalasıdır. Eritem veya ülserasyon varlığı gibi objektif kriterleri yemek yeme kabiliyeti gibi fonksiyonel durumu değerlendiren skala 0-4 arasında derecelendirilmektedir (Tablo 4), (Çakmak, & Nural, 2020; Lalla ve ark., 2008).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü Oral Mukozit Değerlendirme Skalası

Derece 0	Normal
Derece 1	Hassasiyet \pm Eritem
Derece 2	Eritem, ülser, hasta katı gıdalar alabilir.
Derece 3	Ülser ve yaygın eritem, hasta katı gıdalar alamaz
Derece 4	Mukozit yaygın, oral beslenme mümkün değil

Oral Mukozit Değerlendirme Skalası (Oral Mucositis Assessment Scales =OMAS) ile ülserasyon boyutu değerlendirilmektedir (Tablo 5), (Çakmak & Nural, 2020; Pulito ve ark., 2020).

Tablo 5. Oral Mukozit Değerlendirme Skalası (OMAS- Oral Mucositis Assessment Scale)

Üst dudak				
Alt dudak				
Sağ yanak				
Sol yanak				
Sağ ventral ve lateral dil	Eritem yok	Eritem şiddetli değil	Eritem Şiddetli	-
Sol ventral ve lateral dil	Lezyon yok	Lezyon <1 cm ²	Lezyon 1-3 cm ²	Lezyon>3cm ²
Ağız tabanı				
Yumuşak damak				
Sert damak				
Eritem şiddetli değil				
Lezyon 3 cm ²				
Üst dudak				
Alt dudak				

Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute=NCI) Advers Olay için Ortak Terminoloji Kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Event=CTCAE) ile mukozit şiddetini 1-5 arası derecelendirilen skala da kullanılmaktadır (Tablo 6), (NIH, 2017).

Tablo 6. Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olay Ortak Terminoloji Kriterleri (Version 5.0)

Oral mukozit	
Derece 1	Asemptomatik veya hafif semptomlar; müdahale gerektirmez
Derece 2	Oral alımı engellemeyen orta derecede ağrı veya ülser; diyet modifikasyonu
Derece 3	Şiddetli acı; oral alımına müdahale
Derece 4	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekli
Derece 5	Ölüm

2.8.5. Oral Mukozitin Klinik ve Ekonomik Sonuçları

OM ile ilişkili ülserler, hastaların yemek yeme kabiliyetini etkileyen, analjezik kullanımını gerektiren, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve kanser tedavisinin tolere edilebilirliğini azaltan önemli ağrılara neden olur (Sonis, 2007). Ağrının ortaya çıkması hastalarda beslenme durumu, gıda ve ilaçların ağızdan alımı ve ağız sağlığının korunması üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olarak yaşam kalitesini düşürmektedir (Brown & Gupta, 2020) Mukozit ayrıca daha yüksek lokal ve sistemik enfeksiyon riski (ülserler oral bakteriler için bir giriş kapısı sağladığından) ve hastanede kalış süresinin

uzamasıyla ilişkilidir (Xanthinaki ve ark., 2008). Mukozit gelişen hastalarda, mukozit gelişmeyen hastalara kıyasla enfeksiyon gelişme riski iki kat ve ölüm riski dört kat daha fazladır (Carlotto, Hogsett, Maiorini, Razulis, & Sonis, 2013). Klinik olarak, OM'nin hafif formunda eritematöz atrofik lezyonlar olarak ve şiddetli formunda submukozaya nüfuz eden ülseratif lezyonlar olarak ortaya çıkar (Brown & Gupta, 2020). Kemoterapiye bağlı OM ilaç uygulamasından 3-5 gün sonra başlar, 7-14. günlerde daha da şiddetlenir ve 5-10 gün içerisinde de iyileşebilmektedir (Al-Ansari ve ark., 2015).

OM ve semptomlarına yönelik tedavi önemli sağlık ve ekonomik maliyetlere neden olmakta ve kanserli hastaların bakımı için gereken kaynaklara ölçülebilir bir yük getirmektedir (Carlotto ve ark., 2013; Sonis, 2007). Tedavi sırasında parenteral nütrisyon, narkotik kullanımı nedeniyle hastaneye yatışların artması (Aghili ve ark., 2021) ve çeşitli sağlık kaynaklarının kullanımında da artış olması nedeniyle ek maliyetle sonuçlanmaktadır (Xanthinaki ve ark., 2008).

2.8.6.Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi

OM ile gelişen ağrı, disfaji, enfeksiyonlar, tükürük değişiklikleri, ağızda metalik tad (disguzi) ve dermatit gibi oral toksisiteler tedavinin kesilmesine, doz azaltılmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilir. Sağlıklı ağız mukozasında epitel hücre tabakasının tamamen yenilenmesi yaklaşık 4 ila 8 gün iken OM'de başlaması ve iyileşmesi yaklaşık 20 gün sürer (Courtois, Guy, Louati, Bensadoun, & Magné, 2021). Kemoterapiye bağlı OM'yi önlemek ve tedavi etmek için gargaralar, analjezikler, antibiyotikler ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır (Alessandro Leite Cavalcanti ve ark., 2018; Alkhouli, Laflouf, & Alhaddad, 2021).

OM yi önleyici tedbirler arasında ağız hijyeni, keratinosit büyüme faktörü tedavisi, yüksek doz melfalan alan hastalar için kriyoterapi ve fotobiyomodülasyon (PBM) yer alır. Terapötik tedavi olarak analjezik kullanımı, immünomodülasyon, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunu artıracak uygulamalar yapılmaktadır (Elad ve ark., 2020; Lalla ve ark., 2014).

MASCC/ISOO 2020 kılavuzunda OM' nin önlenmesi ve tedavisine ilişkin girişimsel olarak 1.temel ağız bakımı, 2. anti-inflamatuvar, 3. lazer ve diğer ışık tedavisi (fotobiyomodülasyon) 4.kriyoterapi 5.antimikrobiyaller, mukoza örtüleyici ajanlar,

anestezikler ve analjezikler, 6.büyüme faktörleri ve sitokinler, 7.doğal ve çeşitli ajanlar' dan bahsedilmektedir (Tablo 7) (Elad ve ark., 2020).

Tablo 7. MASCC/ISOO Oral Mukozit için Klinik Uygulama Kılavuzları

Uygulama	Kılavuz Önerisi	Kanıt Düzeyi
TAB	<ul style="list-style-type: none"> Panel, KT sırasında OM'nin önlenmesi için çok ajanlı kombinasyon ağız bakımı protokollerinin uygulanmasının, faydalı olduğunu önermektedir. 	III
	<ul style="list-style-type: none"> Panel, B-B RT sırasında OM'nin önlenmesi için çok ajanlı kombinasyon ağız bakımı protokollerinin uygulanmasının faydalı olduğunu önermektedir. 	III
	<ul style="list-style-type: none"> Panel, HKHN sırasında OM'nin önlenmesi için çok ajanlı kombinasyon ağız bakımı protokollerinin uygulanmasının faydalı olduğunu önermektedir. 	III
	<ul style="list-style-type: none"> Sınırlı ve tutarsız veriler nedeniyle hematolojik, solid veya B-B kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için profesyonel ağız bakımının kullanımına ilişkin herhangi bir kılavuza rastlanmadı. <p>Bu konudaki uzman görüşü: OM'nin önlenmesi için profesyonel ağız bakımı kullanımını desteklemek için yeterli kanıt olmamasına rağmen, panel, lokal ve sistemik enfeksiyon riskini azaltmak için kanser tedavisinden önce diş değerlendirmesi ve tedavisinin istendiği görüşündedir.</p>	III
Anti-inflamatuvar Ajanlar	<ul style="list-style-type: none"> Sınırlı ve tutarsız veriler nedeniyle HKHN veya KT sırasında hematolojik kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için hasta eğitiminin kullanımına ilişkin herhangi bir kılavuza rastlanmadı. <p>Bu konudaki uzman görüşü: kanser tedavisi sırasında TAB stratejilerinin yararları hakkında hastaları eğitmenin, kendi kendine yönetim ve önerilen ağız bakımı protokolüne uyumu iyileştirebileceğinden önerilmektedir.</p>	III
	<ul style="list-style-type: none"> Sınırlı veriler nedeniyle kanser tedavisi gören hastalarda OM'nin önlenmesi veya tedavisinde salin veya sodyum bikarbonatla gargara kullanımına ilişkin herhangi bir kılavuz yoktu. <p>Bu konudaki uzman görüşü: Hem salin hem de sodyum bikarbonat için mevcut sınırlı verilere rağmen, panel bunların ağız temizliğini artıran, ağız hijyenini sürdürmeye ve hasta konforunu iyileştirmeye yardımcı olabilecek inert, yumuşak çözeltiler olduğunu kabul etmektedir.</p>	III
	<ul style="list-style-type: none"> Panel, B-B RT uygulanan hastalarda OM'nin önlenmesinde KHX'in kullanılmamasını önermektedir. 	III
FBM	<ul style="list-style-type: none"> Panel, orta doz RT (<50 Gy) alan B-B kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için benzidamin gargarasını önerir. 	I
	<ul style="list-style-type: none"> Panel, RT-KT alan B-B kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için benzidamin gargara kullanımını önermektedir. 	II
	<ul style="list-style-type: none"> Panel, bazı protokoller gereği, yüksek doz KT ile TBI veya TBI' sız hazırlama rejimi ile HKHN yapılan yetişkin hastalarda OM'nin önlenmesi için düşük seviyeli lazer tedavisi ile intraoral FBM tedavisinin yapılmasını önerir. 	I

	<ul style="list-style-type: none"> Panel, B-B RT alan erişkinlerde (KT'siz) OM'nin önlenmesi için düşük seviyeli lazer tedavisi kullanılarak intraoral FBM tedavisinin kullanılmasını önerir (ağız kanseri olan hastalara özgü güvenlik hususları dikkate alınmalıdır). Panel, B-B kanseri için RT-KT alan erişkinlerde OM'nin önlenmesi için düşük seviyeli lazer tedavisi kullanılarak ağız içi FBM tedavisinin kullanılmasını önermektedir (ağız kanseri olan hastalara özgü güvenlik hususları dikkate alınmalıdır). Tüm FBM kılavuzları için, optimal tedavide seçilen protokolün spesifik FTP'lerinin takip edilmesi önerilir. 	<p>II</p> <p>I</p>
Kriyoterapi	<ul style="list-style-type: none"> Panel, otolog HKHN uygulanan hastalarda hazırlama rejimi olarak yüksek doz melfalan içerdiğinde OM'yi önlemek için oral kriyoterapi kullanılmasını önerir. Panel, bolus 5-FU KT alan hastalarda KT infüzyonu sırasında OM'yi önlemek için 30 dakikalık oral kriyoterapi kullanılmasını önerir. 	<p>II</p> <p>II</p>
Antimikrobiyel , koruyucu ajan, anestezi ve analjezikler	<ul style="list-style-type: none"> RT-KT alan B-B kanserli hastalarda OM ile ilişkili ağrının tedavisi için %0,2 morfin topikal gargara önerilir. RT alan B-B kanserli hastalarda OM ile ilişkili ağrının önlenmesi için sukralfat (topikal ve sistemik kombinasyonu) önerilmez. Sukralfat (topikal ve sistemik kombinasyonu), solid kanserli KT alan hastalarda OM ile ilişkili ağrının tedavisi için önerilmez. 	<p>III</p> <p>II</p> <p>II</p>
Büyüme faktörü ve sitokinler	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek doz KT ve TBI içeren hazırlama rejimiyle otolog HKHN uygulanan hematolojik kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için KGF-I'nin intravenöz olarak kullanılması önerilir. Kanıtlar, HKHN uygulanan hastalarda OM'nin önlenmesi için topikal GM-CSF'nin kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. 	<p>I</p> <p>II</p>
Doğal ve çeşitli ajanlar	<ul style="list-style-type: none"> Panel, HKHN yapılan hastalarda OM'nin önlenmesi için glutamin (parenteral) kullanımına karşı tavsiyede bulunur. Panel, RT-KT alan B-B kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için oral glutamin önerir. Parenteral glutamin alan HKHN uygulanan hastalarda daha yüksek ölüm oranı nedeniyle öneri ihtiyatlıdır. RT veya RT-KT ile tedavi gören B-B kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için bal önerilir. KT alan hematolojik veya solid kanserli pediatrik hastalarda OM'nin önlenmesi için sakız önerilmez. 	<p>I</p> <p>II</p> <p>II</p> <p>III</p>

TAB: temel ağız bakımı, OM: oral mukozit, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, B-B: baş-boyun, HKHN: hematopoietik kök hücre nakli, KHX: kloresidin, FBM: fotobiyomodülasyon, FTMs: fotobiyomodülasyon terapi parametresi, GM-CSF: granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör, Gy: grey, KGF-I, keratinosit büyüme faktör -1, TBI: total vücut ışınlanması

1. Temel ağız bakımı: Temel ağız bakımı, ağız içerisinde bakteri yükünü azaltmak, enfeksiyonları önlemek ve ağızın rahatlamasını sağlayan rutin bakımdan oluşmaktadır. Bu bakım diş fırçalama, diş ipi kullanma, durulama ve nemlendirmeden oluşan ağız bakımı protokollerinin düzenli ve planlı kullanımı, mekanik temizlikle beraber bakteri oluşumunu azaltmak temiz bir ağız boşluğunun korunmasıdır (McGuire ve ark., 2013). Kanser tedavisi alan hastalar için temel ağız bakımı en iyi uygulama olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte hasta eğitimi, profesyonel ağız bakımı ve salin/sodyum bikarbonat ile gargara temel ağız bakımı kapsamına alınmıştır (Elad ve ark., 2020). Günde iki kez yumuşak bir diş fırçasıyla fırçalama, günlük diş ipi kullanma ve günde en az dört kez normal tuzlu su, sodyum bikarbonat veya musluk suyu gibi yumuşak solüsyonlarla ağızın çalkalanması önerilir. Özellikle, yüksek risk altındaki hastalar, çürük tedavisi ve hasarlı dişlerin çekimi gibi profesyonel diş değerlendirmesinin mukozit riskini > %25 oranında azalttığı ifade edilmektedir (Brown & Gupta, 2020)

Diş Fırçalama, Diş fırçasının yumuşak olması ve düzenli olarak değiştirilmesiyle temel ağız bakımının yapılması gerekmektedir. Diş fırçalama uygulanan Roll veya Modifiye Stillman, Stillman's, Charters, Bass, Modifiye Bass, Fones, Leonard ve Scrub çeşitli diş fırçalama teknikleri vardır. Modifiye Bas tekniğinin en etkili fırçalama tekniği olduğu ve bunu Horizontal Scrub tekniğinin takip ettiği, en az etkili olanın ise Fones olduğu bildirilmiştir (Chandrashekar, Naveen, Joseph, & Vineetha, 2020; Patil, Patil, & Kashetty, 2014). Modifiye Stillman yöntemi doku harabiyetini önlemek ve dişeti çekilmesi problemiyle karşı karşıya olanlarda tercih edilmektedir. Bu yöntemin avantajı diş etlerine masaj ve inter proksimal temizlik sağlamasıdır (Suhasini & Valiathan, 2020). Djuric ve ark. lösemi tedavisi sırasında günde en az iki kez Modifiye Stillman yöntemi ile yumuşak naylon kıllı diş fırçası kullanma sonucu mukozit derecesi ve ağırlı lezyonun azaldığını saptamıştır (Djuric ve ark., 2006).

Sodyum bikarbonat, zararsız ve faydalı olduğu gösterilen ağız hijyeni için yumuşak bir ağız gargarasıdır. Antiseptik özelliği ve ağız boşluğundaki bazı inflamatuvar tetikleyicileri inhibe eder. Ayrıca biriken mukusu seyreltir, koku giderici ve tamponlama faaliyetleri sağlarken ağızın asiditesini nötralize eder (Anmar, Al-Shohani, Albasry, & Altaee, 2019).

Normal salin (sodyum klorür %0,9' luk solüsyon), güvenliği, düşük toksisitesi ve fizyolojik özellikleri nedeniyle uygun ağız hijyeninin sağlanmasında faydalı olduğu gösterilen zararsız, hafif izotonik bir ağız gargarasıdır (McGuire ve ark., 2013).

Klorheksidin glukonat %0.12, patojenik mikroorganizmaların doku yüzeylerine yapışmasına müdahale eden bir antiseptik ajan olarak OM' nin sıklığını ve yoğunluğunu azaltabileceği düşünülmektedir (Macedo, Morais, Dantas, & Morais, 2015; Pereira Pinto et al., 2006). Ancak uzun süreli klorheksidin kullanan hastalarda yanma hissi, tat alma bozukluğu ve dişlerin, dilin ve mukoza zarlarının geri dönüşümlü renk değişikliği ortaya çıkar. (Anmar ve ark., 2019; Macedo ve ark., 2015). Ağız bakımı ile ilgili hasta ve personel için kullanılan protokolleri ve eğitimi değerlendirmek için kalite iyileştirme süreçlerine ihtiyaç vardır (McGuire ve ark., 2013).

2. Anti-inflamatuvar ajanlar: Antiinflamatuvar ajanlardan benzidamin hidroklorür etkinliği kanıtlanmış bir ajandır, ancak aşağıda yer alan anti-inflamatuvar ajanlarla ilgili çalışmalar hala devam etmektedir ve yapılan çalışmalar kılavuz önerisi oluşturacak kadar güçlü değildir (Elad ve ark., 2020).

Benzidamin hidroklorür (BH), analjezik, antimikrobiyal, antifungal ve anestezik özellikleri de olan, steroid olmayan bir anti-inflamatuvar gargaradır (Hashemi ve ark., 2015). BH tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin (IL)-1 β dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe eder. Topikal ağrıyı kontrol etmede ve opioid alımını azaltmada faydalı olduğu, OM'nin hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanım için uygun olduğu bildirilmektedir (Epstein ve ark., 2001).

Selekoksib, Siklooksijenaz (COX) enzimi NSAID'lerin ana hedefi olduğu akut ağrı ve inflamasyonun yönetiminde en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Siklooksijenaz-2 (COX-2), IL-1, IL-6, TNF-a veya LPS ve stres dahil olmak üzere çeşitli endojen ve eksojen stimülasyonlar tarafından indüklenebilir. (Huang ve ark., 2020). Selekoksib kullanımıyla submukozal dokularda, radyasyona yanıt olarak COX-2 ekspresyonu yükselerek ülseratif mukozit gelişimine katkıda bulunur. COX-2 inhibitörünün kullanımı, sağlıklı dokularda tümör büyümesini geciktirebilir ve radyasyona bağlı mukozit toksisite derecesini azaltabilir (Aghili ve ark., 2021).

Irsogladin maleat (IM), Japonya, Güney Kore ve Çin'de sıklıkla kullanılan mide mukozasını koruyucu özelliklere sahip bir ilaçtır. IM, mide mukozasında hücre içi

cAMP seviyelerini artırır ve hücreler arasındaki iletişimi aktive eder. Ayrıca nötrofiller tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini engeller ve aynı zamanda bir ROS temizleyici görevi görür (Kawano, Imamura, Nakamura, Akaishi, Satoh, & Hanawa, 2016). IM' ın oral uygulamasının 5-FU bazlı kemoterapi rejimi verilen hastalarda OM insidansını azalttığı bildirilmiştir (Nomura ve ark, 2013).

Misoprostol, prostaglandin E1'in sentetik analogu ve anti-inflamatuar, mukoza koruyucu özelliklere sahiptir. Misoprostol ayrıca oral mukozit patogenezine katkıda bulunan aktive edilmiş pro-inflamatuar sitokinlerin TNF- α ve IL-1 β salınımını da inhibe eder (Lalla ve ark., 2012).

Rebamipid, gastrik endojen prostaglandin E2 ve I2'yi arttırdığı, gastrik epitelyal mäsini kolaylaştırdığı ve diğer anti-inflamatuar etkilere ek olarak oksijen serbest radikal temizleyicisi olarak davrandığı gösterilmiştir (Shinohara, Nakamura, Onikubo, & Nakamura, 2015). Epitel hücrelerinin korunmasını ve kayıp dokunun değiştirilmesini artıran nispeten yeni bir mukoprotektif ajandır. Rebamipid gargarası, baş ve boyun kanseri için kemo-radyasyon uygulanan hastalarda oral mukozitin başlamasını geciktirmede ve ayrıca oral mukozitin şiddetini ve ağrı yoğunluğunu azaltmada etkilidir (Chaitanya B. Pai, Yathiraj, Fernandes, & Chhparwal, 2017) .

Povidon-iyodin (PVP-I), oral gargara, antiseptik, anti-inflamatuar, anti-ödem, anti-hemostatik, antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkilere sahiptir. Ayrıca TNF- α salınımını baskılar, β -galaktosidaz aktivitesini azaltır. OM'nin inflamatuvar semptomlarının tedavisi için kolay, ucuz, güvenli ve etkili bir ajan olduğu düşünülmektedir (Kanagalingam, Feliciano, Hah, Labib, Le, & Lin, 2015).

3. Fotobiyomodülasyon tedavisi (FBMT): Düşük seviyeli enerji kullanan lazer ve ışık tedavisinin kullanılmasıyla biyolojik tepkilerin uyarılmasına fotobiyomodülasyon (FBM) denir. FBM doku üzerine dört aşamada fotonik enerji emilimi, hücre içi sinyeller, gen transkripsiyonu ve dolaylı uzak etki ile oluşan bir mekanizma ile etki eder. Bu biyolojik olaylar hücre içinde, hücre zarında ve hücre dışı matrikste performans, analjezikler, rejeneratif etkiyi yönetmek için ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, FBMT, çeşitli nedenlerle OM yönetimi için önerilmiştir. Kanser tedavisinin neden olduğu OM gelişimini kırmızı ve kızılötesi FBMT'nin kısmen önleyebileceğini ve özellikle ağrı yoğunluğunu azaltabileceğini ve iyileşmeyi destekleyebileceği

düşünülmektedir. Ancak bunun için laser ışığı ile ilgili standart protokollerin geliştirilmesi gerekmektedir (Hanna ve ark., 2020).

4. Kriyoterapi: Kriyoterapi oral mukozada yüzeyleki kan damarlarının vazokonstriksiyonunu sağlamaktadır. Böylece sitotoksik ilaçların oral dokuya verilmesini engelleyerek oral mukozaya verilen hasarı azaltır. Soğutmanın geçici olması nedeniyle kısa sürede verilen sitotoksik protokoller veya kısa yarı ömürlü sitotoksik ajanlar için uygulanmalıdır (Wang ve ark., 2015). Oral buz parçalarıyla yapılan kriyoterapinin kemoterapi alan hastalarda, özellikle 5-FU (Katranci, Ovayolu, Ovayolu, & Sevinc, 2012) veya yüksek doz melfalan bazlı hazırlama rejimleri alan hastalarda OM'yi önlediği ifade edilmiştir (Batlle ve ark., 2014).

5. Antimikrobiyel, mukoza örtüleyici ajan, anestezi ve analjezikler: Mukozite bağlı ağrı kontrolünde güncel kılavuz, topikal morfin önerisini desteklemektedir. Bunun yanında sukralfat (topikal/sistemik), flukonazol (sistemik), mikonazol (topikal ve sistemik), mukoadhezif hidrojel (topikal; MuGard), polivinilpirolidon (topikal; Gelclair), doksepin (topikal) ve fentanil (transdermal) çalışmaları da mevcuttur (Elad ve ark., 2020).

Morfin, topikal morfinin etkisi (%0,2 gargara) birincil afferent sinirlerin periferik terminallerindeki opioid reseptörlerinin, güçlü antinoseptif etkilere aracılık edebilmesidir. Periferik nosiseptörlerin nöronal uyarılabilirliğinin inhibisyonu, sistemik opioidlere olan ihtiyacı azaltabilir, böylece merkezi yan etkileri azaltabilir (Saunders et al., 2020). OM şiddetini azaltmada %2 morfinin etkili olduğu bildirilmiştir (Elad ve ark., 2020).

Sukralfat, bazik bir sakaroz oktasülfatın albümin tuzudur. Lokal bir kaplama ajanı olarak ülser üzerinde sitoprotektif bir fiziksel bariyer oluşturur, prostaglandin ve mukus üretimini indükler, mukozal kan akışını artırır, büyüme faktörü bağlanmasını artırır ve yara iyileşmesini hızlandıran antibakteriyel aktivite üretir. Bikarbonat üretimini artırma, anti-peptik etkiyle koruyucu bir tabaka oluşturarak doku büyüme, yenilenme ve onarımını sağlar. Konstipasyon ve son dönem hastalarda hipofosfatemi ve alüminyum intoksikasyonu meydana getirebilir (Kudaravalli & S Johnson, 2021) MASCC/ISOO kılavuzunda kemoterapinin neden olduğu mukozit için sukralfat veya diğer mukoza kaplayıcı ajanlar önerilmemektedir (Elad ve ark., 2020).

Fluconazol, Kandida türleri, sağlıklı bireylerin ağız boşluklarında çoğunlukla kommensal (zarar vermeden yaşayan) bir organizma olarak bulunur ve kolonizasyon prevalansı %30 ila %40 arasında değişir. RT ve KT gibi predispozan faktörler altında, doku penetrasyonu ve oral mukoza iltihabı ile oral kandida taşıyıcılarda kandidiyazis gelişebilmektedir. Mukozayı kolonize eden oral floranın da mukoziti alevlendirdiği düşünülmektedir. Antifungal olarak sistemik fluconazol profilaksisinin mukozitin başlaması, şiddeti ve süresinde azalma yaptığından bahsedilmektedir (Ourania ve ark., 2006)

Mikonazol, oral kandidiyazisin topikal tedavisi olarak birinci basamakta kullanılmaktadır. Topikal tedaviler, oral mikonazol jel ve amfoterisin B süspansiyonudur. Mikonazol oral örtünün profilaktik kullanımının, baş ve boyun RT sırasında tükürükte candida albicans sayısını baskılayacağı ve oral kandidiyazisin önleyeceği öne sürülmüştür (Funahar ve ark., 2021).

Mukoadhezif hidrojel (MuGard), mukoadhezif hidrojel (MAH) formülasyonu olan viskoz sıvıdır. MuGard, ağızda çalkalandığında biyo-yapışkan bir film oluşturan akıcı jeller veya sıvılar olarak kullanıma hazır olarak formüle edilmiştir. Klinik araştırmalarda yaralanmış mukoza üzerinde palyatif bir bariyer oluşturduğu ve mukozit skorlarını azalttığı ifade edilmektedir (Allison ve ark., 2014).

Polivinilpirolidon (Gelclair), az miktarda su ile karıştırıldığında viskoz, biyo-yapışkan oral bir jel oluşturan solüsyondur. Mukozite bağlı semptomları iyileştireceği düşünülmektedir. Ağız boşluğu içinde topikal bir analjezik örtü oluşturarak hızlandırılmış yara iyileşmesi potansiyeli olduğu düşünülmektedir (Innocenti, Moscatelli, & Lopez, 2002).

Doksepin hidroklorür, anestezik ve analjezik özelliklere sahip bir trisiklik antidepresan olup topikal olarak uygulanabilmektedir. Bu etkiler, Na kanal blokajının sonucu kutanöz nosiseptörlerde zararlı uyarıların iletimini sınırlandığı için gerçekleşmektedir. Doksepinle ağız çalkalamanın oral mukozal ağrının tedavisi için yararlı olabileceği düşünülmektedir (Epstein, Epstein, Epstein, Oien, & Truelove, 2006). Doksepin gargara için daha önceki kılavuz lehte bilgi verirken, güncellenen kılavuzda olumlu öneri yer almamaktadır (Elad ve ark., 2020).

Transdermal fentanil, transdermal uygulama yolu invaziv olmadığından şiddetli oral mukozit nedeniyle disfajiden yakınan hastalar için özellikle değerli olduğu

düşünülmektedir. Kemoterapinin neden olduğu oral mukozitten kaynaklanan ağrının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Cai ve ark., 2008). Transdermal fentanil için daha önceki kılavuz lehte bilgi verirken, güncellenen kılavuzda olumlu öneri yer almamaktadır (Elad ve ark., 2020).

6. Büyüme faktörü ve sitokinler: Büyüme faktörleri hedef hücrelerin hücre zarındaki spesifik reseptörlere bağlanarak hücreSEL büyümeYİ, çoğalmayı ve farklılaşmayı uyaran proteinlerdir. Sitokinler, inflamatuvar ve immün yanıtları modüle eden proteinler veya glikoproteinlerdir. Bunlar arasında İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa dahil proinflamatuvar sitokinlerin mukozit patogeneZinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır (Hong ve ark., 2019; Raber-Durlacher et al., 2013). Literatürde palifermin (keratinosit büyüme faktörü-I: KGF-1), granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-GCSF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve eritropoietinden bahsedilmektedir. Ancak kılavuzda HKHN KGF-I'nin intravenöz olarak kullanılması tavsiye edilirken topikal gargara olarak GM-CSF'nin kullanılmaması önerilmektedir (Tablo 7) (Elad ve ark., 2020).

7. Doğal ve çeşitli ajanlar: Glutamin, temel diyet, çinko, kalsiyum fosfat elektrolit çözeltisi, bazı vitaminler, selenyum, folinik asit ve kalsitriol dahil olmak üzere çeşitli vitaminlerin, minerallerin ve besin takviyelerinin OM üzerindeki etkileri olduğu düşünülmektedir (Elad ve ark., 2020). Pilocarpin ve pentoksifilin kullanımı önerilmemektedir. (Lalla ve ark., 2014).

Glutamin, Esansiyel olmayan amino asitlerden biri olup immün sistem düzenlemesi ve protein sentezinde hayati bir rol oynar. Ayrıca oral mukozada enerji kaynağı olan glutamin, hücre yapısının ve fonksiyonlarının korunmasında da önemli bir etkisi vardır. Vücutta depo şeklinde bulunan glutamin travma, enfeksiyon, KT ve RT gibi durumlarla karşı karşıya kalınca tükenip vücut üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Antioksidan etkisiyle de KT ve RT' ye bağlı OM'nin şiddetini ve insidansını azaltmaktadır (Tang, Huang, Zhang, & Wei, 2021). Kılavuzda HKHN uygulanan hastalarda parenteral kullanım için karşı tavsiyede bulunurken, B-B hastalarında OM için oral glutamin önerilmektedir (Tablo 7) (Elad ve ark., 2020).

Çinko, büyüme ve gelişme, bağışıklık sisteminin korunması ve doku onarımı gibi fizyolojik süreçlerde çeşitli rollere sahip bir eser element ve mikro besindir. Çinko,

kanser tedavisi sırasında gelişen oral mukozitte antiinflamatuvar özellikleri ile bilinir. Kanser tedavisine başlamadan önce çinko verilmesi, oral mukozitin şiddetini kontrol altına almak için faydalı olacağı düşünülmektedir (Chaitanya ve ark., 2019).

Kalsiyum fosfat elektrolit çözeltisi (Caphasol®), yüksek konsantrasyonlarda Ca²⁺ ve PO₄'ün, hasarlı oral mukozal yüzeyler için değerli ve faydalı ek kaynak olduğu bilinmektedir. Ayrıca Ca²⁺ iyonları inflamatuvar süreçte, kanın pıhtılaşmasında ve doku onarımında rol oynamaktadır. İnorganik fosfatın ise mukozitte yer alan biyokimyasal süreçler için gerekli olduğu ileri sürülmektedir (Miyamoto, Wobb, Micaily, Li, & Achary, 2012).

A vitamini, E vitamini, gibi vitaminler ve bunların kombinasyonları ile oral mukozit üzerinde çalışmalar mevcuttur. A vitamini inflamasyon ve epitel proliferasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. E vitamininin antioksidan özellikler gösterdiği ve inflamasyon sırasında salınan serbest radikalleri temizlediği ifade edilmektedir. Oral mukozitte Vitamin E'nin topikal uygulamasının sistemik uygulamasından daha başarılı olduğu Vitamin A'nın topikal tedavisinin etkinliği ayrıca vitamin E'ye benzer şekilde oral mukozit şiddetinde azalma gösterdiği açıklanmıştır (Palat & Alam, 2017). Düşük vitamin içeriği (A vit, E vit, Folinik asit, B12), düşük plazma 25-OHD ve/veya diyetle A vitamin almayan hastaların kanser tedavisi sırasında mukozit yaşama olasılığı daha yüksektir (Nejatinamini, Debenham, Clugston, Mawani, Wismer, & Mazurak, 2018)

Selenyum, glutasyon peroksidaz (Glu.Px) enzimi aracılığıyla sitoprotektif bir role sahiptir ve oksidatif hasara karşı korur. Antioksidan, antiinflamatuvar ajan olarak görev yaparak kemoterapiye bağlı oral mukozit gibi toksisiteleri önlemektedir. (Jahangard-Rafsanjani, Hadjibabaie, Shamshiri, Alimoghadam, Mojtahedzadeh, Ostadali-Dehaghi, & Ghavamzadeh, 2013)

Vitamin D, çeşitli miyeloid ve lenfoid hücrelerdeki reseptörleri aracılığıyla temel immün düzenleyici olarak rol oynar. TNF- α salınımını azaltabilir ve IL-10 (anti-inflamatuvar sitokin) sentezini artırabilir. Düşük vitamin D seviyesi ile OM gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Raoufinejad ve ark., 2019). Topikal oral vitamin D jeli, özellikle konvansiyonel terapötik ajanlarla kombine edildiğinde, radyasyon döneminde oral mukozit gelişimini azaltmada ve ağrı hissini azaltmada faydalı bir etkiye sahiptir (Bakr, Zaki, El-Müslüman, & Elsaka, 2021).

Bal, antibakteriyel, analjezik ve epitelizasyon artırıcı etkisinden faydalanılarak mukozit tedavisinde kullanılmaktadır. Mukozit tedavisi için saf doğal balın etkinliği, RT ve/veya KT altındaki hastalarda mukozit subjektif semptomlarının azaltılmasında terapatik etkili olduğunu gösterilmiştir (Jayachandran & Balaji, 2012). Topikal ve sistemik olarak uygulanan bal, RT veya RT-KT alan baş-boyun kanserli hastalarda OM'nin önlenmesi için önerilmiştir (Elad ve ark., 2020).

Propolis, bölgenin bitki ekolojisi ve ayrıca ana arının genetik değişkenliği gibi bazı faktörler reçine malzemesinin kimyasal bileşimini etkileyebilir. Günümüzde propolisin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, anestetik ve antitümör özellikler gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (Vras, En, Fpçl, & Santos, 2017).

Matricaria chamomilla (Papatya), antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, spazmolitik, sakinleştirici aktivitelere sahip kimyasal bileşimler içerir. Ağız dokusunun yeniden epitelizasyonunu hızlandırarak granülasyon ve epitelizasyonu sağladığı düşünülmektedir. (Seyyedi, Sanatkhani, Pakfetrat, & Olyae, 2014). RT ve KT' nin neden olduğu mukozit oluşumunu ve şiddetini önleyebildiği veya geciktirebildiği gösterilmiştir (Gomes, Gomes, Gomes, Lago, & Nicolau, 2018)

Karadut (Morus Nigra), antioksidan, antimutajenik ve antikanserojen özelliklere sahiptir. İçinde flavonoid, antosiyanin ve karotenoid vardır. Karadut pekmezi olarak alındığında da oral mukozit insidansı ve şiddetini düşürebilmektedir (Doğan, Can, & Meral, 2017).

Aloe vera, anti-inflamatuvar, antiviral ve antitümör aktivite, antiseptik, immun sistemi güçlendirici, laksatif, UV ve gama radyasyonuna karşı koruyucu etki, nemlendirici, yaşlanma karşıtı ve iyileştirici özelliklerinden bahsedilmektedir (Surjushe, Vasani, & Saple, 2008). Kemoterapiye bağlı stomatitli hastalarda herhangi bir yan etkisi olmaksızın stomatiti önlemede ve tedavi etmede faydalı olabileceği gösterilmiştir (Mansouri, Haghghi, Beheshtipour, & Ramzi, 2016).

Sakız çiğneme, ile hem oral pH'ı hem de tükürük üretimi artmaktadır. Tükürüğün kayganlaştırıcı etkisinin yanı sıra tükürükteki koruyucu proteinler ve büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü) yara iyileşmesini artırabilmektedir. Böylece mukozitin gelişmesini sağlayan, ağız kuruluğu, tahriş, ülserasyon gibi riskleri önleyebileceği ya da azaltabileceği düşünülmektedir (Utami, Hayati, & Allenidekania, 2018). Bununla birlikte, KT alan hematolojik veya solid

kanserli pediatrik hastalarda sakız çiğnemenin OM'nin önlenmesinde etkili olmadığı ancak sakızın tükürük üretimi, tat, ferahlık veya sadece zevk için başka herhangi bir amaçla kullanılabilceği ifade edilmiştir (Elad ve ark., 2020).

2.8.7. 5-FU Kemoterapisine Spesifik Oral Mukozit Örnek Çalışmaları

Literatür incelendiğinde KRK yapılan hastalarda yalnızca kemoterapi alan ve rejimde 5-Fluorosil olan hastalarda oral mukozitin önlenmesine yönelik sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalar, kanıt düzeyinde kılavuzlarda yerlerini de alamamıştır. Bunlardan bazıları aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Fluorosilin kullanıldığı örnek çalışmalar

Yazar-Yıl - Ülke	Amaç/Uygulama	Örneklem Büyüklüğü/ Popülasyon	Oral Mukozit Değerlendirme Ölçeği	Sonuç ve Öneri
Jebbl, RJ Osbornm, SA Maughan, TS (1994) UK	Amaç 5-FU ve folinik asidin neden olduğu mukozit tedavisinde oral glutamin takviyesinin rolünü incelemek. Uygulama: Gastrointestinal kanserli yirmi sekiz hasta, ikinci tedavi döngüsü sırasında alternatif takviyeye geçmeden önce, randomize çift kör bir denemede 8 gün boyunca günde 16 g glutamin veya plasebo alacak şekilde randomize edildi.	28 hasta Popülasyon: GİS malignitesi olan 5-FU alan khashalar	DSÖ Oral Toksikite Ölçeği	Belirgin bir yan etki olmaksızın iyi tolere edildi, ancak hastalar veya araştırmacı tarafından değerlendirilen oral mukozit üzerinde herhangi bir anlamlı etkiye sahip olmamıştır
Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu İ (2005), Türkiye	Amaç: 5-FU tedavisi sırasında uygulanan mukozit insidansı üzerine lokal kriyoterapinin etkilerini araştırmak Uygulama: Kriyoterapi, rastgele bir düzende uygulandı. İlk kürde kriyoterapi uygulanmışsa, ikinci kürde uygulanmamıştır. Folinik asit ayrıca 5-FU uygulamasından 30 dakika önce 20 mg/m ² dozunda 10 dakika içinde verildi. Hastalar intravenöz 5-FU'nun başlangıcından tedaviden 10 dakika sonrasına kadar buz parçalarını ağızlarında tuttular.	99 hasta (Deney=45, Kontrol=54) Popülasyon:5-FU bazlı kemoterapi rejimleri alan hastalar	DSÖ Oral Toksikite Ölçeği	Kriyoterapi ile verilen kürlerin %6,7'sinde mukozit gelişirken, kriyoterapisiz verilen kürlerde bu oran %38,9 idi. Oral soğutmanın 5-FU kaynaklı mukoziti önlediği sonucuna varıldı.
Rosen LS, Ehtesham A, Davis ID (2006), Santa Monica	Amaç: Paliferminin oral mukozit (OM) ve diyare insidansını azaltmaya etkisini incelemek Uygulama: Hastalar (N = 64), FU/LV ile ardışık iki kemoterapi döngüsünün her birinden önce ya plasebo ya da palifermin (ardışık 3 gün boyunca 40 mikrog/kg) almak üzere rastgele atandı.	64 hasta (Kontrol:36, Deney: 28) Popülasyon: FU/LV kemoterapisi alan metastatik KKK' li hastalar		Plasebo ile karşılaştırıldığında palifermin alan hastalarda WHO derece 2 veya daha yüksek, OM insidansı daha düşüktü (Rosen et al., 2006).
Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L Ingeberg, S (2008), Danimarka	Amaç: Klorheksidin kullanılarak yapılan profilaktik ağız gargarasının kemoterapinin neden olduğu OM'nin önlenmesinde bir rolü olup olmadığını aydınlatmak, ikinci olarak da oral soğutmaya (Kriyoterapi) üstün olup olmadığını değerlendirmek Uygulama: 3 profilaktik rejimden birine bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra randomize edildi (Kol A: klorheksidin gargara; Kol B: plasebo gargara [normal salin]; Kol C: kırılmış buz [kriyoterapi]). Hem hastalar hem de doktorlar, sırasıyla "X" ve "Y" etiketli 500 mL'lik özdeş şişelerde paketlenmiş A ve B Kollarındaki gargara sıvısının içeriği konusunda kör edildi.	225 hasta (Khx kol:73, Salin Kol:66, Krio Kol: 67) Popülasyon: 5-FU alan hastalar	DSÖ Oral Toksikite Ölçeği	OM'nin sıklığı ve süresi, profilaktik klorheksidin veya kriyoterapi ile önemli ölçüde iyileştirilebilir. (Grade =O, Khx: %43, Salin: %23, Krio: %43)(Sorensen et al., 2008)

Tablo 8. Fluorosilin kullanıldığı örnek çalışmalar (devamı)

Cunha CB, Eduardo FP, Zezell DM et al. (2012), Brezilya	Amaç: 780 nm lazer ile ilişkili 660 nm lazerin OM şiddetini azaltmadaki etkinliğini ve bu azalmanın hastanın yeme alışkanlıkları ve memnuniyeti üzerindeki etkisini doğrulamak Uygulama: Her biri altı hastadan oluşan üç gruba ayrıldılar: Kontrol Grubu (CG) – OM'nin kontrolü için lazer tedavisi kullanılmadan; OM tedavisi için 660 nm lazer kullanan lazer tedavisi ile kırmızı lazer ışıkla ışınlanan grup; 660 nm lazeri 780 nm lazerin ardışık fazıyla birleştiren lazer tedavisi ile kırmızı lazer ışıkla ve hemen ardından kızılötesi bölgede lazer yayan ışıkla grup ışınlandı.	18 hasta (Kontrol: 6 Kırmızı lazer grubu:6 Kırmızı ve kızılötesi lazer grubu:6 Popülasyon: :5-FU bazlı kemoterapi rejimleri alan hastalar	DSÖ Oral Toksikite Ölçeği	5FU tarafından indüklenen OM'nin tedavisi için kızıl-ötesi lazer ışığı emisyonu ile ışınlamanın ilişkisi, bu lezyonların şiddetini azaltmada etkiliydi ve hastaların yeme düzeninde iyileşmeye yol açtı (Cunha et al., 2012).
Yayla ME, İzgü N, Özdemir L, Erdem S, Kartal M. (2016), Türkiye	Amaç: Temel ağız bakımı ile kullanılan adaçayı çayı-kekik-nane hidrosol ağız gargarasının kemoterapinin neden olduğu oral mukozit üzerindeki önleyici etkisini karşılaştırmak Uygulama: Kontrol grubuna temel ağız bakımı verilirken, müdahale grubuna temel ağız bakımına ek olarak adaçayı çayı-kekik-nane hidrosolü verildi. Tüm hastalar 5. ve 14. günlerde çalışma talimatlarına uyumlarını değerlendirmek için çağırıldı	60 hasta ((Deney=30, Kontrol=30) Popülasyon:5 -FU bazlı kemoterapirejimleri alan hastalar	DSÖ Oral Toksikite Ölçeği	Müdahale grubundaki hastaların çoğunda 5. günde oral mukozit gelişmedi. Ayrıca, 5. günde 1. derece oral mukozit insidansı müdahale grubunda (%10) kontrol grubuna (%53,3) göre istatistiksel olarak daha düşüktü. 14. günde, her iki gruptaki hastaların çoğunda derece 0 oral mukozit vardı. Adaçayı-kekik-nane hidrosol oral durulama, oral mukozitin hafifletilmesinde umut verici sonuçlara sahiptir (Mutluay Yayla et al., 2016).
Salehi M, Saeedi M, Ghorbani A. et al. (2018), İran	Amaç: Propolis tabletinin kemoterapinin neden olduğu oral mukozit üzerindeki etkinliğini değerlendirmek. Uygulama: İlk grup 21 gün boyunca günde 2 tablet olarak 50 mg Propolis tableti aldı ve ikinci grup plasebo aldı.	50 hasta ((Deney= 25, Kontrol=25) Popülasyon: Kolon kanseri olup Folfox kemoterapi rejiminde alan hastalar	DSÖ Oral Toksikite Ölçeği	Propolis grubunda plasebo grubuna göre oral mukozit şiddeti açısından istatistiksel olarak anlam vardı. Girişim grubunda oral mukozit derecesi 2. ve 3. takip seanslarında plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Bu nedenle, kemoterapi ile birlikte oral propolisin reçete edilmesi önerildi (Salehi et al., 2018).

2.9. Ankaferd Hemostat (Ankaferd Blood Stopper®: ABS)

Ankaferd Hemostat folklorik olarak geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak geliştirilen bitkisel bir ekstraktır. Ankaferd Hemostat, Thymus vulgaris (kekik), Glycyrrhiza glabra (meyan), Vitis vinifera (koruk), Alpina officinarum (havlıcan) ve Urtica dioica (ısırgan otu) bitkilerinin karışımından oluşmaktadır (Fırat & Haznedaroğlu, 2017).

Ankaferd Hemostat formülünde 1 ml'lik ürün içerisinde; *Urtica dioica* (kurutulmuş kök ekstresi) 0.06 mg, *Vitis vinifera* (kurutulmuş yaprak ekstresi) 0.08 mg, *Glycyrrhiza glabra* (kurutulmuş yaprak ekstresi) 0.09 mg, *Alpinia officinarum* (kurutulmuş yaprak ekstresi) 0.14 mg, *Thymus vulgaris* (kurutulmuş ot ekstresi) 0.10 mg bulunmaktadır (Fırat & Haznedaroğlu, 2017). Deneysel veya klinik topikal uygulamalar sırasında ne lokal ne de sistemik olarak herhangi bir istenmeyen yan etki ve/veya toksisiteye rastlanmamıştır (Goker ve ark., 2008)

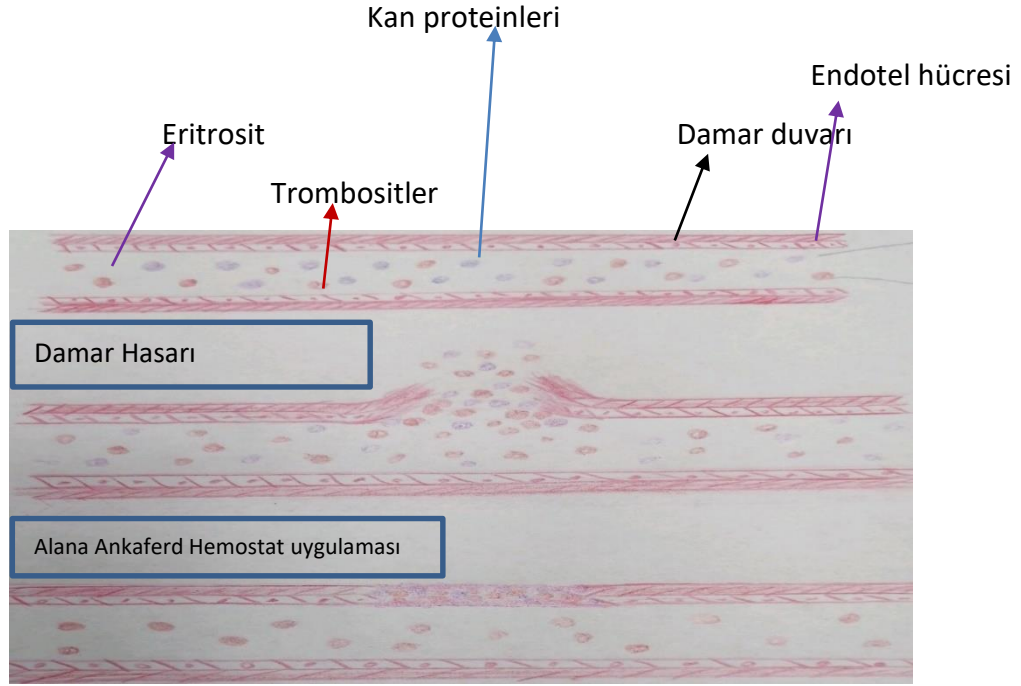
2.9.1. Ankaferd Hemostat'ın Etki Mekanizması

Ankaferd Hemostat içindeki bitkilerin etki mekanizması birbirine benzer olup endotel, kan hücreleri, angiogenesis, hücrel proliferasyonu, vasküler dinamik, apoptoz, inflamasyon ve mediyatörler üzerinde rol oynarlar (Goker ve ark., 2008). İnorganik veya sentetik katkı maddesi içermemektedir (Orhan ve ark., 2015). Bu ürün harici, dental ve cerrahi sonrası majör veya minör kanamalar için kullanım için lisanslanmıştır. Ankaferd Hemostat'ın periodontal cerrahilerde lokal hemostaz ve yara iyileşmesi için yararlı olabileceği düşünülmektedir (Erçetin ve ark., 2010). Ek olarak, Ankaferd Hemostat bir antikanser (Turk ve ark., 2016), antianjiyogenez (Gülşen ve ark., 2015), antifungal (Erkose, Sahinkaya, Demir, Kisa, & Satana, 2019), antimikrobiyal (Fisgin ve ark., 2009) antioksidan, antimutajenik (Uğur, Saraç, Çankal, & Özle, 2016) özelliklere sahiptir (Şekil 2).

2.9.2. Ankaferd Hemostat ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi oldukça karmaşık bir süreç olup biyolojik kan hücreleri, bağ dokusu ve epitel hücreleri, inflamatuvar hücreler, moleküler ve hümmoral bileşenler gibi doku onarımında salınan bazı aracı faktörlerle gerçekleştirilir (Eming, Krieg, & Davidson, 2007; Xue & Jackson, 2015). Yara iyileşme sürecinin kontrolünde rol oynayan önemli faktörler arasında kollajenler, elastinler, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler, proteoglikanlar ve polisakaritler dahil hücre dışı matris (ECM=Ekstraselüler matriks) makromolekülleri yer alır. Yara iyileşmesinin her aşamasında ECM bileşenleri gereklidir ve bu ECM bileşenleri olmadan iyileşmenin devam etmediği bilinmektedir (Xue & Jackson, 2015). In vitro deneyler, Ankaferd Hemostat yara onarımı sırasında ECM'yi parçalayan enzimlerin inhibisyonunu sağlayarak yara iyileşme sürecini iyileştirebileceğini göstermiştir. Ayrıca Ankaferd Hemostat 3T3 fibroblastlarının yaralı alana göçünü arttırarak Hemostatik aktivite

gerçekleştirir. Ankaferd Hemostat, Fibrinojen–eritrosit aglütinasyon ilişkisini etkileyerek eritrosit agregasyonunu stimüle eden bir protein ağı oluşturmaktadır. Ayrıca ağız boşluğunda gelişen yaralar için bir antibiyofilm ve yara iyileştirici ajan olarak da etkili bir şekilde kullanılabilir (Boran, Baygar, Saraç, & Uğur, 2018; Goker ve ark., 2008).



Şekil 2. Ankaferd Hemostat' ın Etki Mekanizması (Araştırmacı tarafından çizilmiştir)

2.9.3 Ankaferd Hemostat ve Oral Mukozit

Dünyada Ankaferd Hemostat' ın mukozit tedavisinde kullanılabileceğini gösteren henüz Türkiye'den 2 çalışma yayınlanmıştır. İlk çalışma, Atay ve ark.'nın hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağlı şiddetli oral mukozit tedavisinde Ankaferd Hemostat' ın etkin bir ajan olarak kabul edildiği ve yan etkilerle iyileşme süresini kısalttığı sonucuna vardığı çalışmadır (Atay ve ark., 2015). İkinci çalışma ise, Patıroğlu ve ark.'nın çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye bağlı oral mukozit profilaksisinde ve tedavisinde Ankaferd Hemostat' ın etkili olduğunu gösteren prospektif çalışmadır (Patıroğlu ve ark., 2018).

2.9.5. Ankaferd Hemostat'ın Saklama Koşulları

Ürün oda sıcaklığında, ortam sıcaklığının 30°C'yi geçmediği ve 15°C'nin altında olmadığı koşullarda saklanmalıdır. Raf ömrü 24 aydır (Fırat, & Haznedaroğlu, 2017).

2.10. Oral Mukozitte Hemşirenin Rolü

Kanser hastaları hastalıkla ilgili, hastalığın getirdiği zorluklar ve oral mukozit gibi kanser tedavisinden kaynaklı sorunlarla karşı karşıyadır. Hemşireler, OM'nin önlenmesinde, yönetilmesinde ve hastaların sağlık durumu üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir (Sharour, 2019). OM gelişen hastaya bakım veren her hemşire OM için öncelikle koruyucu önlemler almalı, risk değerlendirmeli ve gelişmişse şiddetini belirlemelidir. Koruma, bakım sağlama ve tedavi edilebilme sorumluluğunu alabilmek için hemşirenin mukozitin fizyopatoloji bilgisine hakim olması gerekir (Avcı, & Sari, 2019). Ayrıca hemşire mukozit derecelendirme sistemleri, güncel ağız bakım protokolleri, kullanılan ajanın farmakolojisi hakkında kanıta dayalı uygulamaları takip etmelidir. OM' nin fizyolojik, psikososyal ve ekonomik etkilerini hastada izlemesi gerekir. Böylece hemşire ağız bakımının öğretilmesi, OM gelişiminin önlenmesi, hastaların semptom sıkıntısı ile başa çıkmasına yardımcı olarak yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabilir (Araújo, Luz, da Silva, Andrade, Nunes, & Moura, 2015).

Hemşirelerin ağız bakımı ve OM değerlendirmesi, yönetimi ile ilgili yetersiz bilgi ve beceri düzeylerinin olduğu bunun nedeni de sürekli eğitim ve öğretimin olmaması gösterilmektedir. OM değerlendirmesi ve bakımı için standart bir protokolün kullanımı hakkında onkoloji hemşireleri için sürekli eğitim ve öğretimin önemini vurgulanmaktadır. Ayrıca OM değerlendirmesi ve bakımının hemşirelik müfredatına dahil edilmesi de önerilmektedir (Sharour, 2019).

2.11. Beslenme Desteği

Oral mukozanın korunmasına yardımcı olmak için kontrendike olmadıkça günlük 8-12 fincan (2-3 litre) sıvı alımı, protein, B ve C vitaminleri açısından zengin dengeli beslenme semptomlar geliştikçe yumuşak, hafif yiyeceklerin tüketilmesi gerekmektedir. Oral mukoziti önlemek amacıyla kuru veya sert gıdalar (örneğin

kızarmış ekmek, kraker, cips), baharatlı veya sıcak yiyecekler, asitli sıvılar ve yiyecekler, şeker oranı yüksek yiyecekler, kafein, alkol, tütün önerilmemektedir (Buduhan, Cashman, Cooper, Levy, & Syme, 2019).

Malnütrisyon kanser hastalarında sık görülen ve hem tümörün varlığının hem de tıbbi ve cerrahi antikanser tedavilerinin bir sonucudur. Yetersiz beslenme yaşam kalitesi ve tedavi toksisitelerini olumsuz etkiler ve kanser hastalarının %10-20 kadarının tümörün kendisinden ziyade yetersiz beslenmenin sonuçları nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Beslenme sorunlarının kanser teşhisi anından itibaren, tanı ve tedavi yolunda dikkate alınması ve antineoplastik tedavilere paralel olarak yürütülmesi gerektiğini gösterilmektedir. Ayrıca Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism=ESPEN) tarafından beslenme bozukluklarını erken aşamada tespit etmek için, oral alımı, kilo değişimi ve vücut kitle indeksi (VKİ) düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (Muscaritoli ve ark., 2021).

Kanser tedavisine bağlı şiddetli OM ile ilişkili ağrı gelişiminde hastaların oral alımı ciddi şekilde tehlikeye girebilir. KT ve/veya RT' ye bağlı olarak mide bulantısı, kusma ve tat değişiklikleri de meydana gelebilmektedir. Hastaların bu dönemde günlük kalori alımı ve desteği sağlanması gerekmektedir. Bunun için nütrisyon ekibinin, klinisyen doktor, hemşire ve hasta yakınları tarafından izlem önem kazanmaktadır. OM geliştiğinde yumuşak bir diyet ve oral sıvı takviyeleri normal bir diyetle göre daha kolay tolere edilebilmektedir. Şiddetli mukozit gelişmesi beklenen hastalarda, merkez politikaları değişmekte olup bazen profilaktik olarak bir gastrostomi tüpü yerleştirilebilmektedir ya da total parenteral beslenme (TPN) desteği verilmektedir (Lalla ve ark., 2008)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, kolorektal kanser tanısı yeni konulan ve FOLFOX kombinasyon kemoterapisinin birinci kürünü alacak olan hastalar üzerinde randomize kontrollü deneysel bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırma Hipotezleri

- H0-1: Kolorektal kanserli hastalarda bikarbonatlı ağız gargarasının oral mukozit gelişimini önlemede etkisi yoktur.
- H1-1: Kolorektal kanserli hastalarda bikarbonatlı ağız gargarasının oral mukozit gelişimini önlemede etkisi vardır.
- H0-2: Kolorektal kanserli hastalarda Ankaferd Hemostat ağız gargarasının oral mukozit gelişimini önlemede etkisi yoktur.
- H1-2: Kolorektal kanserli hastalarda Ankaferd Hemostat ağız gargarasının oral mukozit gelişimini önlemede etkisi vardır.
- H0-3: Kolorektal kanserli hastalarda Ankaferd Hemostat ağız gargarası oral mukozit gelişimini önlemede bikarbonatlı ağız gargarasından daha az etkilidir.
- H1-3: Kolorektal kanserli hastalarda Ankaferd Hemostat ağız gargarası oral mukozit gelişimini önlemede bikarbonatlı ağız gargarasından daha fazla etkilidir.

3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, Mart 2020 – Ekim 2021 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Uygulama Hastanesinin Onkoloji Bilim Dalı Ayaktan Kemoterapi Ünitesinde yürütülmüştür. Tıbbi Onkoloji Bilim dalına bağlı Ayaktan Kemoterapi Ünitesi ISO 9001 kalite belgesine sahiptir. Ünite de onkoloji hastalarına kemoterapi (KT) uygulanmakta ve/veya destek tedaviler verilmektedir. Ünite de 08-17 saatleri arasında hizmet verilmektedir. Ünite de sekreterlik birimi,

hemşire odası, ilaç hazırlama odası, depo, giyinme odası, doktor odası ve hastalara ilaç uygulamasının yapıldığı 35 adet koltuk ve 2 adet yataklı bölümler bulunmaktadır. Üniteye yer alan yataklı bölüm enjeksiyon ve parasentez uygulamaları ile tedavi süresince oturamayacak hastalar için de kullanılmaktadır. Üniteye servis sorumlu hemşiresi ile 10 hemşire, 4 uzman hekim, 1 tane hasta taşıma ve yönlendirme personeli, 2 sekreter, 2 bilgi işlem görevlisi, 2 temizlik personeli ve 1 güvenlik görevlisi bulunmaktadır. Üniteye kanser tanısı almış bireylere ilk tedavi küründe semptom yönetimine ilişkin genel kitapçık/sözel bilgilendirme yapılmaktadır. Hastaların tedavi protokolleri hekim tarafından online olarak sisteme yüklenmektedir. Bu protokoller merkezi ilaç hazırlama ünitesinde çalışan eczacı ve biyolog tarafından ve üniteye hemşireler tarafından görüntülenebilmektedir. İlaçlar merkezi ilaç hazırlama ünitesinde robotik sistemde (Apoteka®) hazırlanarak Ayaktan Kemoterapi Ünitesinde uygulanması gerçekleştirilmektedir. Birime ait mukozit önleme protokolü günde 2 kez floruid veya karbonat içeren diş macunu, yumuşak diş fırçasıyla temel ağız bakımı ve günde dört kez bikarbonat solüsyonu ile gargara kullanımını içermektedir. Ayrıca sert, acı, baharatlı gıda tüketiminin yapılmaması konusunda da hastalara el kitapçığı verilmektedir. Mukozit gelişmesi durumunda hekim istemiyle doz azaltılması, antifungal ve analjezik solüsyonlar kullanılmaktadır.

3.4. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, kolorektal kanser tanılı olup kemoterapinin birinci küründe FOLFOX kombinasyon kemoterapi tedavisi alan tüm hastalar oluşturmaktadır.

FOLFOX rejimi: 1. günde 400 mg/m² bolus, ardından hastalık progresyonu veya toksisite ortaya çıkana kadar her 2 haftada bir (lökovorin ve oksaliptatin ile kombinasyon halinde) 46 saatte 2400 mg/m² sürekli infüzyon şeklinde uygulanan hastalar çalışmaya alınmıştır (Cheeseman, Joel, Chester, Wilson, Dent, & Richards, 2002)

3.5. Araştırmanın Örnekleme

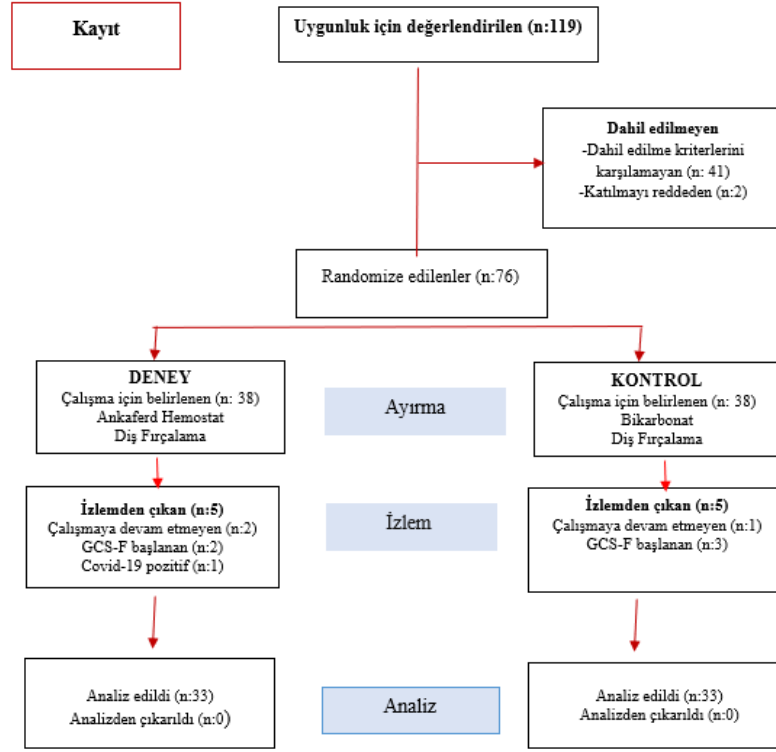
Örnekleme seçiminde Sattari ve ark. tarafından yapılan çalışmanın bulgularına dayanarak önsel güç analizi yapılmıştır (Sattari, Shariati, Maram, Ehsanpour, &

Maraghi, 2019). Örneklem büyüklüğü hesaplanması, kontrol ve deney gruplarının 7. güne ait mukozit oranlarına dayanmaktadır. Grup başına n=33 olarak hesaplandı ve toplam 66 katılımcı için çalışmanın gücü 0.80 ve alfa değeri 0,05 olarak tahmin edilmiştir. Güç analizi GPower 3.1 altında yapıldı (<http://www.gpower.hhu.de/>). Örneklemeye dahil edilen hastalar 2 gruba (Grup 1: 1.kür tedavisi alan ve sodyum bikarbonat kullanan 33 hasta, Grup 2: 1.kür tedavisi alan ve Ankaferd Hemostat kullanan 33 hasta) ayrıldı. Hekim onayı ile deney grubuna alınan hastalar birimin rutin mukozit önleme protokolü dışında bırakılmıştır.

3.6. Randomizasyon Yöntemi

Çalışma ya da kontrol grubuna hangi hastaların atanacağı araştırmadan bağımsız ve araştırma konusunda bilgisi olmayan bir kişiden destek alınarak belirlendi. Araştırma konusunda bilgisi olmayan bu kişiden bir sayı belirtmesi istendi, bir sonraki süreçte ise random sayının çift ya da tek olmasına bağlı olarak çalışma ya da kontrol grubuna hastaların ataması yapıldı. Çalışma ve kontrol grubu hastalar ilk olarak araştırmaya dahil edilme kriterleri yönünden değerlendirildi. Hastaların randomizasyonunda Konsolide Raporlama Denemeleri (CONSORT) (Colin ve ark., 1996; Moher, Schulz, & Altman, 2001) diyagramı kullanıldı. Consort diagramının kullanımı, randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesini ve raporlanmasını büyük ölçüde iyileştirdiği ve çalışmanın gelecekte yapılabilecek olan meta-analizlere dahil edilmesine olanak sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Worthington ve ark., 2011) (Şekil 3).

Consort diyagramı



Şekil 3. Consort diyagramı

Tablo 9. Araştırmaya dahil edilme, araştırma dışında tutulma ve araştırma sırasında örneklemden çıkarılma kriterleri

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> • 18–75 yaş arası olma • En az ilkokul mezunu olma • İletişim sorunu olmama • Ağız yarası/mukoziti olmama (Mukozit grade=0) • Kolorektal kanser tanısı almış olma • Birinci basamak tedavi olarak Folfox (5-Fluorouracil, oksalplatin, folinik asit) kombinasyon tedavisi alacak olma • Daha önce başka bir tanı ile kemoterapi ya da radyoterapi almamış olma • Çalışmaya katılmayı kabul etme • ECOG performans durumu 0-2 arasında olma
Araştırmadan Dışlanma Kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Takma dişi olma • Oral herpes simplex lezyonu olma • Sigara kullanıyor olma • Glutemine Research kullanma • G-CSF tedavisi alıyor olma • Doğru diş fırçalama tekniğini kullanmasını engelleyecek fiziksel engeli olma.

Araştırma Sırasında Örneklemden Çıkarılma Kriterleri

- Çalışmadan ayrılmak isteme
- Oral bakımını araştırma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmeme/düzensiz ağız bakımı yapma
- G-CSF tedavisi başlanması
- İzlem süresince genel durumunun kötüleşmesi nedeniyle araştırmaya devam edememe
- İletişim kurulamama (Telefonla iletişim kurulamaması, tedaviye aynı merkezde devam etmeme vb)
- Ölüm

Tedavi protokolü standardizedir ve homojenliği korumak için tek bir endikasyon grubu, yani kolorektal kanser üzerinde çalışılmıştır.

3.7. Veri Toplama Araçları

- Kişisel Bilgi Formu (EK-1),
- ECOG Performans Skoru (Eastern Cooperative Oncology Group) (EK-2)
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Oral Mukozit Değerlendirme Skalası (EK-3)
- Laboratuvar Bulguları ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (EK-4)
- Ağız Bakım Kontrol Çizelgesi (EK-5)

3.7.1. Kişisel bilgi formu

Örneklem kapsamında yer alan hem çalışma hem de kontrol grubu hastalara araştırma başlangıcında araştırmacılar tarafından literatür incelemesi sonucunda oluşturulan bu form, hastaların bazı sosyo-demografik (doğum tarihi, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, birlikte yaşadığı kişiler, gelir durumu, dış firçalama alışkanlığı ve bakımından sorumlu olduğu kişi) ve sağlık durumuna ve alışkanlıklarına ilişkin özelliklerini (başka kronik hastalığı olma, sigara ve alkol kullanımı) içeren 12 sorudan oluşmaktadır (Hillier-kolarov, 2006; Saito ve ark., 2014).

3.7.2. ECOG Performans Skoru

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası WHO veya Zubrod performans skoru olarak da bilinen ölçek 1960 yılında geliştirilmiştir. ECOG Performans ölçeğinde 0 normal sağlık durumunu 5 ise ölümü ifade eder. Düşük puanlar genel durumun iyiliğini ifade ederken yüksek puanlar kötü prognozu gösterir. '0' Normal. Hastalık öncesi normal aktivitesini sürdürebilen, '1' Günlük yaşantısını katlanılabilir derecede olan tümör bulguları ile sürdürebilen, '2', Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan fakat vaktinin %50'sinden fazlasını yatak dışında geçiren, '3' Ciddi derecede rahatsız olan ve vaktinin %50'sinden fazlasını yatağa bağlı

sürdürmek zorunda kalan, '4' Çok rahatsız durumda olan ve tüm vaktini yatağa bağlı olarak geçiren, '5' Ölü, olarak değerlendirilmektedir (Çeltek, & Okan, 2016).

3.7.3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Oral Mukozit Değerlendirme Skalası

DSÖ tarafından, mukozitin klinik görünüm ve fonksiyonel durumuna göre geliştirilen bir derecelendirme sistemidir. DSÖ, oral mukozit (OM)' i subjektif (hasta tarafından tanımlanan ağrı), objektif (eritem ve ülserasyonların varlığı) ve fonksiyonel (ağız yoluyla sıvı/katı gıdaları tüketebilme ya da hiçbir şey yiyememe) olarak değerlendirmektedir. OM grade 0 (normal), grade 1 [hafif fokal değişiklikler (eritematöz alanlar) henüz ağrı ve hassasiyet yok, oral beslenebilir], grade 2 (ağrısız ülserler, eritem, hafif ağrı hissi), grade 3 (ağrılı eritem, ödem ya da ülserler (derinlik >2 mm ve mukozanın yarısından daha az) kanama yok, sadece ağızdan sıvı diyet ile beslenebilir) ve grade 4 (eritem, ödem ya da ülserler (mukozanın yarısından daha fazla), şiddetli ağrı, kanama, beslenme yok, parenteral ve enteral beslenme desteği gerekebilir) şeklinde sınıflandırılmaktadır (Valeh ve ark., 2018).

3.7.4. Laboratuvar Bulguları ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Hastanın dosyasından hemogloblin, hemotokrit, lökosit, nötrofil, trombosit, total protein, albümin, B12, folat, troid fonksiyon testi değerleri alınacaktır. Güncel boy ve kilosu ölçülerek vücut kitle indeksi hesaplanacaktır (Saito ve ark., 2014). BKİ formülü= $[(\text{Vücut ağırlığı kg}) / (\text{Boy m})^2]$ ' dir (TEMD, 2019).

3.7.5. Ağız Bakım Kontrol Çizelgesi

Bu form, araştırmacılar hastaların ağız bakım aralıkları, diş fırçalama ve gargaranın yapılmasının sağlanması ve unutulmasını engellemek amacıyla geliştirilmiştir. Müdahale ve kontrol grubundaki hastaların izlem süresince yaptıkları ağız bakımının kaydı için kullanılmıştır. Form, ağız bakımı sonrası tıklanarak doldurulan bir kontrol listesidir.

3.8. Hasta Eğitimi

Hastalar ağız hijyeninin önlemi konusunda bilgilendirilirdi. Hastalara sabah ve akşam olmak üzere günde en az iki kez dişlerini fırçalamaları söylendi. Hastalara yuvarlak uçlu yumuşak naylon kıllara sahip diş fırçaları verildi. Diş fırçalama için modifiye Stillman yöntemi öğretildi. Fırçanın kıl uçları apikal yönde, dişlerin servikal kısmına ve kısmen de komşu diş etine dayanacak şekilde yerleştirilmesi (45° açıyla en

az her dişe 4 kez gelecek şekilde ileri geri hareketle aktive edilmesi ve eş zamanlı olarak koronal yönde (aşağıdan yukarıya, sağdan sola) hareket ettirmesi (Djuric ve ark., 2006) gerektiği açıklandı.

3.9. Ön Uygulama

Araştırmada kullanılan veri toplama formlarının anlaşılabilirliğini değerlendirmek amacıyla gerekli izinler alındıktan sonra, araştırma kriterlerine uyan ve araştırmayı kabul eden 5 hasta ile Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ayaktan Kemoterapi Ünitesi'nde 15 Nisan- 1 Haziran 2020 tarihinde ön uygulama yapıldı. Ön uygulama sonrasında elde edilen geribildirimler sonucu veri toplama formlarında gerekli değişiklikler ve düzeltmeler yapılarak son şekli verildi.

3.10. Araştırmanın Uygulama Süreci

3.10.1. Eğitim Kitapçığının ve Uzman Grubunun Oluşturulması

Eğitim kitapçığının içeriği araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturuldu (EK-7) (Djuric ve ark., 2006; Hong ve ark., 2019; Patil ve ark., 2014; Pouloupoulos, Papadopoulos, & Andreadis, 2017; Saunders ve ark., 2020). Hem deney hem de kontrol grubuna uygulanan eğitim kitapçığının içeriği aşağıda yer almaktadır:

Deney Grubu ve Kontrol Grubu

➤ Kanser

- Tanımı
- Kanser tedavi çeşitleri

➤ Kemoterapi

- Tanımı
- Aldığı kemoterapi ve yan etkileri
- Yan etkilerin ortaya çıkış süresi

➤ Ağız yarası (mukozit)

- Mukozit gelişme nedeni
- Mukozit geliştiğinde ağızda ortaya çıkan değişiklikler
- Mukozit gelişiminde ortaya çıkan diğer sorunlar (beslenme problemi, kilo kaybı, günlük yaşamda değişiklikler, psikolojik problemler)

➤ **Doğru diş firçalama yöntemi**

- Diş firçalama için uygun trombosit değeri
- Diş firçasının özelliği (yumuşak, naylon kıllı, yuvarlak uçlu, standart ölçü)
- Floridli diş macunu, miktarı ve kuru firça ile kullanımı
- Diş firçası 45⁰ de diş etine kılların teması, iç, dış, çiğneme yüzeyine 4 kez teması, dil temizliği
- Doğru diş firçalamanın yararları (diş plaklarını ve diş eti çekilmelerini engelleme vb.)
- Günde 2 kez diş firçalamanın önemi (sabah kahvaltısı ve akşam yemeğinden sonra)

➤ **Gargaranın hazırlanması**

➤ **Gargaranın uygulanması**

➤ **Dikkat gerektiren durumların anlatılması**

- Kafeinsiz ve şekersiz içecekler veya su içebildiği
- Lanolin bazlı dudak nemlendiricileri kullanabileceği
- Tükürük üretimini artırmak için şekersiz sakız kullanabileceği
- Sert gıdalar çiğnememesi
- Tuzlu, asidik veya baharatlı yiyeceklerden kaçınması
- Alkollü içecek ve tütün kullanmamaması
- Yeni gelişen ağız yaralarında kontrolü beklemeden gelmesi
- Acil durumda ulaşacağı kişilerin telefon numarasının verilmesi

Deney ve kontrol grubuna yönelik hazırlanan kitapçıklarda birey hangi grupta ise o grubun kullanacağı gargaraya ilişkin hazırlama ve kullanım bilgisine yer verilmiştir. Ankaferd hemostat (Patıroğlu ve ark., 2018: Erciyes Üniversitesi Protokolü) ve bikarbonat (Ameen, Alzubaidee, & Majid, 2020) solüsyonunun aşağıdaki şekilde hazırlanması ve kullanılması önerilmiştir.

Deney Grubu

➤ Ankaferd Blood Stopper ile gargaranın hazırlanması

- 100 C⁰' de kaynatılıp soğutulmuş su
- Hastaya verilen 5 ml lik ölçekli kaba 4 ml su konulması
- 5 ml lik ölçeğin geri kalan 1 ml lik kısmına Ankaferd Hemostat konulması

➤ Gargaranın yapılması ve kullanımı

- Sabah yemeklerden 2 saat önce ve akşam yemeğinden en az 2 saat sonra aç karna kullanılması
- Günde 2 kez 5 ml hazırlanmış Ankaferd Hemostat içeren gargara ile ağızını genize kadar iyice çalkaladıktan sonra ağızdaki solüsyonu yutabileceği
- Ağız içi ve dişlerinde solüsyona bağlı renk değişikliği görüldüğü ancak diş fırçalama sonrası eski haline döneceğinin söylenmesi

Kontrol Grubu

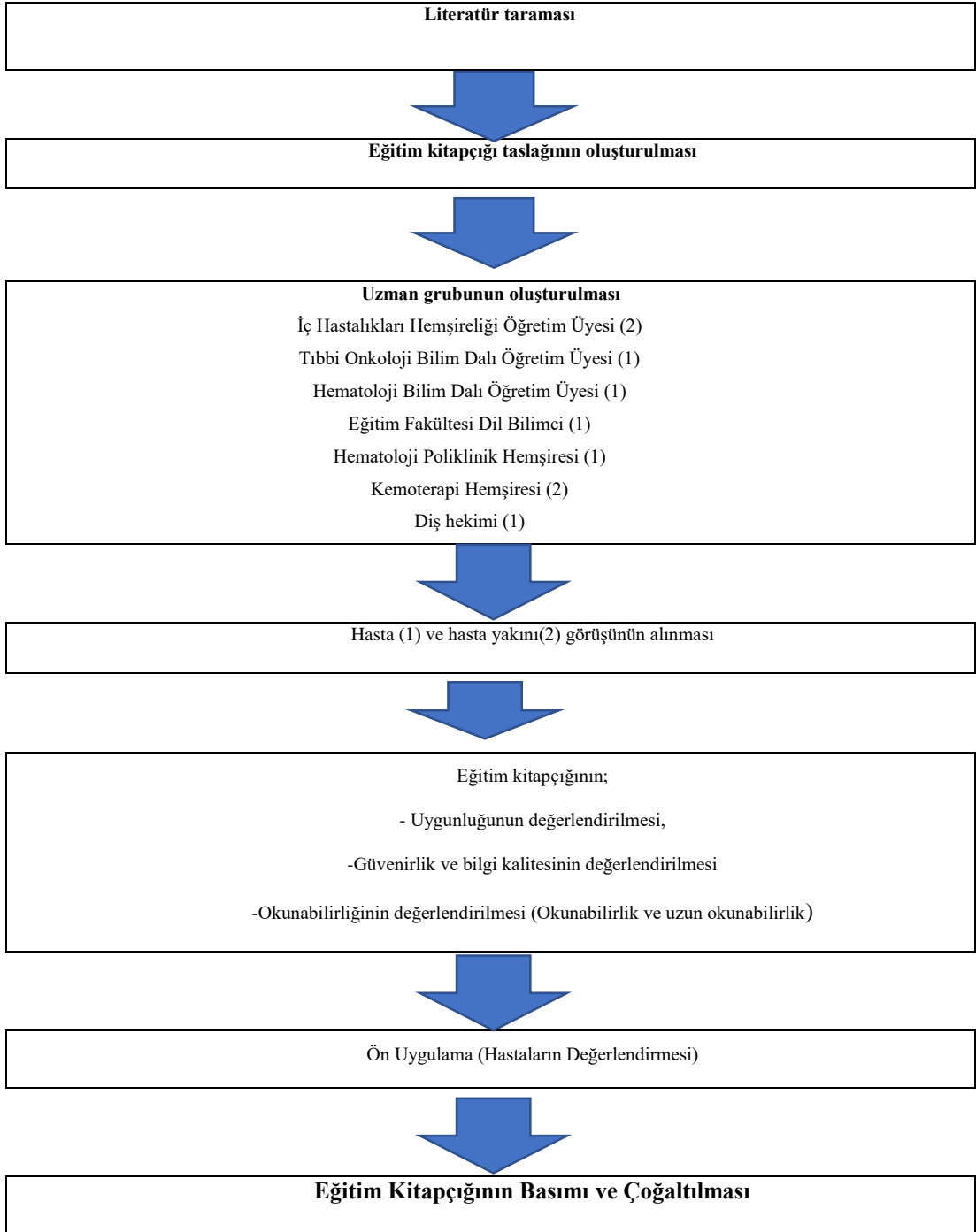
➤ Sodyum bikarbonatla gargaranın hazırlanması

- 100 C⁰' de kaynatılıp soğutulmuş su
- Bir çay bardağına, verilen 20 ml lik ölçü kabıyla 5 ölçü kaynamış soğumuş su konulması
- Suyu 1 çay kaşığı (6 gr) sodyum bikarbonat eklenmesi

➤ Gargaranın yapılması ve kullanımı

- 6 saat aralıklarla günde 4 kez 20 ml bikarbonatlı gargara genize kadar iyice çalkaladıktan sonra yutmadan tükürmesinin istenmesi,

Yazılı eğitim materyalinin uygunluğunu değerlendirmek için alanında uzman 9 kişiden ve 2 hasta ile 1 hasta yakınından görüş alındı (Şekil 4) (EK-10). Bu kişilerden “Yazılı Materyallerin Uygunluğunun Değerlendirilmesi” formu (EK-15) ve DISCERN (Quality Criteria for Consumer Health Information) (EK-15) ölçüm aracı, ‘Lawshe kapsam geçerlik oranı hesaplama yöntemine göre hazırlanmış form (EK-16) aracılığı ile eğitim kitapçığını değerlendirmeleri istendi (Şekil 4).



Şekil 4. Eğitim kitapçığının oluşturulma aşamaları

3.10.1.1. 'Yazılı materyallerin uygunluğunun değerlendirilmesi' formu

Kolorektal Kanserli Hastalar ve Aileleri İçin Ağız Yarası (Mukozit) Eğitim Kitapçığı'nın uygunluğunu değerlendirmek amacıyla; Doak ve ark (1995) kullandığı ve ülkemizde Gökdoğan ve ark (2003) çalışmalarında kullandığı "Yazılı Materyallerin

Uygunluğunun Değerlendirilmesi” formu kullanıldı (Gökdoğan, Ozcan, Kır, Yıldırım, Akbal, & Cerit, 2003) (EK-15). Bu form, içerik (4 madde), okur-yazarlık durumu (5 soru), resim, grafik, tablo, liste (5 soru), plan ve tipi (8 soru), öğrenme ve motivasyon (3 soru), kültürel uygunluk (2 soru) olmak üzere altı bölüm ve toplam 27 sorudan oluşmaktadır. Maddelerin uygunluğuna evet için 1 puan, hayır için 0 puan verilerek toplam 1 ile 27 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Toplam puanın yüksek olması materyalin okunabilirlik derecesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 10. Yazılı eğitim materyalinin uygunluğuna ilişkin uzman değerlendirmeleri

N	Minimum	Maximum	Ortalama
13	22	23	22.33 ± 0.50

Şekil 4’te Yazılı öğretim materyallerinin uygunluğuna ilişkin 9 uzman, 2 hasta ve 1 hasta yakınından alınan değerlendirme sonuçları yer almaktadır. Ölçeğin değerlendirme yönergesi doğrultusunda 18, 19, 20, 21 ve 22. maddeler olumsuz ifadeler olduğu için puanlamada “Hayır” olarak verilen yanıtlar “Evet” olarak kodlanıp değerlendirilmiştir. Hazırlanan öğretim materyalinin uzmanlar tarafından değerlendirilmesi sonucu elde edilen verilere göre puan ortalamasının 22.33 ± 0.50 olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

3.10.1.2.DISCERN (Quality Criteria For Consumer Health Information) Ölçüm Aracı

Kolorektal Kanserli Hastalar ve Aileleri İçin Ağız Yarası (Mukozit) Eğitim Kitapçığı’nın güvenilirlik ve bilgi kalitesinin değerlendirilmesinde; Charnock ve diğerleri (1997) tarafından geliştirilmiş, ülkemizde ise Gökdoğan ve ark. (2003) tarafından Türkçeye çevrilmiş olan DISCERN (Quality Criteria for Consumer Health Information) ölçüm aracı kullanılmıştır. Ölçek 15 maddelik bir ölçek olup toplam 15 puan eğitim kitapçığının kalitesinin düşük olduğunu, 75 puan ise bilgi kalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (EK-15). Yazılı eğitim materyalinin uzman değerlendirmesi sonucunda kitapçığın amacının açık, ulaşılabilir, konu ile ilgili, kullanılan kaynaklar açıkça bildirilmiş olarak belirlenmiştir ($71,77 \pm 4,02$) (Tablo 11).

Tablo 11. Discern kılavuzuna göre değerlendirme sonuçları

N	Minimum	Maximum	Ortalama
13	63	75	71,77±4,02

3.10.1.3. Lawshe Yöntemine Göre Öğretim Materyalinin Kapsam Geçerlik Oranının Hesaplanmasına Yönelik Hazırlanmış Değerlendirme Formu

Bu bölüm “Eğitim Kitapçığı”nın kapsam geçerliğini değerlendirmek için Lawshe (1975) tarafından geliştirilen Kapsam Geçerlik Oranı (KGO)’nı hesaplamak üzere hazırlanmıştır. Bu formda, “Eğitim Kitapçığı”nın içerisindeki bölümlerin başlıkları bulunmaktadır. Kitapçığın her bir bölümü için “Gerekli”, “Gerekli ancak yetersiz”, “Gereksiz” seçeneklerinden birisi işaretlenerek değerlendirilmektedir (EK 16). KGO hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmaktadır (Ateş, 2010):

$$KGO = \left(\frac{NG}{N} \right) - 1$$

NG: Bölüm başlıklarına gerekli diyen uzmanların sayısı

N: Bölüm başlıklarına görüş belirten toplam uzman sayısı

Çalışmamızda kullanılan eğitim kitapçığının kapsam geçerlilik oranı 0.75’dir. Dokuz uzmandan görüş alındığı durumda kapsam geçerlilik oranının 0,75 olması kapsam geçerliliğinin yeterli olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$) (Veneziano, & Hooper, 1997).

3.10.1.4. Ateşman Okunabilirlik Formülü (AOF)

Ateşman (1997)’a göre okunabilirlik, okuyan tarafından metinlerin kolay ya da güç anlaşılır olma durumudur. Okunabilirlik, çoğunlukla metinlerin nicel özellikleri yani cümle ve kelime uzunlukları ve bilinmeyen kelime sayısı göz önüne alınarak metnin güçlüğünü belirlemeyi amaçlar (Ateşman, 1997). Bu amaçla Flesch’in Ateşman (1997) tarafından Türkçe’ye uyarlanan formülü kullanılmıştır. Okunabilirlik sayısı= $198,825 - 40.175x$ (hece sayısı/kelime sayısı) - $2.610x$ (kelime sayısı/cümle sayısı)

Tablo 12. Türkçe metinlerin Ateşman Okunabilirlik puanına göre sınıflandırılması

Derece	Puan
Çok kolay	90-100
Kolay	70-89
Orta güçlükte	50-69
Zor	30-49
Çok zor	1-29

Hazırlanan yazılı eğitim materyalinin okunabilirlik seviyesi Çizelge 3.10.1.3’de Ateşman’a göre hesaplandığında kitapçığın değerlendirilmesi sonucu 70-74

arasında olup kolay okunabilir olarak belirlenmiştir (Tablo 12). Bu değerlendirme gözönünde bulundurularak dahil edilme kriterlerine “En az ilkokul mezunu olma” kriteri eklenmiştir.

3.10.2. Araştırmanın uygulanması

3.10.2.1. Deney grubuna yapılan girişimler

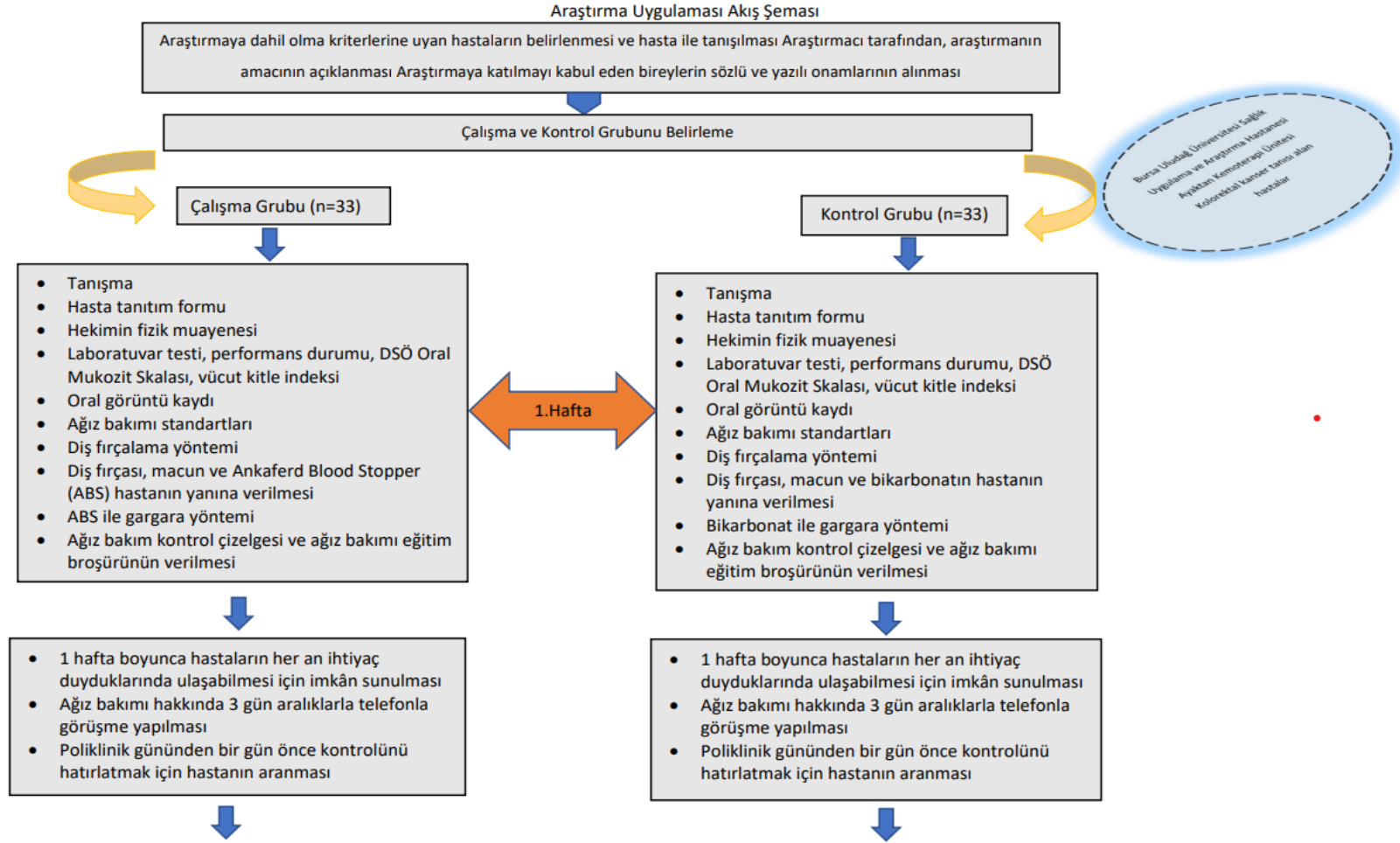
- Hastalar ile ilk görüşme ayaktan kemoterapi ünitesinde, hastaların ve görüşmecinin oturabileceği sandalyelerin olduğu rahat, sessiz ve aydınlık bir odada yapılmıştır.
- Hastaya araştırmanın amacı, süresi ve süreci hakkında bilgi verilip, onamı alındıktan sonra Kişisel Bilgi Formu, Mukozit ve ECOG skalası yüzyüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Hastanın boyu ve kilosu ölçülüp kaydedilmiştir. Eğitim sonrası hastanın dosyasından laboratuvar bulgularına ilişkin bilgiler alınmıştır.
- İlk görüşmede araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hastalara yönelik hazırlanan standart ağız bakımında diş fırçalamanın önemi ve Modifiye Stilman diş fırçalama yöntemi (45 derecelik açı ile diş fırçalama) diş maketi üzerinde görsel ve işitsel olarak anlatılmıştır.
- Anlatım sonrası, eğitimin kalıcılığını ve etkisini arttırmak amacıyla hastanın anlatılan bilgiler doğrultusunda diş fırçalama tekniğini maket üzerinde uygulaması istenmiştir.
- Hastaların ağız bakımında kullandığı materyalleri standartize etmek amacıyla, hepsine literatürde yer alan ve kullanımı önerilen aynı marka diş fırçası (Yuvarlak uçlu, yumuşak naylon kıllı) (Djuric ve ark., 2006), ve diş macunu (Triklosan aktif bileşenleri %0.3, sodyum florür %0.32, aqua, sorbitol, hidratlı silika, sodyum lauril sülfat, PVM/MA kopolimer, aroma, karagenan , sodyum hidroksit, sodyum sakarin , Cl 77891, limonen) (Djuric ve ark., 2006, Resende, Farias, Silva, Rufino, Luna ve ark., 2019) verilmiştir.
- Hastalara sabah kahvaltısı ve akşam yemeğinden sonra dişlerini fırçalaması ve bundan en az yarım saat sonrasına kadar hiçbir şey yiyip içmemesi söylenmiştir. Ankaferd Hemostat her seferinde 1 haftalık miktar (15 ml) olacak şekilde 2 kez verilmiştir.

- Eğitimden itibaren, gargara ve diş fırçalamaya rutin olarak başlaması ve bu uygulamaya 15 gün devam etmesi söylenmiştir.
- Hastalara iki haftalık aralıklarla olan rutin hekim kontrolleri için polikliniğe geldiğinde çalışmacı tarafından mukozit açısından da değerlendirileceği belirtilmiştir. Hastanın onamı dahilinde ağız görüntüsü fotoğrafla kaydedileceği belirtilmiştir.
- Eğitim sonrası hastalar anlamadığı noktaları sormaya teşvik edilmiş, gerekli açıklamalar ve tekrarlar yapılmıştır.
- Eğitim sonrası, hastalara araştırmacı tarafından hazırlanan eğitim kitapçığı ve ağız bakımı (diş fırçalama ve gargara uygulama) takip çizelgesi verilmiştir (EK-7)
- Hastaların 2. seans tedavisine kadar 15 gün süresince günde en az iki kez 2 dakika süren diş fırçalama ve 2 kez Ankaferd Hemostat ile gargara uygulamaları istenmiştir.
- Hastalardan, ağız bakımı yaptıkları her seferde günlük ağız bakımı takip çizelgesini işaretlemeleri istenmiştir (EK-7). Diş fırçalama ya da Ankaferd Hemostat ile gargarayı oral bakımını araştırma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirmeme/düzensiz ağız bakımı yapma nedeniyle örneklem dışında bırakılmıştır.
- Bireylerin telefonla günün hangi saati aranmak istedikleri ve uygun oldukları zamanlar öğrenilmiş ve gereksinim duyduklarında araştırmacıyı arayabilecekleri saat ve günler hasta ile paylaşılmıştır.
- Hastalara semptom yönetimine ve evde ağız bakımı uygulanmasına ilişkin telefonla danışmanlık verilmiştir. Bunun için hastaların telefon numaraları alınarak, uygulamayla ilgili sıkıntılarının olup olmadığı konusunda 3 günde bir kez olmak üzere görüşmeler yapılmış, ağız bakım uygulamaları takip edilmiştir. Ayrıca poliklinik randevusundan 1 gün önce aranarak randevusu hatırlatılmıştır. Hastalarla yapılan görüşmeler araştırmacı tarafından hastalar için tutulan bir deftere kaydedilmiştir. Bununla birlikte telefon aracılığıyla haftalık kontrolleri hatırlatılmıştır.
- Her poliklinik kontrolünde ağız bakımı eğitimi tekrarlanmıştır.

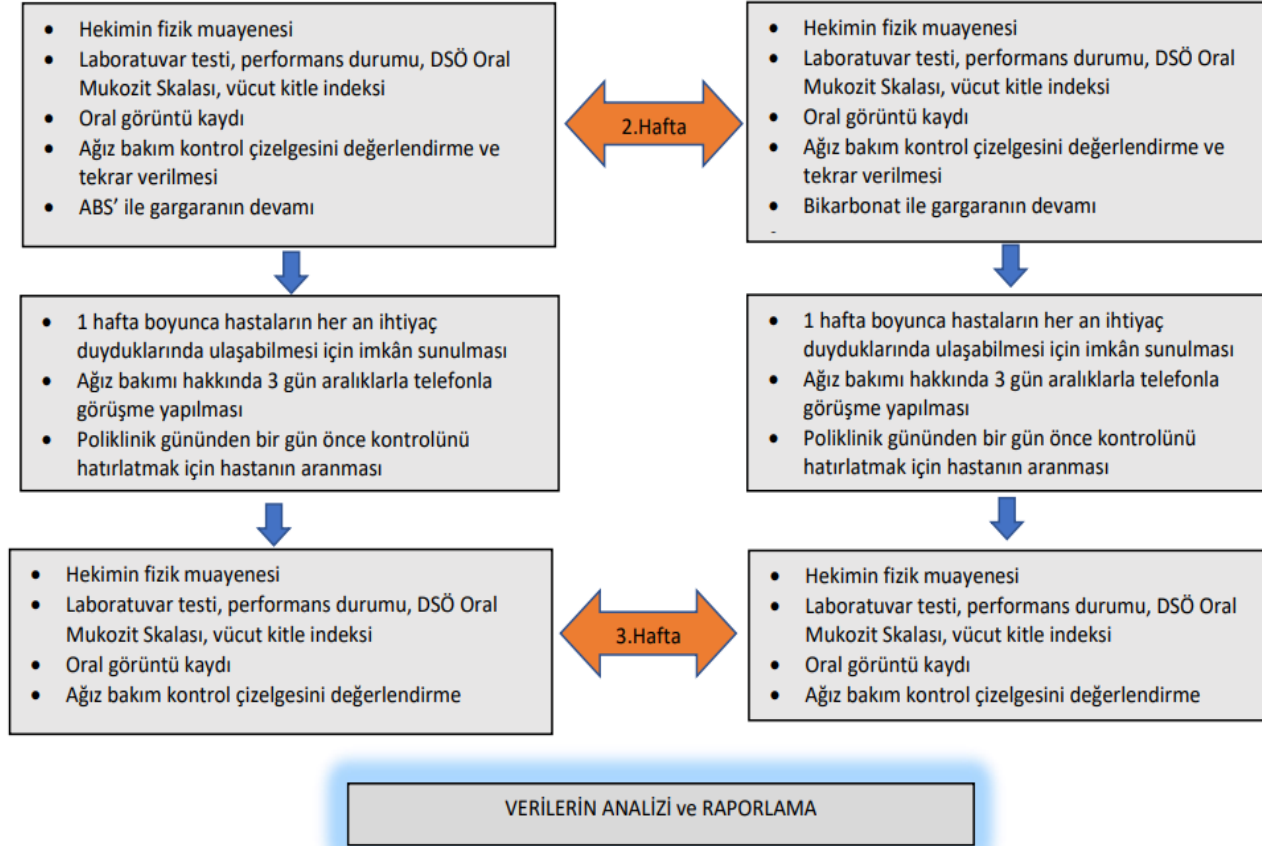
3.10.2.2. Kontrol grubuna yapılan girişimler

- Hastalar ile ilk görüşme ayaktan kemoterapi ünitesinde, hastaların ve görüşmecinin oturabileceği sandalyelerin olduğu rahat, sessiz ve aydınlık bir odada yapılmıştır.
- Hastaya araştırmanın amacı, süresi ve süreci hakkında bilgi verilip, onamı alındıktan sonra Kişisel Bilgi Formu, Mukozit ve ECOG skalası yüzyüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Hastanın boyu ve kilosu ölçülüp kaydedilmiştir. Eğitim sonrası hastanın dosyasından laboratuvar bulgularına ilişkin bilgiler alınmıştır.
- İlk görüşmede araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hastalara yönelik hazırlanan standart ağız bakımında diş fırçalamanın önemi ve Modifiye Stilman diş fırçalama yöntemi (45 derecelik açı ile diş fırçalama) diş maketi üzerinde görsel ve işitsel olarak anlatılmıştır.
- Anlatım sonrası, eğitimin kalıcılığını ve etkisini arttırmak amacıyla hastanın anlatılan bilgiler doğrultusunda diş fırçalama tekniğini maket üzerinde uygulaması istenmiştir.
- Hastaların ağız bakımında kullandığı materyalleri standartize etmek amacıyla, hastaların hepsine literatürde yer alan ve kullanımı önerilen aynı marka diş fırçası (Djuric ve ark., 2006) ve diş macunu ((Djuric ve ark., 2006, Resende ve ark., 2019) verilmiştir.
- Hastalara sabah kahvaltısı ve akşam yemeğinden sonra dişlerini fırçalaması ve bundan en az yarım saat sonrasına kadar hiçbir şey yiyip içmemesi söylenmiştir. Sodyum bikarbonat (90 gr) 2 haftalık miktarı hastanın yanına verilmiştir.
- Eğitimden itibaren, gargara ve diş fırçalamaya rutin olarak başlaması ve bu uygulamaya 15 gün devam etmesi söylenmiştir.
- Hastalara iki haftalık aralıklarla olan rutin hekim kontrolleri için polikliniğe geldiğinde çalışmacı tarafından mukozit açısından da değerlendirileceği belirtilmiştir. Hastanın onamı dahilinde ağız görüntüsü fotoğrafla kaydedileceği belirtilmiştir.
- Eğitim sonrası hastalar anlamadığı noktaları sormaya teşvik edilmiş, gerekli açıklamalar ve tekrarlar yapılmıştır.

- Eğitim sonrası, hastalara araştırmacı tarafından hazırlanan eğitim kitapçığı ve ağız bakımı (diş fırçalama ve gargara uygulama) takip çizelgesi verilmiştir (EK-8)
- Hastaların 2. seans tedavisine kadar 15 gün süresince günde en az kez 2 dakika süren diş fırçalama ve 4 kez sodyum bikarbonatla gargara uygulamaları istenmiştir.
- Hastalardan, ağız bakımı yaptıkları her seferde günlük ağız bakımı takip çizelgesini işaretlemeleri istenmiştir (EK-8). Oral bakımını araştırma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirmeyen/düzensiz ağız bakımı yapan hastalar örneklem dışında bırakılmıştır.
- Bireylerin telefonla günün hangi saati aranmak istedikleri ve uygun oldukları zamanlar öğrenilmiş ve gereksinim duyduklarında araştırmacıyı arayabilecekleri saat ve günler hasta ile paylaşılmıştır.
- Hastalara semptom yönetimine ve evde ağız bakımı uygulanmasına ilişkin telefonla danışmanlık verilmiştir. Bunun için hastaların telefon numaraları alınarak, uygulamayla ilgili sıkıntılarının olup olmadığı konusunda 3 günde bir kez olmak üzere görüşmeler yapılmış, ağız bakım uygulamaları takip edilmiştir. Ayrıca poliklinik randevusundan 1 gün önce aranarak randevusu hatırlatılmıştır. Hastalarla yapılan görüşmeler araştırmacı tarafından hastalar için tutulan bir deftere kaydedilmiştir. Bununla birlikte telefon aracılığıyla haftalık kontrolleri hatırlatılmıştır.
- Her poliklinik kontrolünde ağız bakımı eğitimi tekrarlanmıştır.



Şekil 8. Araştırma uygulama akış şeması



Şekil 8. Araştırma uygulama akış şeması (devamı)

3.11. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenleri; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, çalışma durumu, gelir durumu, aile desteği, sigara öyküsü, alkol öyküsü, diş fırçalama alışkanlığı ve diş hekimi kontrolü durumudur.

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Vücut Kitle İndeksi, ECOG Performans Skoru, Dünya Sağlık Örgütü Oral Mukozit Değerlendirme Skalası bağımlı değişkenleri oluşturmaktadır.

3.12. Verilerin Değerlendirilmesi

Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma, medyan(minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında başlangıç ölçüme göre yüzde değişim değeri (yüzde değişim= (son ölçüm – ilk ölçüm) / ilk ölçüm) hesaplanarak yapılmıştır. Ayrıca ölçümlerin grup içi karşılaştırmasında tekrarlı ölçümlerin varyans analizi ve Friedman testi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Mukozit oluşumunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla ileriye yönelik adimsal ikili lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İkili lojistik regresyon analizi sonucunda %95 güven aralığı ile birlikte odds oranları (OR) verilmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Verilerin analizi sürecinde bir istatistik uzmanından destek alınmıştır.

3.12. Varsayımlar/Sayıtlar

- Örnekleme oluşturan bireylerin evreni temsil ettiği ve ölçme araçlarını samimi olarak cevaplayacakları,
- Hastaların evde ağız gargaralarını ve diş fırçalamayı uygulamaya devam edecekleri,

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Oral Mukozit Değerlendirme Skalası ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası'nın güvenilir bir ölçek olduğu varsayılmıştır. Laboratuvar bulguları için referans bilgiler ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ: Body Mass Index: BMI) için evlerinde ölçtükleri standart tartının güvenilir olduğu varsayılmıştır.

3.13. Araştırmanın Güçlü ve Sınırlı Yönleri

3.12.1. Güçlü yönleri

- Araştırmada randomize kontrollü deneysel tasarım tipi kullanıldı.
- Araştırma, kolorektal kanseri tanısı almış homojen bir grup üzerinde uygulanmıştır.

3.12.2. Sınırlı yönleri

- Araştırmanın tek merkezde yapılmış olması araştırma sonuçlarının tüm kolorektal kanserli hastalara genellenmesini sınırlamaktadır.
- Araştırma, Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ayaktan Kemoterapi Ünitesi'nde tedavi gören, örneklem seçim kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların katılımı ile gerçekleştirildiğinden elde edilen veriler yalnızca bu örneklem grubundaki özellikleri taşıyan hastalara genellenmektedir.
- Hastaların 1 tedavi kürü süresince ağız bakımı uygulaması ve araştırmacı tarafından izlenmesi, geç yan etkilerin değerlendirilmesi açısından sınırlayıcıdır.
- Pandemi süresince gerçekleşmesi nedeniyle 19 aylık bir uygulama dönemine yayılmıştır.

3.14. Araştırmanın Yürütülmesi Sırasında Karşılaşılan Durumlar

3.14.1. Olumlu durumlar

- Araştırmaya katılan hastalar evde ağız bakımını uygulama konusunda istekli davranmışlardır.
- Telefonla danışmanlık konusunda hastalar tarafından pozitif geri bildirimler alınmıştır.

3.14.2. Olumsuz durumlar

- Araştırmadan ayrılmak isteyen, hastalıkla ilişkili olarak performans durumu kötüleşen ve nötropeni gelişen hastaların olması

- Hastaların tedavi sırasında pandemi nedeniyle hastaneden çabuk ayrılmak için endişeli ve aceleci olmaları

- Araştırmanın uygulaması sırasında zaman zaman ağız bakımının ünitelerde uygulanması için uygun ortamı sağlamada zorluk yaşanması (pandemi, ses, havalandırma vs).

3.15. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için;

- Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Sayı: 2020-4/21) yazılı izin alınmıştır (EK-11).

- Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden yazılı izinler alınmıştır (Sayı:73115338-622 E.9896, Sayı: B30.2.ULU.0.HI.11.01.06-6229686) (EK-12, EK-13).

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (EK-1, EK-2).

4. BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Onkoloji Bilim Dalı Kemoterapi Ünitesi'nde FOLFOX kemoterapi protokolü uygulanan kolorektal kanserli bireylerde oral mukozit önlemek için Ankaferd Hemostat protokolü ve standart ağız bakımının etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan araştırma bulguları kişisel özellikler, hastalığa ilişkin özellikler, oral mukozayı etkileyen risk faktörlerine ilişkin özellikler, oral mukozit gelişimine ilişkin özellikler, bikarbonat grubunda mukozit gelişimine ilişkin özellikler ve oral mukozit görüntüleri olmak üzere altı başlık altında incelenmiştir.

4.1. Kişisel Özellikler

Tablo 1'de çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin sosyo-demografik özellikleri yer almaktadır. Ankaferd Hemostat grubundaki bireylerin yaş ortalaması 58.15 ± 8.76 , VKİ'i $26,27 \pm 4,58$, %57,6'sı erkek, %45,5'i ilkokul mezunu, %87,9'u evlidir. Bireylerin %36,4'ünün gelirinin giderlerini karşılamadığı, %45,5'i emekli ve tamamının sosyal güvencesi olduğu, %45,5'unun tedavi sürecinde eşinden destek aldığı belirlenmiştir. Aynı bireylerin, %60,6'sının düzenli olarak dişlerini fırçalamadığı ve diş hekimi kontrolüne ortalama 2 yıl önce gittiği saptanmıştır hastaların tamamı şu anda sigara ve alkol kullanmamaktadır. Bikarbonat grubundaki bireylerin yaş ortalaması $58,82 \pm 10,32$, VKİ' i $26,65 \pm 4,80$, %54,5' i erkek, %66,7' si ilkokul mezunu ve %84,8'i evlidir. Bireylerin %51,4'ünün gelirinin giderlerini karşılamadığı, %45,5'i emekli ve tamamının sosyal güvencesi olduğu, %48,5'unun tedavi sürecinde eşinden destek aldığı belirlenmiştir. Grupların sosyodemografik özellikleri birbirine benzemektedir ($p > 0,05$), (Tablo 1).

Tablo 1. Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubundaki bireylerin kişisel özellikleri

Tanımlayıcı özellikler/Ajan		Ankaferd Hemostat (n=33)		Bikarbonat (n=33)		P
Yaş		58,15±8,76 (36-75)		58,82±10,32 (42-72)		0,778
VKİ		26,27±4,58 (20,0-36,6)		26,65±4,80 (16,5-34,5)		0,597
Cinsiyet	Kadın	14	42,4	15	45,5	0,804
	Erkek	19	57,6	18	54,5	
Eğitim	İlköğretim	15	45,5	22	66,7	0,348
	Ortaöğretim	6	18,2	5	15,2	
	Lise	8	24,2	4	12,1	
	Üniversite	4	12,1	2	6,1	
Medeni durum	Evli	29	87,9	28	84,8	1,000
	Bekar	4	12,1	5	15,2	
Gelir durumu	Gelir giderleri karşılıyor	11	33,3	17	51,5	0,193
	Gelir giderlere eşit	10	30,3	10	30,3	
	Gelir giderleri karşılamıyor	12	36,4	6	18,2	
Çalışma durumu	Özel Sektör	5	15,2	5	15,2	1,000
	Kamu	4	12,1	3	9,1	
	Çalışmıyor	9	27,3	10	30,3	
	Emekli	15	45,5	15	45,5	
Aile desteği	Eş	15	45,5	16	48,5	1,000
	Kardeş	2	6,1	2	6,1	
	Anne-Baba	1	3,0	0	0,0	
	Çocuk	13	39,4	14	42,4	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan (minimum- maksimum), n ve % şeklinde belirtilmiştir.

4.2. Hastalığa İlişkin Özellikler

Tablo 2’de çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin hastalık tanı ve ek hastalıklarının özelliklerine göre dağılımı verilmiştir. Ankaferd Hemostat grubundaki bireylerin %81,8’inin tanısı kolon ca olup, %88’inin ek hastalığı yoktur. Ek hastalığı olan bireylerden 1’i diyabet, 1’i hipertansiyon, 1’i koroner arter hastalığı vardır. Bu hastalardan 1’ine de obesite cerrahisi uygulanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin %66,7’sinin tanısı kolon ca olup, %88’inin ek hastalığı yoktur. Ek hastalığı olan bireylerden 1’i Behçet ve Crohn, 1’i hipertansiyon, 1’i koroner arter hastalığı ve 1’inde de nöropati bulunmaktadır. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin hastalık tanı ve ek hastalıkları bakımından özellikleri benzerdir ($p > 0,05$), (Tablo 2).

Tablo 2. Tanı ve ek hastalıkların gruplar arasında karşılaştırılması

Hastalıkla ilgili özellikler		Ankaferd Hemostat (n=33)		Bikarbonat (n=33)		p
		n	%	n	%	
Tanı	Kolon ca	27	81,8	22	66,7	0,159
	Rektum ca	6	18,2	11	33,3	
Ek hastalık	Yok	29	88,0	29	88,0	1,000
	Behçet+Crohn	0	0,0	1	3,0	
	Tip 2 Diyabetis Mellitus	1	3,0	0	0,0	
	Hipertansiyon	1	3,0	1	3,0	
	Koronar arter hastalığı	1	3,0	1	3,0	
	Nöropati	0	0,0	1	3,0	
	Tüp mide ameliyatı	1	3,0	0	0,0	

4.3.Oral Mukozayı Etkileyen Risk Faktörleri

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin tedavinin ilk günü performans skorlarının dağılımı, sigara, alkol kullanımı, düzenli diş fırçalama ve diş hekimi kontrolü Tablo 3'te yer almaktadır. Ankaferd Hemostat grubundaki bireylerin kemoterapi alacakları ilk gün kontrollerinde %66,7, bikarbonat grubundaki bireylerin ise ilk kontrollerinde %60,6' sında grade 0 performans belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin tedavi öncesi performans düzeyleri arasındaki ilişki benzerdir ($p > 0,05$). Ankaferd Hemostat grubundaki bireylerin %45,5' i hiçsigara içmezken, %54,5'i sigarayı daha önce belli bir süre içtikten sonra bırakmıştır. Sigarayı bırakma süresi ortalama 12,5 yıldır. Bikarbonat grubundaki bireylerde %81,8'i hiç alkol kullanmamış, %18,2' si kullanırken bırakmış olup, bırakma süresi 10,7' dir. Bikarbonat grubunda bireylerin %48,5'i hiç sigara içmezken, %51,5' i sigarayı kullanırken bırakmış olup sigarayı bırakma süresi ortalama 20 yıldır. Aynı grupta bireylerde %81,8' i hiç alkol kullanmamış, %18,2' si kullanırken bırakmış olup bırakma süresi 8,5' dur. Grupların sigara ve alkol kullanımı ve bırakma süreleri birbirine benzerdir ($p > 0,05$). Diş fırçalama ve diş hekimi kontrolüne gitme durumuna bakıldığında Ankaferd Hemostat grubundaki hastaların %60,6' sının düzenli diş fırçalamadıkları ve ortalama diş hekimi kontrol süresinin 2 yıl olduğu görülmektedir. Bikarbonat grubu ise %57,6'sının düzenli diş fırçalamadıkları ve diş hekimi kontrolüne ise ortalama 2,5 yıl önce gittiği görülmektedir. Grupların dişle ilgili özellikleri birbirine benzemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Oral mukozit gelişimine neden olan bireysel risk faktörleri

Risk faktörleri	Ankaferd Hemostat (n=33)		Bikarbonat (n=33)		p	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
ECOG	Derece 0	22	66,7	20	60,6	0,311
	Derece 1	9	27,3	13	39,4	
	Derece 2	2	6,1	0	0,0	
Sigara kullanımı	Hiç içmeyen	15	45,5	16	48,5	0,805
	Bırakan	18	54,5	17	51,5	
	Bırakma süresi (yıl)	12,5 (0,10-34)		20 (0,10- 40)		0,509
Alkol kullanımı	Hiç içmeyen	27	81,8	27	81,8	1,000
	Bırakan	6	18,2	6	18,2	
	Bırakma süresi (yıl)	6 (0,10-30)		8,5 (0,20-40)		0,662
Düzenli diş fırçalama	Evet	13	39,4	14	42,4	0,802
	Hayır	20	60,6	19	57,6	
Diş hekimi kontrolü (yıl)	2 (0,02-30)		2,5 (0-20)		0,723	

Tablo 4.3.2’de Her iki gruptaki bireylerin tedavi öncesi ilk gün laboratuvar bulgularının ortalama/ortancalarının dağılımı görülmektedir. Hemogram sonuçlarından Hgb, HCT ortalaması, PLT, nötrofil ortancası, biyokimyasal olarak total protein, albümin, B12, folat, sT3, sT4 ve TSH ortanca değerleri birbirine benzemektedir ($p > 0,05$). Ankaferd Hemostat grubunda lökosit (6900), bikarbonat grubunda lökosit (7150) ortalaması sonuçları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,046$) (Tablo 4).

Tablo 4. Tedavi başlamadan önceki laboratuvar bulguları

	Ankaferd Hemostat (n=33)	Bikarbonat (n=33)	p
Hgb g/dl	11,42±1,46	11,53±1,72	0,788
HCT%	34,98±3,98	35,82±4,89	0,447
Nötrofil %	4150 (1200-12000)	4300 (2150-10370)	0,387
Lökosit 10 ⁶ hcr/ μ L	6900 (1220-13260)	7150 (4150-14500)	0,046
PLT 10 ⁶ / μ L	249300 (85080-472400)	284000 (78850-87000)	0,390
Total protein g/dl	71 (56-79)	69 (50-77)	0,403
Albumin g/dl	40 (27-47)	40 (23-46)	0,969
B12 ng/L	270 (115-1138)	304 (132-825)	0,555
Folat ug/L	8 (2-53)	7,5 (2,1-20)	0,696
sT3 ng/L	2,3 (1,18-3,9)	2,3 (1,07-3,46)	0,954
sT4 ng/L	1,02 (0,35-2,5)	1,07 (0,64-2,8)	0,505
TSH mU/L	0,97 (0,04-3,12)	1,36 (0,24-5,59)	0,057

4.4. Oral Mukozit Gelişimine İlişkin Özellikler

Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubundaki bireylerin izlem günlerindeki oral mukozit semptom bulguları Tablo 5'te yer almaktadır. Tedaviden sonra 7. gün bireylerde gelişen mukozit semptom bulgularının arttığı görülmektedir. Araştırmaya alınan bireylerde tedavinin 7.gününde Ankaferd Hemostat grubunda mukozit'in gelişmediği, 15. gün ise grade 1 düzeyinde %6,1 oranında mukozit geliştiği görülmektedir. Bikarbonat grubunda 7. gün kontrolde grade 1 düzeyinde %45,5, grade 2 düzeyinde %6,1, 15. gün kontrolünde grade 1 düzeyinde %27,3, grade 2 düzeyinde %12,1 oranında mukozit geliştiği saptanmıştır. Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubunda kemoterapiden sonra 7. gün izlemde mukozit semptom bulguları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Her iki grubun 15. gün mukozit semptom bulguları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$) (Tablo 5).

Tablo 5. Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubundaki bireylerin oral mukozit semptom bulgularının karşılaştırması

Oral mukozit		Ankaferd Hemostat (n=33)		Bikarbonat (n=33)		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
7.gün	Mukozit yok	33	100,0	16	48,5	<0,001
	Grade 1	0	0,0	15	45,5	
	Grade 2	0	0,0	2	6,1	
	Grade 3	0	0,0	0	0,0	
	Grade 4	0	0,0	0	0,0	
15.gün	Mukozit yok	31	93,9 ^a	19	57,6 ^b	0,002
	Grade 1	2	6,1 ^a	9	27,3 ^b	
	Grade 2	0	0,0 ^a	4	12,1 ^b	
	Grade 3	0	0,0	1	3,0	
	Grade 4	0	0,0	0	0,0	

^{a,b} ikili karşılaştırmalar sonucunda farklılık bulunan gruplara farklı semboller verilmiştir.

Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubundaki bireylerin tedaviden sonra 7.gün ve 15. gün performans skorlarının dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Ankaferd Hemostat grubundaki bireylerin 7.gün kontrollerinde %72,7' si ve 15. gün kontrolünde ise %57,6' sını grade 1, bikarbonat grubundaki bireylerin ise 7.gün kontrollerinde %60,6' sını ve 15. gün kontrolünde ise %57,6' sını grade 1 semptomatik fakat tamamen ayakta olarak saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin tedavi sonrası 7. gün ve 15. gün performans düzeyleri arasındaki ilişki benzerdir ($p> 0.05$), (Tablo 6).

Tablo 6. ECOG performans düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

	ECOG	Ankaferd Hemostat (n=33)		Bikarbonat (n=33)		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
7.gün	Grade 0	6	18,2	7	21,2	0,504
	Grade 1	24	72,7	20	60,6	
	Grade 2	3	9,1	6	18,2	
15.gün	Grade 0	11	33,3	8	24,2	0,541
	Grade 1	19	57,6	19	57,6	
	Grade 2	3	9,1	6	18,2	

Tablo 7’ de kemoterapi tedavisine alınan hastaların tedavinin ilk günü, tedaviden sonra 7. gün ve 15. gün laboratuvar bulgularının grup içi ve gruplar arası karşılaştırması gösterilmiştir. Ankaferd Hemostat ve bikarbonat grubundaki hastaların 3 zaman aralığında yapılan ortak laboratuvar değerleri hemoglobün (hgb), hematokrit (hct), nötrofil, lökosit, trombosit (plt), total protein (tot protein) ve albümin (alb) dir. Ankaferd Hemostat grubundaki bireylerin hgb 1 (11,42)- hgb 2 (11,44) ve hgb 1 (11,42)- hgb 3 (11,33) arasında; hct 1(34,98)- hct 2 (34,83) ve hct 1 (34,98)-hct 3(35,5) arasında; plt 1(249300)- plt 2 (240900) ve plt 1 (249300)- plt 3 (246000) arasında başlangıç değerleriyle arasında değişim olmayıp aralarındaki ilişki benzerdir ($p>0,05$). Alb 1 (40)- alb 2 (40) ve alb 1 (40)- alb 3 (40) arasında başlangıç düzeyine göre azalma görülürken aralarındaki ilişki benzerdir ($p> 0,05$). Tot protein 1 (71)- tot protein 2 (68) ve tot protein 1 (71)- tot protein 3 (70) arasında başlangıç düzeyine göre azalma grup içinde anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0,004$). Nötrofil 1 (4150)- nötrofil 2 (2810) ve nötrofil 1 (4150)- nötrofil 3 (2990) arasında; lökosit 1 (6770,91)- lökosit 2 (4129,7) ve lökosit 1 (6770,91)- lökosit 3 (5419,15) arasında başlangıç düzeyine değişim miktarı negatif yönde azalma olup aralarındaki ilişki anlamlıdır ($p<0,001$).

Bikarbonat grubundaki bireylerin hgb 1 (11,53)- hgb 2 (11,33) ve hgb 1 (11,53)- hgb 3 (11,15) arasında; hct 1(35,82)- hct 2 (34,88) ve hct 1 (35,82)-hct 3 (34,6) arasında; alb 1 (40)- alb 2 (40) ve alb 1 (40)- alb 3 (39) değerleri arasında başlangıç ölçüme göre grup içi azalma olup ilişki benzerdir ($p> 0,05$). Plt 1(284000)- plt 2 (241000) ve plt 1 (284000)- plt 3 (250000) arasında; nötrofil 1 (4300)- nötrofil 2 (3100) ve nötrofil 1 (4300)- nötrofil 3 (3260) arasında; lökosit 1 (8025,76)- lökosit 2 (4888,06) ve lökosit 1 (8025,76)- lökosit 3 (5481,55) arasında başlangıç düzeyine göre değişim miktarı negatif yönde azalmıştır ve grup içi ilişki anlamlıdır ($p<0,001$). Tot protein 1 (69)- tot protein 2 (68) ve tot protein 1 (69)- tot protein 3 (68) arasında başlangıç düzeyine göre azalma grup içinde anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0,016$).

Ankaferd Hemostat ve bikarbonat solüsyonu gruplararası değerlendirmede bireylerin hgb 1- hgb 2-hgb 3, hct 1-hct 2-hct 3, nötrofil 1-nötrofil 2-nötrofil 3, tot protein 1-tot protein 2- tot protein 3, alb 1-alb 2-alb 3, lökosit 2- lökosit 3, plt 1- plt 2, arasında gruplar arasında ilişki benzerdir ($p>0.05$). Ankaferd Hemostat lökosit 1 (6770,91) ve bikarbonat lökosit 1 (8025,76) değerlerinin gruplar arası ilişkisinin anlamlı olduğu görüldü ($p=0,046$). Yine iki grup arasında sırayla tromb 3 (246 000) ve tromb 3 (250000) değerleri arasındaki ilişki anlamlıdır ($p=0,037$) (Tablo 7).

Tablo 7. Laboratuvar bulgularının grup içi ve gruplar arası incelenmesi

	Ankaferd Hemostat (n=33)	Bikarbonat (n=33)	P
Hemoglobin 1	11,42±1,46	11,53±1,72	0,788
Hemoglobin 2	11,44±1,5	11,33±1,63	0,438
Δ	0,0±0,07	-0,01±0,1	
Hemoglobin 3	11,39±1,46	11,15±1,4	0,328
Δ	0,0±0,07	-0,02±0,12	
p	0,946	0,181	
Hemotokrit 1	34,98±3,98	35,82±4,89	0,447
Hemotokrit 2	34,83±4,26	34,88±4,5	0,324
Δ	0±0,08	-0,02±0,08	
Hemotokrit 3	35,05±4,36	34,6±4,22	0,238
Δ	0±0,08	-0,03±0,12	
p	0,882	0,106	
Nötrofil 1	4150 (1200-12000)	4300 (2150-10370)	0,387
Nötrofil 2	2810 (1040-7190)	3100 (1048-7300)	0,290
Δ	-0,26 (-0,82-2,17)	-0,37 (-0,81-0,51)	
Nötrofil 3	2990 (920-10000)	3260 (420-9510)	0,621
Δ	-0,17 (-0,82-5,68)	-0,18 (-0,88-1,59)	
p	<0,001	<0,001	
Lökosit 1	6770,91±2386,62	8025,76±2611,33	0,046
Lökosit 2	4129,7±1627,7	4888,06±1897,47	0,399
Δ	-0,27±0,53	-0,36±0,24	
Lökosit 3	5419,15±2607,06	5481,55±2410,07	0,084
Δ	-0,09±0,59	-0,29±0,28	
p	<0,001	<0,001	
Trombosit 1	249300 (85080;472400)	284000 (78850;587000)	0,390
Trombosit 2	240900 (70200;434000)	241000 (32700;480000)	0,054
Δ	-0,1 (-0,68;0,54)	-0,19 (-0,76;0,34)	
Trombosit 3	246000 (71400;704500)	250000 (32400;500000)	0,037
Δ	-0,08 (-0,65;2,27)	-0,2 (-0,61;1,34)	
p	0,157	<0,001	
Total protein 1	71 (56-79)	69 (50-77)	0,403
Total protein 2	68 (60-81)	68 (49-78)	0,954
Δ	-0,03 (-0,14-0,45)	-0,03 (-0,19-0,06)	
Total protein 3	70 (55-78)	68 (46-79)	0,280
Δ	-0,01 (-0,22-0,36)	-0,03 (-0,3-0,22)	
p	0,004	0,016	
Albumin 1	40 (27-47)	40 (23-46)	0,969
Albumin 2	40 (26,3-47)	40 (25-45)	0,857
Δ	-0,02 (-0,23-0,28)	0 (-0,25-0,31)	
Albumin 3	40 (27-68)	39 (22-44)	0,408
Δ	0 (-0,17-0,58)	-0,03 (-0,24-0,41)	
p	0,943	0,182	

Δ : Ölçümlerin başlangıç ölçüme göre değişim miktarını göstermektedir.

4.5. Bikarbonat Grubunda Mukozit Gelişimine İlişkin Özellikler

Bikarbonat grubunda 2. ve 3. kontrolde oral mukozit oluşumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi için oluşturulan modele sosyodemografik değişkenler hemoglobinin, hemotokrit, nötrofil, lökosit, trombosit, total protein, albümin, B12, folat, T3, T4 ve TSH ve ECOG performans durumu değişkenleri dahil edilmiştir. Bikarbonat grubundaki bireylerin kemoterapi sonrası 7. gün kontrollerinde mukozit gelişimine neden olabilecek faktörler Tablo 8’ de verilmiştir. Mukozit dereceleri değişken ve analiz açısından anlamlı olmayacağı görülerek sınıflama mukozit var (1-4 mukozit) ve mukozit yok şeklinde belirtilmiştir. Tablo 8’de 7. gün kontroldeki mukozit derecelendirmesi %45,5 oranında grade 1, %6,1 oranında grade 2 olduğu ifade edilmektedir. Tablo 8’de incelenen özelliklere bakıldığında mukozit olmayanlarla mukozit gelişen bireyler arasında yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, çalışma durumu, aile desteği, tanı, ek hastalık, sigara ve alkol kullanımı, düzenli diş fırçalama, diş hekimi kontrolüne gittiği yıl ortalaması ile aralarındaki ilişkinin birbirine benzediği görülmektedir ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Bikarbonat grubunda ikinci kontrolde sosyo-demografik değişkenlerin oral mukozit gelişimine etkisinin incelenmesi

Tanımlayıcı özellikler/Ajan		Mukozit yok (n=16)		Mukozit var (n=17)		p
Yaş		57,31±11,28		60,24±9,45		0,425
VKİ		27,29±3,96		23,92±5,13		0,042
Cinsiyet	Kadın	6	37,5	9	52,9	0,373
	Erkek	10	62,5	8	47,1	
Eğitim	İlköğretim	11	68,8	11	64,7	0,503
	Ortaöğretim	1	6,3	4	23,5	
	Lise	3	18,8	1	5,9	
	Üniversite	1	6,3	1	5,9	
Medeni durum	Evli	14	87,5	14	82,4	1,000
	Bekar	2	12,5	3	17,6	
Gelir durumu	Gelir giderleri karşılıyor	6	37,5	11	64,7	0,154
	Gelir giderlere eşit	5	31,3	5	29,4	
	Gelir giderleri karşılamıyor	5	31,3	1	5,9	
Çalışma durumu	Özel Sektör	3	18,8	2	11,8	0,602
	Kamu	2	12,5	1	5,9	
	Çalışmıyor	3	18,8	7	41,2	
	Emekli	8	50,0	7	41,2	
Aile desteği	Eş	7	43,8	9	52,9	0,924
	Kardeş	1	6,3	1	5,9	
	Anne-Baba	0	0,0	0	0,0	
	Çocuk	7	43,8	7	41,2	
	Arkadaş	1	6,3	0	0,0	
Tanı	Kolon ca	10	62,5	12	70,6	0,622
	Rectum ca	6	37,5	5	29,4	
Ek hastalık	Yok	15	93,8	14	82,4	0,601
	Var	1	6,3	3	17,6	
Sigara	Hiç içmeyen	6	37,5	10	62,5	0,221
	Bırakan	10	58,8	7	41,2	
Alkol	Hiç içmeyen	13	48,1	14	51,9	1,000
	Bırakan	3	50,0	3	50,0	
Düzenli diş fırçalama	Evet	5	35,7	9	64,3	0,208
	Hayır	11	57,9	8	42,1	
Diş hekimi kontrolü (yıl)		3 (0,4;10)		2 (0;20)		0,488

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan (minimum; maksimum), n ve % şeklinde belirtilmiştir.

Bikarbonat grubundaki bireylerin kemoterapi sonrası 15. gün kontrollerinde Tablo 4.4.1' de %27,3 grade 1, %12,1 grade 2 ve %3,0 grade 3 olarak derecelendirildiği daha önce belirtilmiştir. Oral mukozit gelişimine neden olabilecek faktörler 15. gün Tablo 9' da mukozit var ve mukozit yok şeklinde gruplanarak sıralanmıştır. İncelenen özelliklere bakıldığında mukozit gelişmeyenlerle mukozit gelişen bireyler arasında yaş, VKİ, cinsiyet, eğitim, medeni durum, çalışma durumu, aile desteği, tanı, ek hastalık, sigara kullanımı, düzenli diş fırçalama, diş hekimi kontrolüne gittiği yıl ortalaması ile aralarındaki ilişkinin birbirine benzediği görülmektedir ($p>0,05$). Mukoziti olmayan hastalarda alkol kullanıp bırakan hastaların tamamında mukozit görülmemiştir. Mukozit gelişen hastalardan alkolü hiç kullanmayan 27 hastanın %51,9' unda mukozit gelişti. Alkol kullanıp bırakma ile ilgili bikarbonat kullanan hastaların kemoterapi sonrası 15. gün mukozit var ve mukozit yok grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p=0.027$).

Tabloda belirtilmemekle birlikte alkol bırakma süresi 2 ay ve 5 ay olmak üzere 2 hasta vardı. Alkol kullanan diğer hastaların alkolü bırakma süreleri 2 yıl -20 yıl önce arasında değişmektedir. Alkolü kullanmama öyküsü ile mukozit gelişmesi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Mukoziti olmayan hastalarda 7. günde VKİ (27,29) daha yüksek olup mukoziti olan hastalarda VKİ (23,92) daha düşük saptanmıştır. Mukozit gelişiminde bikarbonat kullanan hastaların kemoterapi sonrası 7. Gün VKİ' ler açısından mukozit var ve mukozit yok grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p=0.042$) (Tablo 9).

Tablo 9. Bikarbonat grubunda 3.kontrolde sosyo-demografik değişkenlerin mukozit gelişim durumuna göre karşılaştırılması

Tanımlayıcı özellikler/Ajan		Mukozit yok (n=19)		Mukozit var (n=14)		p
Yaş		57,26±10,80		60,93±9,60		0,321
VKİ		26,41±4,65		25,09±4,96		0,444
Cinsiyet	Kadın	8	42,1	7	50,0	0,653
	Erkek	11	57,9	7	50,0	
Eğitim	İlköğretim	11	57,9	11	78,6	0,637
	Ortaöğretim	4	21,1	1	7,1	
	Lise	3	15,8	1	7,1	
	Üniversite	1	5,3	1	7,1	
Medeni durum	Evli	17	89,5	11	78,6	0,628
	Bekar	2	10,5	3	21,4	
Gelir durumu	Gelir giderleri karşılıyor	8	42,1	9	64,3	0,570
	Gelir giderlere eşit	7	36,8	3	21,4	
	Gelir giderleri karşılamıyor	4	21,1	2	14,3	
Çalışma durumu	Özel Sektör	3	15,8	2	14,3	0,516
	Kamu	3	15,8	0	0,0	
	Çalışmıyor	5	26,3	5	35,7	
	Emekli	8	42,1	7	50,0	
Aile desteği	Eş	9	47,4	7	50,0	1,000
	Kardeş	1	5,3	1	7,1	
	Anne-Baba	0	0,0	0	0,0	
	Çocuk	8	42,1	6	42,9	
	Arkadaş	1	5,3	0	0,0	
Tanı	Kolon ca	12	63,2	10	71,4	0,719
	Rectum ca	7	36,8	4	28,6	
Ek hastalık	Yok	18	94,7	11	78,6	0,288
	Var	1	5,3	3	21,4	
Sigara	Hiç içmeyen	8	50,0	8	50,0	0,393
	Bırakan	11	64,7	6	35,3	
Alkol	Hiç içmeyen	13	48,1	14	51,9	0,027
	Bırakan	6	100,0	0	0,0	
Düzenli diş fırçalama	Evet	7	50,0	7	50,0	0,450
	Hayır	12	63,2	7	36,8	
Diş hekimi kontrolü (yıl)		4(0,4;20)		1,5(0;10)		0,055

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan (minimum; maksimum), n ve % şeklinde belirtilmiştir.

İkili lojistik regresyon analizi sonucunda 2.kontrol zamanında 7. gün mukozit oluşumunu etkileyen faktörler incelendiğinde modelde sadece nötrofil ve TSH yer alırken sadece TSH değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunurken modele katılan diğer değişkenler anlamsız bulunmuştur. TSH ölçümündeki 1 birimlik artış mukozit oluşum riskini OR=2,205 kat arttırmaktadır. 3. kontrol zamanında 15. gün mukozit oluşumunu etkileyen faktörler incelendiğinde ise modelde serbest T3, trombosit ve nötrofil yer alırken sadece serbest T3 ve nötrofil istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serbest T3 ölçümündeki 1 birimlik artış mukozit oluşum riskini OR=8,016 kat arttırmakta iken nötrofil ölçümündeki 1 birimlik artış için mukozit oluşum riskini düşürmektedir (OR=0,020) (Tablo 10).

Tablo 10. Bikarbonat grubunda oral mukozit oluşumunu etkileyen faktörler

7.gün				
Değişkenler	p	OR	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır
Nötrofil	0,059	0,031	0,001	1,136
TSH	0,047	2,205	1,009	4,817
15.gün				
Serbest T3	0,048	8,016	1,021	62,958
Trombosit	0,118	17,003	0,485	595,723
Nötrofil	0,020	0,010	0,000	0,494

İleriye yönelik adımsal ikili lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

4.6. Oral Mukozit Görüntüleri

Bu bölümde DSÖ Oral Mukozit Toksikite Skalası aracılığıyla bireylerin değerlendirilen ağız görüntülerinden örneklere yer verilmiştir.





Grade 2 OM



Grade 2 OM



Grade 2 OM



Grade 2 OM



Grade 2 OM



Grade 2 OM



Grade 3 OM

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kolorektal kanser tedavisi küratif cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi olarak ya da bunların birlikte uygulanmasıyla yapılmaktadır. Verilen bu tedavilere bağlı olarak birçok sorun ortaya çıkabilmekte ve bu sorunlar tedavi sürecinde değişiklik ya da tedavide kesintilere neden olabilmektedir (Alan ve ark., 2021; Dekker ve ark., 2019). Bunlardan biri de oral mukozitlerdir (OM). KT alan bireylerde görülen OM ile ilişkili ülserler, hastaların yemek yeme durumunu olumsuz yönde etkilemekte, kanser tedavisinin tolere edilebilirliğini azaltan ağrıya neden olmakta (Sonis, 2007), gıda ve ilaçların ağızdan alınmasında sorunlara neden olmakta, (Brown & Gupta, 2020), lokal ve sistemik enfeksiyon riskini beraberinde getirmektedir (Xanthinaki ve ark., 2008; Carlotto ve ark., 2013) Tüm bu olumsuz etkiler, hastanın yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olabilmektedir. Kemoterapiye bağlı gelişen OM, ilaç uygulamasından 3-5 gün sonra gelişmeye başlar, 7-14. günlerde daha da şiddetlenir. Herhangi bir müdahale yapılmadan 5-10 gün içerisinde de bireyin bağışıklık sisteminin etkisiyle kendiliğinden iyileşebilmektedir (Al-Ansari ve ark., 2015)

Günümüzde kolorektal kanser tedavisinde kemoterapik ajan olarak kullanılan 5-FU myelosupresyona neden olduğu için ciddi hematolojik ve gastrointestinal semptomlar (Gamelin ve ark., 1999), ve el ayak sendromu gibi toksik etkilere yol açabilmektedir (Ilhan ve ark., 2021). Gastrointestinal sistemdeki bu etkilerden biri olan mukozit, kemoterapi olarak 5-FU veya irinotekan ile 5-FU kombinasyonu uygulanan hastalarda %15 oranında görülmektedir (Elting ve ark., 2003)

KT alan KRK'li bireylerde OM önleme amacıyla bikarbonatlı ağız gargarası ve Ankaferd Hemostat etkinliğinin belirlemeyi amaçlayan bu çalışmada; iki grupta bireylerin çoğunluğu erkek, 50 ve üstü yaş grubunda, ilkokul mezunu, evli, gelir gidere denk, emekli ve tedavi sürecinde eşin destek olması açısından birbirine benzemektedir (Tablo 1). Bu çalışma bulgularına benzer şekilde, literatürde KRK'nin erkeklerde görülme oranının kadınlara göre yaklaşık 2 kat fazla olduğu ve insidansının 50 yaş üzerinde arttığı bildirilmektedir. Ayrıca, aynı çalışmada 2000 yılında median yaş 72

iken 2016 yılında 66' a düştüğü (Siegel ve ark., 2017) bu çalışmada median yaşın iki grupta da 58 yaşlara indiği görülmektedir. Yaşın KRK gelişimi açısından zamanla ters orantılı olarak düşmesi obezite ve beslenme şekli gibi risk faktörlerinin günümüzde artma eğilimi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Obezite KRK gelişimi açısından %7 ile %60 oranında risk faktörü olarak gösterilmektedir (Bianchini ve ark., 2002; Ma ve ark., 2013) Bu çalışmada her iki grupta hastaların VKİ ortalaması 26 olup tüm hastalar arasında VKİ alt ve üst değeri sırasıyla 16,5-34,5 arasında değişmektedir. Keum ve ark. nın VKİ ile karsinogenezis arasındaki ilişkiye baktığı meta-analizde yetişkinlerde her 5 kilo alımının kolon kanseri riskini %6 oranında artırdığı (Keum ve ark., 2015); başka bir metaanalizde ise her 5 birimlik artışın her iki cinsiyet için kolon kanseri riski oluşturduğunu ve erkeklerde bu riskin daha anlamlı olduğu (Larsson & Wolk, 2007) ifade edilmiştir.

Bu çalışmada her iki grup için kolon ve rektum kanser oranları birbirine benzemektedir. Literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Rawla, 2019a) ve özellikle tip 2 DM ile KRK arasında ilişki olduğu (González ve ark., 2017); hipertansiyonu olan erkek hastalarda ise KRK gelişiminin %13 arttığı (Xuan ve ark., 2020) bildirilmiştir. Bu çalışmada literatüre benzer olarak bireylerin crohn hastalığı, tip 2 DM, koroner arter hastalığı ve nöropati gibi ek hastalıkları olduğu ve obesite nedeniyle tüp mide operasyonu geçirdiği görülmektedir (Tablo 2). Literatürde kolorektal kanser açısından sigara ve alkolün bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (American Institute of Cancer Research, 2018; Cho, Shin, & Park, 2015; Hecht, 2006; Pöschl ve ark., 2004; Salaspuro & Salaspuro, 2004). Sigara ve alkol kullanımı tanı tarihine kadar kullanmış ya da bir dönem kullanmış ve daha sonra bırakmış bireylerin Ankaferd Hemostat grubunda sigara %54,5 (0,10-34 yıl), alkol %18,2 (0,10-30), bikarbonat grubunda sigara %51,5 (0,10-40 yıl), alkol %18,2 (0,20-40) oranında olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Cho ve ark. 'nın çalışmasında erkeklerde daha uzun süre ve daha fazla miktarda alkol tüketiminin KRK artırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, daha önce sigara içen ve bırakan erkeklerde KRK riskinin yüksek olduğu; kadınlarda bu risk faktörleri ile KRK arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir (Cho ve ark., 2015). Poynter ve ark. sigara ve alkolün KRK riskine baktıkları çalışmada rektum kanserinin sigara tüketiminin adet, paket ve süresiyle ilişkili olduğu, haftada 12 kez den daha fazla alkol tüketenlerin ise KRK gelişimi açısından anlamlı ilişki saptandığını ifade

etmişlerdir (Poynter ve ark., 2009). Pedersen ve ark. 14,7 yıl takip ettikleri popülasyonda toplam 426 934 kişiden 411 kolon kanseri (159 proksimal kolonda ve 202 distal kolonda) ve 202 rektum kanseri geliştiğini bildirilmiştir (Pedersen et al., 2003). Turan, KRK tanısı alan 433 hastanın 123' üne ulaştığı çalışmada bireylerin %48,5 oranında alkol, %81,8 oranında sigara kullandığı görülmüştür. Tüm dünyada olduğu gibi bizim ülkemizde de sigara ve alkolün KRK açısından önemli bir risk olduğu görülmektedir (Turan, 2009). Bu çalışmada tedavi komplikasyonu olarak OM'ye bakıldığı için KRK riskleri hakkında analiz gerçekleştirilmemiştir.

Literatürde OM gelişimi için DM ve obezite gibi komorbid durumlar, lökosit sayısı, beslenme durumu, ağız hijyeni, tütün kullanımı, ECOG performans durumu olası risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (Djuric ve ark., 2006; Suresh ve ark., 2010). Bu çalışmada, yer alan her iki grupta da ECOG değerinin, sigara kullanımının, alkol kullanımının, düzenli diş fırçalama alışkanlığının ve diş hekimi kontrolüne gitme süresinin birbirine benzer olduğu görülmektedir (Tablo 3). Suresh ve ark. tarafından kemoradyoterapi alan BBK' li 218 hastayla OM' nin risk skoru belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada; ECOG puanı 3 veya daha az olan hastalarda 3. veya 4. derece mukozit gelişme olasılığı %17 iken, puanı 6 veya daha fazla olan hastalarda %76 olduğu saptanmıştır. Ayrıca, kötü ağız hijyeni ve tütün kullanımı mukozit olasılığının artmasına neden olmaktadır (Suresh ve ark., 2010). Niikura ve ark. faz III çalışmasında meme kanseri tedavisinde kullanılan Everolimusa bağlı OM'in %58 oranında geliştiği, ancak dil ve diş temizliğini içeren profesyonel oral bakım ile Grade 1 mukozitte %12'lik, Grade 2 mukozitte %20'lik azalma saptandığı görülmektedir. Niikura ve ark. everolimusun endike olduğu diğer hastalıklarda da profesyonel oral bakımının uygulanmasını önermişlerdir (Niikura ve ark., 2020). Tablo 3' de, düzenli diş fırçalamayan hastalarda Ankaferd Hemostat grubunda %60,6, bikarbonat grubunda %57,6 oranında olduğu ve iki grubun birbirleri arasındaki ilişkinin benzer olduğu görülmektedir. Çalışmaya alınan bireylerin diş fırçalama alışkanlığı olmadığı gibi, yarıdan fazlasının da diş hekimi kontrollerini düzenli yaptırmadığı görülmektedir. Ankaferd Hemostat grubunda 2 ay ile 30 yıl, bikarbonat grubunda ise 2 ay ile 20 yıl arasında diş hekimi kontrolü yaptırmayan hastalar belirlenmiştir. Saito ve ark. adjuvan kemoterapi uygulanan meme kanserli hastalarda mukozitin önlenmesinde profesyonel profilaktik ağız sağlığı bakımının kemoterapinin başlangıcından önce yapılmasının

hem oral floranın bozulmasını hem de oral mukozit insidansını önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Saito ve ark., 2014). Ağız problemlerinin kanser tedavisi başlamadan önce çözülmesi ve hastaya tedavinin potansiyel riskleri, yan etkileri ve komplikasyonları hakkında eğitim verilmesi önemlidir. Kanser tedavisinin acil olmadığı durumlarda, hastanın kemoterapi başlamadan en az dört hafta önce diş hekimine başvurarak kırık dişler, gevşek kronlar veya dolgular veya diş eti problemleri gibi sorunları çözmesi komplikasyon riskini azaltmaktadır (LLS, 2016). Kemoterapi sürecinde de düzenli olarak değiştirilen yumuşak bir diş fırçasının kullanılması, ağız sağlığını düzenli olarak değerlendirmek amacıyla güvenilirlik ve geçerliliği yapılmış ölçeklerin kullanımı, diş hekimlerinin düzenli şekilde diş tedavi ve takibini sürdürmesi önerilmektedir (Lalla ve ark., 2014). Minör invaziv işlemlerin kemoterapiden en az 2 hafta önce, majör cerrahi işlemlerin ise kemoterapi başlangıcından 4-6 hafta önce tamamlanması gereklidir (Poulopoulos ve ark., 2017). Kemoterapi alan hastaların oral hijyenlerinin önemi vurgulansa da bu çalışmada literatürden farklı olarak hastaların 4,3 yıl (min:0-max: 30 yıl) boyunca uzun aralıklarla diş hekimine başvurmadıkları görülmektedir. Bu durumun Türkiye’de sosyoekonomik faktörler nedeniyle ağız bakım alışkanlığının az olmasından, koruyucu ve tedavi edici hizmetlerden bireylerin yararlanamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Behram, Lofça, & Güray, 2011).

Her iki gruptaki bireylerin tedavi öncesi ilk gün laboratuvar bulguları olarak Hgb, HCT, PLT, lökosit, nötrofil, total protein, albümin, B12, folat, sT3, sT4 ve TSH değerlerine bakılmıştır. Kemoterapi öncesi iki gruptaki lökosit ortancaları arasındaki farkın Ankaferd Hemostat grubundaki bir hastanın kemoterapiye giriş lökosit kan değerinin 1220 olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 4). Bununla birlikte, Kemoterapi öncesi ve sonrası bikarbonat ve Ankaferd Hemostat grubunda lökosit değeri anlamlı farklılık göstermektedir. Kemoterapi öncesi ve sonrası advers olay izlemi için tam kan sayımı, biyokimyasal profil, karaciğer fonksiyon testi laboratuvar değerlendirmeleri, taramada, başlangıçta ve kemoterapi sonrası birkaç hafta rutin olarak yapılmaktadır (Niikura ve ark., 2020; Saito ve ark., 2014; Suresh ve ark., 2010). Ayrıca, kanser hastalarının kemoterapiye başlaması için mutlak nötrofil sayısının normal sınırlarda olması gerekmektedir (Saito ve ark., 2014). Hastanın bu kriteri sağladığı için tedavi almaya başladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte,

hastada OM görülmemiş ve hasta çalışmadan çıkarılmamıştır. Saito ve ark. kemoterapiden 2 hafta sonraki kan testi değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin (12,5/11,5), lökosit (5300/3500) ve albümin (4,25/4,05) değerinde kemoterapiden önceki ölçümle karşılaştırıldığında düştüğü ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Saito ve ark., 2014). Çalışmada kemoterapiye bağlı başlangıç nötrofil, lökosit ve trombosit değerlerindeki ilişkinin anlamlılığı diğer kontrollerde hastaların kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişmiştir (Tablo 7). İnsan protein düzeyini yansıtan plazma albümini, insan vücudu için önemli bir besindir. Plazma albüminin parçalanmasıyla üretilen amino asit, doku proteinlerinin sentezi, enerji temini veya diğer azotlu maddelere dönüşüm için kullanılabilir. Erken beslenme müdahalesi, şiddetli oral mukozit insidansını ve seviyesini azaltabilir (Zheng ve ark., 2021). Çalışmada albümin ve total protein değerlendirmesi bu amaçla yapılmıştır. B12 ve folat eritrosit üretimini indüklemektedir ve hemotopoez için önem arz eder. Tiroid, metabolizmanın ana düzenleyicisi olduğundan herhangi bir troid hastalığında tüm vücut fonksiyonları ağız da dahil tüm sistemler etkilenmektedir. Oral kavite hipotroidi ve hipertroiden olumsuz etkilenir. Bu etkiler periodontal sağlığın bozulması, tükürük bezinde değişim, kemik rezorpsiyonun gecikmesi, glossit, ağızdan soluma, dişte mine hipoplazisi, yanan ağız sendromu, diş erüpsiyonu, maksiller ve mandibular osteoporoz ve sjogren gibi bağ dokusu hastalıklarıdır (Chandna & Bathla, 2011). Bu çalışmada literatüre benzer olarak serbest T3 ölçümündeki 1 birimlik artış mukozit oluşum riskini OR=8,016 kat arttırmakta olduğu görülmektedir (Tablo 10).

Mukozit, daha sıklıkla keratinize olmayan mukozayı etkilemektedir. Kemoterapiye bağlı maksimum ekspresyon kemoterapiden 7-10 gün sonra ortaya çıkmakta ve ülserden eritemden ülserasyona kadar ilerleyebilmektedir. Bu dönemde yaşanan immunosupresyon ilacın infüzyonundan sonraki 2-3 haftalık bir süre boyunca iz bırakmadan yavaş yavaş azalmaktadır (Chaveli-López & Bagán-Sebastián, 2016). Bu çalışmada tedavinin 7.gününde Ankaferd Hemostat grubunda mukozit'in gelişmediği, 15. gün ise grade 1 düzeyinde %6,1 oranında mukozit ortaya çıktığı görülmektedir. Bikarbonat grubunda 7. gün %45,5 ve 15. günlerde %27,3 grade 1, 7. gün %6,1, 15. gün %12,1 oranında grade 2 ve 15. gün %3 oranında grade 3 düzeyinde mukozit gelişmiştir (Tablo 5). Rodrigues ve ark. çalışmasında 5-FU alan kanser hastalarında standart ağız bakımı ve kriyoterapi karşılaştırmalı çalışmasında salinle

ağız bakımı yapan grupta kemoterapiden 7 gün sonra %23,3 grade 1 mukozit, %3,3 grade 2 mukozit ve 14 gün sonra %13,3 oranında grade 1 mukozit gözlenmiştir (Rodrigues ve ark., 2020). Fatimah ve ark.'nın çalışmasında 5-FU bazlı kemoterapi alan kanser hastalarında oral mukozit prevalansı %60,98, oral mukozit derecesi ise %52,0 oranında grade 1 ve OM' nin ağız boşluğundaki yeri tamamen non-keratinize mukozadadır (Fatimah, Sufiawati, & Wijaya, 2016). Bu çalışmada grade 1 ve grade 2 mukozit geliştiği ancak oranların daha yüksek olduğu (grade 1: %45,5, grade 2: %6,1) saptanmıştır. Mukozit oranının Rodrigues'ın çalışma sonuçlarından yüksek, Fatimah'ın çalışma sonuçlarına benzer olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmada ve Rodrigues'ın çalışmasında sonuçlar kemoterapiden sonraki 7. günde ait olup, Fatimah'ın değerlendirme sonuçlarının kemoterapi sonrası hangi güne ait olduğu net değildir. Ameen ve ark. nin buz küpü ve sodyum bikarbonatlı gargara karşılaştırıldığı çalışmasında sodyum bikarbonat ağız gargarası almadan önce, 25 hastadan on beşi (%60) çeşitli derecelerde mukozite sahipken bikarbonatlı gargara hastalara verildikten sonra toplam beş hasta (%20) mukozit, bunlardan dördü (%16) grade 1 ve biri (% 4) grade 2 mukozit bildirdi (Ameen ve ark., 2020). Bu çalışmada bikarbonat kolundaki OM gelişiminin %51,5'tir ve bu oran Rodrigues ve Ameen' in çalışmasındakinden daha yüksektir. Bunun nedeni, Rodrigues'ın çalışmasında yalnızca 5-Fu tedavisinin kullanılmış olması, Ameen' in çalışmasında ise solid tümörlere sahip hastaların alınması ve farklı kemoterapilerin uygulanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, kemoterapi ünitesinde çalışan hemşirelerin eğitim, meslek yılı, kemoterapi ünitesindeki deneyimi, oral mukozit önleme ve bakımı konusundaki bilgi düzeyinin farklı olması da bu durumun ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmada Ankaferd Hemostat uygulanan grupta 7. gün kontrolde OM ortaya çıkmamıştır. Patiroğlu ve ark. çocukluk çağı kanserinde yaptıkları ve oral mukozit derecesinin ele alındığı çalışmada ilk tedaviye başlarken standart oral bakım (diş fırçalama, bikarbonatlı gargara, nistatin, kloroksidine) uygulamışlar ve aynı hastaların ikinci kür tedavisinde standart oral bakıma ek olarak Ankaferd Hemostat ile ağız bakımı yapmışlardır. Çalışma sonuçlarında oral mukozit derecesinin grade 4'e hiç çıkmadığı Ankaferd Hemostat'ın oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde güvenli olduğu ifade edilmiştir (Patiroğlu ve ark., 2018). MASCC 2020 kılavuzunda standart ağız bakımı

için bikarbonatlı ve salinli gargara uzman görüşü olarak yer almaktadır (Elad ve ark., 2020).

Çalışmada her iki grubun ECOG performansları arasındaki ilişki 7. ve 15. gün birbirine benzemektedir (Tablo 6). Huang ve ark. nın BBK tanısı alan hastalarda RT den sonra OM şiddetini değerlendirdikleri plasebo ve oral glutamin karşılaştırması çalışmasında ECOG performans derecesi ve gruplardaki OM şiddeti arasında ilişki benzer olarak bulunmuştur (Huang ve ark., 2019). Oh ve ark. mide kanserli hastalarda modifiye FOLFOX tedavisi faz II toksisite değerlendirmesi yaptıkları çalışmada kötü performansa (Grade 2) rağmen kemoterapinin güvenli ve uygulanabilir olduğunu belirlemişlerdir (Oh ve ark., 2007). Oh ve ark'ın çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da performans derecesinde 2 grupta da değişiklik gözlenmiş ancak OM nin doz ayarlaması ya da tedavinin ara verilmesi gibi toksisitenin ortaya çıkışı sözkonusu olmamıştır.

Antitümör tedavilerin neden olduğu mukozal tepkide, genel faktörler (cinsiyet, altta yatan sistemik hastalık ve ırk) ve dokuya özgü faktörler (epitel tipi, lokal mikrobiyal ortam ve fonksiyon) ile birlikte mukozada değişiklik yaparak hasara neden olduğu bilinmektedir (Niscola ve ark., 2007). Mukozal bariyer hasarı sitotoksik tedavi sonrası inflamatuvar komplikasyonların ortaya çıkışında çok önemli bir faktör olup enfeksiyon, inflamasyon ve ateşle karakterizedir (Velden, Herbers, Netea, & Blijlevens, 2014) Ayrıca OM risk faktörleri arasında nötrofil sayısı, böbrek hastalıkları, tiroid hastalığı gibi komorbiditeler, yaş, VKİ, sigara kullanımı, nötropeni, lenfopeni ve düşük hemoglobin seviyeleri olarak sıralanmaktadır (Satheeshkumar ve ark., 2021). Aplaziden sonra periferik kan nötrofil sayılarının geri kazanılması, nötropenin ortadan kalkması, enfeksiyon oranının düşmesi, nötrofillerin ağız boşluğuna göçü ve dolayısıyla OM'nin süresinin ve şiddetinin azalmasına katkıda bulunur (Anmar ve ark., 2019). Satheeshkumar ve ark. retrospektif çalışmalarında kemoterapi alan hastalarda mukozit gelişen ve mukozit gelişmeyen 2 grubu karşılaştırdığında pansitopeni, anemi ve sıvı-elektrolit dengesi açısından anlamlı fark saptadığını belirtmektedir (Satheeshkumar ve ark., 2021). Kazemian ve ark' nın baş boyun kanserlerinde benzidipine ve standart oral bakımın (günde 2 kez diş fırçalama ve salin/bikarbonatla ağız gargarası) oral mukozit gelişimini karşılaştırdıkları çalışmada sigara içmek grade ≥ 3 mukozitin gelişiminde anlamlı olduğunu

saptamışlardır (Kazemian, Kamian, Aghılı, Hashemi& Haddad, 2008). Bu çalışmada sigara kullanımı en az 1 ay önce gerçekleştiği ve şu anda sigara kullanmaması nedeniyle tükürkte asetaldehit salınımı azalmış olabileceği düşünülmektedir. Bikarbonat grubunda mukozit gelişimini etkileyen sosyo-demografik değişkenler kemoterapi sonrası 7. gün ve 15. günde sırasıyla VKİ ve alkol kullanımının olduğu görülmektedir (Tablo 8, Tablo 9). Bikarbonat grubunun VKİ' ne ayrı ayrı bakıldığında 16,5 ve 17,6' dır. Ancak bu hastaların 3 kontrolünde de mukozit derecesi 0' dır. Bu çalışmada VKİ' lar arasında 7. gün anlamlılık saptansa da bu anlamlılığın OM gelişimi ile ilgisi görülememiştir. Rodrigues ve ark. çalışmasında 5-FU alan kanser hastalarında standart ağız bakımı ve kriyoterapi karşılaştırmalı çalışmasında periyodik diş hekimi kontrolüne giden ve gitmeyenler, gelir durumu, medeni durum, cinsiyet gibi faktörlerle değerlendirdiğinde 2 grup arasında bir fark bulmamıştır (Rodrigues ve ark., 2020) Fatimah ve ark.' nın çalışmasında farklı olarak 5-FU bazlı kemoterapi alan kanserli hastalarda oral mukozit prevalansı %60,98 oranında olup 46-55 yaş aralığında %40, kadınlarda %56 ve VKİ düşük olanlarda %44 oranlarında daha yüksek olarak ortaya çıkmıştır (Fatimah ve ark., 2016). Bu farklılığın nedeni VKİ düşük hastaların kanser tanısıyla kilo kaybı, total protein, albümin değerlerinden beslenme problemi olmadığı ve tedavi almadan önce de VKİ' nin benzer olabileceği düşünülmektedir. Alkol alımından sonra, etanolü asetaldehite oksitleyebilen oral mukozal alkol dehidrojenazlar ve oral mikroflora tarafından oral kavitede asetaldehit olarak oluşur (Salaspuro & Salaspuro, 2004). Ancak sigarada da benzer etki olmasına rağmen sigara OM gelişiminde etki göstermemiştir. Oral kavitede diş eti ceplerinde lökosit birikimi olması (Schiött & Löe, 1970) nedeniyle de oral lökosit sayısında da azalma meydana gelerek OM geliştiği düşünülmektedir. Suresh ve ark. lokal bağışıklık belirteçleri (toplam beyaz kan hücresi sayısı, komorbid durumlar, inflamasyon belirteçleri (ESR) ve tütün kullanımı, albümin düzeylerinin yansıttığı şekilde beslenme durumu), mukozit şiddeti ve insidansı ile iyileşme kapasitesi (performans, beslenme durumu ve komorbid durumlar) arasında pozitif bir ilişki tanımlamaktadır. Kötü ağız hijyeni ve tütün kullanımı mukozit olasılığının artmasına neden olmaktadır (Suresh ve ark., 2010). Saito ve ark' nın meme kanserli hastalarda OM' ye baktıkları çalışmada kemoterapi öncesi ve kemoterapiden 2 hafta sonra kendi bakımını yapan ve profesyonel oral bakım öğretilip değerlendirilen grup arasında anlamlı fark vardır

(Kumar ve ark., 2018). Bu çalışmada ağız hijyeni açısından iki grup için de standardize diş fırçalama ve eğitimi gerçekleştirildi. Kullanılan diş macunu ve diş fırçasını da aynı ürün olarak seçmemize rağmen bikarbonat ve Ankaferd Hemostat grubunda OM açısından farklılık gözlemlendi. Literatürdeki dişleri ve diş etlerini günde en az iki kez fırçalama, yüksek florürlü diş macunu kullanma ve yumuşak kıllı diş fırçası (Kumar ve ark., 2018; C. Silva, Ting, Sundaresan, & Gelsomina, 2019) önerisine bütün hastaların dikkat ettiği hem sözel hem ellerindeki kontrol çizelgesine bakarak belirlendi.

Çalışmada bikarbonat grubunda OM nin daha detaylı analizi olarak yapılan ikili lojistik regresyon sonucunda 2.kontrol zamanında 7. gün mukozit oluşumunu etkileyen faktörler incelendiğinde modelde sadece nötrofil ve TSH ve TSH ölçümündeki 1 birimlik artış mukozit oluşum riskini $OR=2,205$ kat arttırmaktadır (Tablo 10). Tiroid Hormonları normal büyüme gelişme için gerekli olan metabolik süreçleri düzenler ve yetişkinlerde metabolizmayı düzenler. Özellikle lipid metabolizmasının ve metabolik hızın düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu rolü lipolizi uyarıp yağ asitlerini enerjiye dönüşümünü artırarak kilo alımı ve yağ dengesini düzenlemektedir. Ayrıca TSH tiroid bezinin T3 ve T4 salgılamasını aktive etmektedir. TSH' ın kilo alımı ve enerji dengesinin düzeninde de önemli rolü vardır (Mullur, Liu, & Brent, 2014). Malignite ve kullanılan kemoterapiye bağlı tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir (Mortezaee ve ark., 2019; Nome, Småstuen, Fosså, Kiserud, Åsvold, & Bjero, T, 2021; Schmidberger, Rave-Fränk, Kim, Hille, Pradier, & Hess, 2003). Loo ve arkadaşlarının meme kanserli bireylerde yaptığı posttaravmatik stres bozukluğu (PTSB) çalışmasında kemoterapi ve cerrahi uygulanan bireylerin PTSB' yi uzun süreli yaşadığı ve serum T3 ve T4 seviyelerinin yüksek olduğu görüldü. Hastalar, kontrol grubundaki sağlıklı bireylere kıyasla mukozitte daha şiddetli ağrı ve daha uzun süreli oral ülser yaşadı (Loo ve ark., 2013). Bu çalışmada da TSH miktarının artışı yağ metabolizmasını etkileyerek kilo kaybı, beslenme bozukluğunu etkilediği ve mukozite öncü olduğunu düşündürmektedir. 15. gün mukozit oluşumunu etkileyen faktörler incelendiğinde ise modelde serbest T3, trombosit ve nötrofil yer alırken sadece serbest T3 ve nötrofil istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serbest T3 ölçümündeki 1 birimlik artış mukozit oluşum riskini $OR=8,016$ kat arttırmakta iken nötrofil ölçümündeki 1 birimlik

artış için mukozit oluşum riskini düşürmektedir. Bu da literatüre benzer olarak bize troid fonksiyon bozukluğunun oral kavite değişikliklerine (Chandna & Bathla, 2011), nötropenin de oral mukozal hasara neden olmasıyla (Velden ve ark., 2014) OM nin gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Schmidberger ve ark. radyoterapi, kemoradyasyon ve sağlıklı gönüllüde OM gelişiminin oral nötrofil sayısı arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada radyaterapiden sonra oral nötrofil düşüklüğü sırasında OM gelişimi olduğu ancak farklı olarak çalkalama suyundaki oral nötrofildeki düşmenin radyasyona bağlı mukozit ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Schmidberger et al., 2003). Cabrera-Jaime ve ark' nın grade II-III mukozit gelişen kanser hastalarında mukozit tedavisi için randomize kontrollü üç grup karşılaştırmasında bikarbonat-bikarbonat kolunda 5 gün, kloroksidin-bikarbonat kolunda 7 gün ve Plantago majör (sinir otu)-bikarbonat kolunda 7 günde mukozit iyileşmesi gözlenmesine rağmen aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışma sırasında hiçbir hastada nötropeni gelişmediği de bildirilmektedir (Cabrera-Jaimea ve ark., 2018). Bu çalışmada OM gelişimini engellemek amaçlandığı için 2 hafta gözlenmiş benzer olarak hastalarda nötropeni gelişimi olup bikarbonat kolundaki 7. gün ve 15. gün kontrolünde gelişen mukozitler ancak Ankaferd Hemostat koluyla arasında anlamlı bir ilişki oluşturmuştur. Bu da bize Ankaferd Hemostat'ın OM için önlemede etkin bir ajan olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda Ankaferd Hemostat kullanan grupta mukozit gelişimindeki azalmanın bikarbonat grubu çalışmalarına kıyasla daha az olduğu görüldü. Yapılan ileri istatistik sonucunda Ankaferd Hemostat mukozit oluşumunu %93,9 azalttığı saptandı. Mukozit şiddeti ise grade 1' le sınırlı kaldı. Bu çalışma bize temel ağız bakımı olarak diş fırçalama ve bikarbonatlı ağız gargaranın önemini de gösterdi (McGuire ve ark., 2013). Diş fırçalama tekniğinde modifiye stealman yönteminin kullanılması, diş etlerine masaj yapılmasını sağlandı ve dişlerde plak oluşumu engellendi (Djuric ve ark., 2006). Böylece bikarbonat kolunda hastaların %57,6 sınıfta mukozit gelişmezken en fazla grade 3' e giden tek hasta oldu. Yapılan birçok çalışmada grade 4 mukozit varlığı belirtilirken (Elting ve ark., 2003; Sattari ve ark., 2019) bizim çalışmamızda grade 4 mukozit gelişmemesi diş fırçalamanın da önemini gösterdi. Sağlık bakım ekibi üyelerinin, özellikle hastanın bakımında önemli rol oynayan hemşirenin kanser tedavisine devam eden hastalarda semptomları

zamanında ve sistematik olarak değerlendirmeleri, uygun girişimleri planlayıp uygulamaları hastaların kaliteli bir yaşam sürdürebilmelerine imkân sağlar. Kolorektal kanser kemoterapisinde 5-Fu kemoterapisine bağlı hemşirelik rollerinden daha çok eğitim rölü kullanılmaktadır. Kemoterapiye bağlı gelişen mukozitin yönetiminde hastalara önerilebilecek yaklaşımları bilmenin hastaların mukozitin şiddetine bağlı olarak gelişebilecek sorunların önlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada Ankaferd Hemostat mukoziti önlemede etkili bulundu. Ancak bu etkinin kesinleştirilebilmesi ve mukozit geliştikten sonra da kullanılabilirliği için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu araştırmada elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdakiler önerilmektedir:

- Oral mukozit gelişimini önlemede FOLFOX tedavisi uygulanan kolorektal kanser tanılı hastalarda Ankaferd Hemostat'ın kullanılması,
- Mukozit oranlarının azaltılması amacıyla FOLFOX tedavisi uygulanan kolorektal kanser tanılı hastalara modifiye steelman tekniği ile diş fırçalamanın öğretilmesi,
- Ankaferd Hemostat'ın oral mukoziteri önlemedeki etkililiğini değerlendirmeye ilişkin daha fazla sayıda çalışma yapılması ve çalışmanın daha büyük örnekleme de tekrarlanması,
- Gelecekte yapılacak çalışmalarda, tüm OM riski olan hastalarda önleyici ve OM gelişen hastalarda tedavi edici etkisinin değerlendirilmesi,
- Çalışma tekrar edildiğinde dışlama kriterleri arasına otoimmün hastalığının olmamasının eklenmesi,
- Kemoterapi tedavisine başlamadan önce hastalara ağız bakım protokolünün anlatılması, her hafta hastanın ağız içinin güvenilirliği-geçerliliği kanıtlanmış değerlendirme formları ile değerlendirilmesi,
- Kanıta dayalı ağız bakım protokollerinin kullanımının kliniklerde yaygınlaştırması önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-rahman, O. (2019). Impact of age on toxicity and efficacy of 5-FU-based combination chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer ; a pooled analysis of five randomized trials. *International Journal of Colorectal Disease*, 34, 1741–1747.
- American Cancer Society (ACS,2020a). Colorectal cancer causes, risk factors, and prevention. colorectal cancer causes, risk factors, and prevention. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors>. Erişim tarihi: 17/01/2022.
- American Cancer Society (ACS, 2020b). Colorectal cancer facts and figures 2020-2022. In *American cancer society*, 66 (11), 11-41 <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts>. Erişim tarihi: 17/01/2022.
- Aghili, M., Ghalehtaki, R., Rayzan, E., Farzin, M., Mojahed, M. M., Izadi, S., & Kazemian, A. (2021). The efficacy of celecoxib during chemoradiation in locally advanced head and neck carcinoma; a phase 2 randomized placebo control clinical trial. *International Journal of Cancer Management*, 14(5), 2–10. <https://doi.org/10.5812/ijcm.103653>
- Al-Ansari, S., Zecha, J. A. Em., Barasch, A., Lange, J. de, Rozema, F. R., & Raber-Durlacher, J. E. (2015). Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr Oral Health Rep*, 2, 202–221.
- Alan Selçuk, N., Demirci, E., & Kabasakal, L. (2021). PET/CT in treatment response evaluation of colorectal cancer. *Nuclear Medicine Seminars*, 7(2), 241–245. <https://doi.org/10.4274/nts.galenos.2021.0023>
- Ateşman, E. (1997). Türkçede okunabilirliğin ölçülmesi. *Dil Dergisi*, 58, 71-74.
- Cavalcanti A.L., Macêdo, D. J., Dantas, F. S. B., Menezes, K. dos S., Silva, D. F. B., Junior, W. A. de M., & Cavalcanti, A. F. C. (2018). Evaluation of oral mucositis occurrence in oncologicpatients under antineoplastic therapy submitted tothe low-level laser coadjuvant therapy. *J. Clin. Med.*, 7(90), 1–7. <https://doi.org/doi:10.3390/jcm7050090www.mdpi.com/journal/jcm>
- Alfredo C. (2008). Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Resear*, 2(4), 42–46.
- Alkhouli, M., Laflouf, M., & Alhaddad, M. (2021). Efficacy of aloe-vera use for prevention ofchemotherapy-induced oral mucositis inchildren with acute lymphoblastic leukemia: arandomized controlled clinical trial. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 44(1), 49–62.
- Allison, R. R., Ambrad, A. A., Arshoun, Y., Carmel, R. J., Ciuba, D. F., Feldman, E., Finkelstein, S. E., Gandhavadi, R., Heron, D. E., Lane, S. C., Longo, J. M..., Sonis, S. T. (2014). Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (mugard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. *Cancer*, 120(9), 1433–1440. <https://doi.org/10.1002/cncr.285>
- Ameen, I. H. B., Alzubaidee, A. F., & Majid, S. (2020). Comparative evaluation of the

- efficacy of ice cubes versus sodium bicarbonate mouthwash both as prophylactic measure and as treatment of oral mucositis induced by systemic anticancer therapies. *Tabari Biomedical Student Research Journal*, 1(4), 13–17. <https://doi.org/10.18502/tbsrj.v1i4.2244>
- American Institute of Cancer Research. (2018). Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. In continuous update project. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report>. Erişim tarihi: 30.09.2021
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/ca>
- Amin, M., Edge, S., Greene, F., Byrd, D. R., Brookland, R.K. Washington, M.K. Gershenwald, J. E., & Compton, C. . (2017). AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). In J. E. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, C. M. Compton, C.C..., Meyer (Eds.), *AJCC Cancer Staging Manual* (Springer I).1-80.
- Anderson, A. S., Caswell, S., Macleod, M., Craigie, A. M., Stead, M., Steele, R. J. C., & Team, T. B. (2015). Awareness of lifestyle and colorectal cancer risk: findings from the BEWEL Study. *BioMed Research International*,1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/871613>
- Anmar, A.-T., Al-Shohani, A. D., Albasry, Z., & Altaee, A. (2019). Current topical trends and novel therapeutic approaches and delivery systems for oral mucositis management. *J Pharm Bioall Sci*, 12, 94–101. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS>
- Araújo, S. N. M., Luz, M. H. B. A., da Silva, G. R. F., Andrade, E. M. L. R., Nunes, L. C. C., & Moura, R. O. (2015). Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 23(2), 267–274. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0090.2551>
- Aslam, M. S., Naveed, S., Ahmed, A., Abbas, Z., Gull, I., & Athar, M. A. (2014). Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*, 5(8), 817–822. <https://doi.org/10.4236/jct.2014.58089>
- Atafarm, L. (2022, 3 Mart). Leucovorin Atafarm {100 Mg Flacon 10 Ml Flacon}. <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/leucovorin-atafarm-100-mg-flacon-10-ml-flacon.e>
- Atay, M. H., Aslan, N. A., Aktimur, S., Buyukkaya, P., & Kelkitli, E. (2015). safety and efficacy of Ankaferd Hemostat (abs) in the chemotherapy-induced oral mucositis. *UHOD*, 25, 166–171. <https://doi.org/10.4999/uhod.15811>
- Ateş, A. (2010). Eğitsel yazılım değerlendirme ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *IETC*, 1-10.<http://www.ajindex.com/dosyalar/makale/acarindex>.
- Avcı, S., & Sari, H. (2019). Effect of an evidence-based nursing intervention on the diagnosis of oral mucositis in the pediatric stem cell transplant unit. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(3), 292–299. <https://doi.org/10.4103>
- Bakr, İ. S., Zaki, A. M., El-Müslüman, R. M., & Elsaka, R. O. (2021). Vitamin d oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *Oral Dis*, 27(5), 1197–1204. <https://doi.org/DOI: 10.1111/odi.13650>
- Baran, B., Mert Ozupek, N., Yerli Tetik, N., Acar, E., Bekcioglu, O., & Baskin, Y. (2018). Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused

- review of literature. *Gastroenterology Res*, 11(4), 264–273.
- Basile, D., Di Nardo, P., Corvaja, C., Garattini, S. K., Pelizzari, G., Lisanti, C., Bortot, L., Da Ros, L., Bartoletti, M., Borghi, M., Gerratana, L., Lombardi, D., & Puglisi, F. (2019). Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers*, 11(6), 1–22. <https://doi.org/10.3390/cancers11060857>
- Baskar, R., Dai, J., Wenlong, N., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2014). Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 1, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00024>
- Battle, M., Morgades, M., Vives, S., Ferrà, C., Oriol, A., Xicoy, J.-M. S. B., Moreno, M., Magallón, L., & Ribera, J.-M. (2014). Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *European Journal of Haematology*, 93, 487–491.
- Behram, Ö., Lofça, G., & Güray, B. (2011). Diş Hastalıkları ve tedavisi anabilim dalı ilk muayene kliniğine başvuran hastalarda DMFT indeksi ile tükürük özellikleri arasındaki ilişki. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 45(2), 29–36.
- Bell, A., & Kasi, A. (2021). Oral mucositis pathophysiology. In *NCBI Bookshelf. A Service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health* (pp:1–7). StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56584>.
- Bianchini, F., Kaaks, R., & Vainio, H. (2002). *Review overweight , obesity , and cancer risk*. The LANCET, Oncology, 3, 565–574.
- Boran, R., Baygar, T., Saraç, N., & Uğur, A. (2018). Ankaferd Blood Stopper with antibiofilm potential successfully inhibits the extracellular matrix degradation enzymes and promotes wound healing of 3t3 fibroblasts in vitro. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48(3), 627–634. <https://doi.org/10.3906/sag-1712>
- Brown, T. J., & Gupta, A. (2020). Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *Journal of Oncology Practice*, 16(3), 103–109.
- Buduhan, V., Cashman, R., Cooper, E., Levy, K., & Syme, A. (2019). Symptom management guidelines: oral mucositis. *BC Cancer*, 1–11.
- Cabrera-Jaimea, S., Martínezc, C., Ferro-García, T., Giner-Boyag, P., Icart-Isernb, T., Estrada-Masllorensb, J. M., & Fernández-Ortega, P. (2018). Efficacy of Plantago major, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: a feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. *European Journal of Oncology Nursing*, 32, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.11.006>
- Cai, Q., Huang, H., Sun, X., Xia, Z., Li, Y., Lin, X., & Guo, Y. (2008). Efficacy and Safety of Transdermal Fentanyl for Treatment of Oral Mucositis Pain Caused by Chemotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(18), 3137–3144. <https://doi.org/10.1517/14656560802504508>
- Çakmak, S., & Nural, N. (2020). Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda oral mukozit: bir gözden geçirme. *DEUHFED*, 13(3), 185–194.
- Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)* (2017), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. Erişim linki: <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment>.
- Carlotto, A., Hogsett, V. L., Maiorini, E. M., Razulis, J. G., & Sonis, S. T. (2013). The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: Review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and

- fatigue. *Pharmacoeconomics*, 31(9), 753–766. <https://doi.org/10.1007/s40273-013-0081-2>
- Cassidy, J., & Misset, J.-L. (2002). Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. *Seminars in Oncology*, 29,(15), 11–20. <https://doi.org/10.1053/>
- Castaño-Milla, C., Chaparro, M., & Gisbert, J. P. (2014). Systematic review with meta-Analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39(7), 645–659. <https://doi.org/10.1111/apt>.
- Çeltek, N. Y., & Okan, İ. (2016). Palyatif Bakımda Hasta Değerlendirmesi ve Skalalar. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 8(3), 1–10.
- Chaitanya, B., Pai, K., Yathiraj, P., Fernandes, D., & Chhapparwal, Y. (2017). Rebamipide Gargle Preventive Management of Chemo-Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Oral Oncology*, 72, 179-182. <https://doi.org/10.1016>
- Chaitanya, N. C., Shuguftha, K., Suvarna, C., Bhopal, T., Mekala, S., Ponnuru, H., Madathanapalle, R., Patel, M., Abhyankar, S., Reddy, C., & Deveneni, P. (2019). Meta-analysis On The Efficacy of Zinc in Oral Mucositis During Cancer Chemo and/or Radiotherapy-an Evidence-Based Approach. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 65(2), 184–191. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.184>
- Chandna, S., & Bathla, M. (2011). Oral manifestations of thyroid disorders and its management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(12), 113–116.
- Chandrashekar J., Naveen V., Joseph, J., & Vineetha, K. (2020). Comparison of modified Bass, Fones and normal tooth brushing technique for the efficacy of plaque control in young adults- A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.*, 12(2), e123-129.
- Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J. (2016). Treatment of Oral Mucositis Due to Chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), e201–e209. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>
- Chen, C. H., Lin, C. L., & Kao, C. H. (2020). The effect of cholecystectomy on the risk of colorectal cancer in patients with gallbladder stones. *Cancers*, 12(3), 1-15. <https://doi.org/10.3390/cancers12030550>
- Chen, J., Dai, J., Kang, Z., Yang, T., Zhao, Q., Zheng, J., Zhang, X., Zhang, J., ..., Yang, T. (2020). A combinatorial strategy for overcoming primary and acquired resistance of MEK inhibition in colorectal cancer. *Experimental Cell Research*, 393,(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr>.
- Cheeseman, S.L., Joel, S.P., Chester, J.D., Wilson, G., Dent, J.T., & Richards, F.J., (2002). A ‘modified de Gramont’ regimen of fluorouracil, alone and withoxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 87(4), 393–394.
- Cho, S., Shin, A., & Park, S. K. (2015). Alcohol drinking , cigarette smoking and risk of colorectal cancer in the Korean multi-center cancer cohort. *Journal of Cancer Prevention*, 20(2), 147–152.
- Clinton, S. K., Giovannucci, E. L., & Hursting, S. D. (2020). The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *Journal of Nutrition*, 150(4), 663–671. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>
- Colin, B., Cho, M., Eastwood, S., Horton, R., Moher, D., Stroup D.F. (1996). Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials. *Jama*, 276(8), 637–639. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540080059030>

- Courtois, E., Guy, W. B. J., Louati, S., Bensadoun, R., & Magné, C. R. N. (2021). Mechanisms of PhotoBioModulation (PBM) Focused on Oral Mucositis Prevention and Treatment: A Scoping Review. *BMC Oral Health* (2021) 21:220, 21(220), 1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12903-021-01574-4>
- Crona, D. J., Keisler, M. D., & Walko, C. M. (2013). Regorafenib: A Novel Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor for Colorectal Cancer and Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(12), 1685–1696. <https://doi.org/10.1177/1060028013509792>
- Cunha, C., Eduardo, F., Zezell, D., Bezinelli, L., Shitara, P., & Correa, L. (2012). Effect of Irradiation with Red and Infrared Laser in The Treatment of Oral Mucositis. A Pilot Study with Patients Undergoing Chemotherapy with 5-FU. *Lasers Med Sci*, 27, 1233–1240. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1089-0>
- da Silva Ferreira, A. R., Wardill, H. R., Tissing, W. J. E., & Harmsen, H. J. M. (2020). Pitfalls and novel experimental approaches to optimize microbial interventions for chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 14(2), 127–134. <https://doi.org/10.1097/SPC>
- Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *The Lancet*, 394(10207), 1467–1480. <https://doi.org/10.1016>
- Deshayes, F., & Nahmias, C. (2005). Angiotensin receptors: A new role in cancer? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16(7), 293–299. <https://doi.org/10.1016>
- Djuric, M., Hillier-Kolarov, V., Belic, A., & Jankovic, L. (2006). Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Supportive Care in Cancer*, 14(2), 137–146. <https://doi.org/10>
- Doğan, M. D., Can, G., & Meral, R. (2017). Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(12), 971–979. <https://doi.org/10.1089>
- Dong, C., Ding, Y., Weng, S., Li, G., Huang, Y., Hu, H., Zhang, Z., Zhang, S., & Yuan, Y. (2021). Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020. *Chinese Journal of Cancer Research*, 33(3), 302–307. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.03.02>
- Ducreux, M., Chamseddine, A., Puing, L., Smolenschi C., Hollebecque A., Dartigues P., Samallin E, Boige V., Malka, D., & Gelli, M. (2019). Molecular Targeted Therapy of BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Ther Adv Med Onco*, 11(1), 1-15. <https://doi.org/doi.org/10.1177/175>
- Elad, S. (2019). The MASCC / ISOO Mucositis Guidelines 2019 Update : introduction to the first set of articles. *Supportive Care in Cancer*. 27:3929–3931.<https://doi.org/10.1007/s00520-019-04895-x>
- Elad, S., Karis Kin Fong, C. R. V. L., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Deborah P. Saunders, Y. Z., & Anura Ariyawardana. (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 1, 4423–4431. <https://doi.org/10.1002>
- Elting, L. S., Cooksley, C., Chambers, M., Cantor, S. B., Manzullo, E., & Rubenstein, E. B. (2003). The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 98(7), 1531–1539.
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and CellularMechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127,

514–525.

- Epstein, J. B., Epstein, J. D., Epstein, M. S., Oien, H., & Truelove, E. L. (2006). Oral doxepin rinse: the analgesic effect and duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy. *Anesthesia and Analgesia*, *103*(2), 465–470. <https://doi.org/10.1213/01>
- Epstein, J. B., Silverman, S., Paggiarino, D. A., Crockett, S., Schubert, M. M., Senzer, N. N., Lockhart, P. B., Gallagher, M. J., Leveque, F. G. (2001). Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*, *92*(4), 875–885. <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
- Erçetin, S., Haznedaroglu, I. C., Kurt, M., Onal, I. K., Aktas, A., Özlem, K., Hakan, G., Oktay, Ö., Fırat H., (2010). Safety and efficacy of Ankaferd blood stopper in dental surgery international journal of hematology and oncology safety and efficacy of Ankaferd Blood Stopper in dental surgery. *UHOD*, *20*(1), 1–5.
- Erkose Genc, G., Sahinkaya, O., Demir, C., Kisa, O., & Satana, D. (2019). In Vitro antifungal activity of a medicinal plant extract mixture against candida species isolated from patients with oral stomatitis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *21*(4), 1–7. <https://doi.org/10.5812/ircmj.87251>
- Fatimah, S., Sufiawati, I., & Wijaya, I. (2016). Characteristic patients with oral mucositis receiving 5-fu chemotherapy at Hasan Sadikin Hospital Bandung. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, *28*(3), 205–209. <https://doi.org/10.24198>
- Finlay A., Macrae R.M.G., Seres D. (2021). Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>.
- Fisgin, N., Cayci, Y., Coban, Y., Ozatli, D., Tanyel, E., Durupinar, B., & Tulek, N. (2009). Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *Fitoterapia*, *48–50*, 80, 48–50.
- Fırat, H. C., & Haznedaroğlu, İ. C. (2017). (Ankaferdin Doğuşu) Kanıt ve gelenek. İmmun Gıda İlaç Kozmetik Sanayi Tic. Ltd.(pp: 40-150).
- Fujita, K., Kubota, Y., Ishida, H., & Sasaki, Y. (2015). Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, *21*(43), 12234–12248.
- Funahara, R., Soutome, S., Funahara, M., Tsuda, S., Hasegawa, T., Umeda, M., & Akashi, M. (2022). Effects of a miconazole oral patch on preventing development of oral candidiasis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: results of a preliminary study quantifying the prevalence of candida albicans in saliva. *Supportive Care in Cancer*, *30*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007>
- Gamelin, B. E., Gue, V., Delva, R., Lortholary, A., Genevieve, F., Larra, F., Ifrah, N., & Robert, J. (1999). Correlation Between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-fu) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *Journal of Clinical Oncology*, *17*(4), 1105–1110.
- García-Foncillas, J., Sunakawa, Y., Aderka, D., Wainberg, Z., Ronga, P., Witzler, P., & Stintzing, S. (2019). Distinguishing features of cetuximab and panitumumab in colorectal cancer and other solid tumors. *Front. Oncol.*, *9*(849), 1–16. <https://doi.org/doi.org/10.3389/fonc.2019.00849>
- Goker, H., Haznedaroglu, I., Erçetin, S., Kırazlı, S., Akman, U., Ozturk, Y., & Fırat,

- H. (2008). Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *The Journal of International Medical Research*, 36, 163–170.
- Golshani, G., & Zhang, Y. (2020). Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Ther Adv Gastroenterol*, 13, 1–11. <https://doi.org/DOI: 10.1177>
- Gomes, V.T.S., Gomes, R.N.S, Gomes M.S., W. M., Lago, E. C., & Nicolau, R. A. (2018). *Effects of matricaria recutita(L.) in the treatment of oral mucositis*. Hindawi The Scientific World Journal, 2018,1-18.
- González, N., Prieto, I., Puerto-nevado, L., Portal-, S., Aguilera, O., Gomez-guerrero, C., Mas, S., Antonio, J., Ruiz-ortega, M., Sanz, A. B., & Sanchez-niño, M. D. (2017). 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer : epidemiology , potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget*, 8(11), 18456–18485.
- Gökdoğan, F., Ozcan, A., Kır, E., Yıldırım, Y., Akbal, S. & Cerit, B. (2003). Eğitim kitapçıkları okunabilir mi? 2. Uluslararası 9. Ulusal Hemsirelik Kongresi Kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Mudurlugu, 545–549.
- Gülşen, M. R., Uzunay, N. S., Fermanli, O., Çoban, Z. D., Öztürk, D., Hamidi, M., Avcu, F., & Güran, Ş. (2015). Anti-angiogenic role of Ankaferd on chick chorioallantoic membrane model. *Gulhane Medical Journal*, 57(3), 274–279. <https://doi.org/10.5455/gulhane.152235>
- Gurnani, B., Kaur, K., Mishra, K., & Venkatesh, R. (2020). A simple solution to prevent microscope eyepiece fogging and spectacle fogging in COVID-19 era. *Indian Journal of Ophthalmology*, July, 1717–1713. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1500_20
- Hanna, R., Dalvi, S., Amaroli, S. B. A., Sălăgean, T., Pop, I. D., Todea, D., & Bordea, I. R. (2020). Photobiomodulation therapy in oral mucositis and potentially malignant oral lesions: a therapy towards the future. *Ancers*, 12, 1949. <https://doi.org/oi:10.3390/cancers12071949>
- Hashemi, A., Bahrololoumi, Z., Khaksar, Y., Saffarzadeh, N., Neamatzade, H., & Foroughi, E. (2015). Mouth-rinses for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in children: a systematic review. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 5(2), 106–112.
- Hecht, S. S. (2006). Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 391(6), 603–613.
- Hong, C. H., Gueiros, L.A., Fulton, J.S., Cheng, K. K. F., Kandwal, A., Galiti, D., Fall-Dickson, J. M., Johansen J..., Elad, S. (2019). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27, 3949–3967. <https://doi.org/10.1007>
- Hong, D. S., Morris, V. K., Osta, B. El, Sorokin, A. V., Janku, F., Fu, S., Overman, M. J., Piha-Paul, S..., Kopetz, S. (2016). Phase IB study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer with BRAF V600E mutation. *Cancer Discov*, 6(12), 1352–1365. <https://doi.org/10.1158/2159-829>
- Huang, C., Huang, M., Fang, P., Chen, F., Wang, Y., Chen, C., Yuan, S., Huang, C., Luo, K., Chuang, H., YY, W., & HH, L. (2019). Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*, 109, 606–614.

- Huang, W.-H., Liu, S.-H., Huang, G.-C., Su, C.-W., Lee, W.-J., Chen, F. Y.-S., & Chen, Y.-J. (2020). Preliminary study of therapeutic effect of parecoxib on severe radiation mucositis and dermatitis. *Therapeutic Radiology and Oncology*, *4*, 25–25. <https://doi.org/10.21037/tro-20-46>
- Ilhan, Y., Sezgin Goksu, S., Tatlı, A. M., Karakaya, G., Alemdar, M. S., Yalçın Musrı, F., & Coşkun, H. S. (2021). Does location of the tumor affect prognosis, survival, and relapse in patients with stage 3 colorectal cancers? *Akdeniz Medical Journal*, *7*(1), 71–76. <https://doi.org/10.17954>
- Innocenti, M., Moscatelli, G., & Lopez, S. (2002). Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions. *Journal of Pain and Symptom Management*, *24*(5), 456–457.
- Jahangard-Rafsanjani Z, K. G., Hadjibabaie, M., AR Shamshiri, Alimoghadam, K., Mojtahedzadeh, A. S. M., Ostadali-Dehaghi, M., & Ghavamzadeh, A. (2013). The Efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT: A randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*, *48*, 832–836.
- Jayachandran, S., & Balaji, N. (2012). Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian Journal of Palliative Care*, *18*(3), 190–195. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.105689>
- Jebbl, S.A., Osbornm, R.J., Maughan, T.S., PM, Mohideen N., Mack P., Mort D., Shelly M.D., & Elia M. (1994). 5-Fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br.J.Cancer*, *70*, 732–735.
- Jensen, S., Pedersen, A., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C., Davies, A., Dutilh, J., Fulton, J. S., Jankovic, L..., Brennan, M. (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer*, *18*, 1039–1060. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>
- Jess, T., Rungoe, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2012). Risk of Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *10*(6), 639–645. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.010>
- Kanagalingam, J., Feliciano, R., Hah, J. H., Labib, H., Le, T. A., & Lin, J. C. (2015). Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. *International Journal of Clinical Practice*, *69*(11), 1247–1256. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12707>
- Kashiwa, M., & Matsushita, R. (2020). Comparative cost-effectiveness of aflibercept and ramucirumab in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the second-line treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clinical Therapeutics*, *42*(7), 1361–1375. <https://doi.org/10.1016>
- Katraci, N., Ovayolu, N., Ovayolu, O., & Sevinc, A. (2012). Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, *16*(4), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2011.07.008>
- Kawano, Y., Imamura, A., Nakamura, T., Akaishi, M., Satoh, M., & Hanawa, T. (2016). Development and characterization of oral spray for stomatitis containing

- irsogladine maleate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(12), 1659–1665. <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00217>
- Kazemian, A., Kamian, S., Aghili, M., Hashemi F.A., & Haddad P. (2008). Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *European Journal of Cancer Care*, 18, 174–178.
- Keum, N., Greenwood, D.C., Lee, D.H., Kim L.R., Aune D., Ju W., Hu F.H., & Giovannucci E.L. (2015). Adult weight gain and adiposity-related cancers: A dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(2), 1–14.
- Kim, J. W., Jeon, Y. J., Jang, M. J., Kim, J. O., Chong, S. Y., Ko, K. H., Hwang, S. G., Oh, D., Oh, J., & Kim, N. K. (2015). Association between folate metabolism-related polymorphisms and colorectal cancer risk. *Molecular and Clinical Oncology*, 3(3), 639–648. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.520>
- Koh Miura, Kinouchi, M., Ishida, K., Fujibuchi, W., Naitoh, T., Ogawa, H., Ando, T., Yazaki, N..., Miura, I. S. (2010). 5-FU metabolism in cancer and orally-administrable 5-FU Drugs. *Cancers*, 2, 1717–1730. <https://doi.org/doi:10.3390/cancers2031717>
- Kudaravalli, P., & S Johnson. (2021, 3 Eylül). Sucralfate. In *SUNY Upstate Medical University* (pp. 4–7). StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Kumar, N., Burke, M., Brooke, A., Chan, F., Ali, S., Doughty, J., Cho, H., Barclay, S., McCaul, L., Rodriguez, J., Bower, E., Tanna, N., Bailey, E., Johnson, A., & Monteiro, J. (2018). The oral management of oncology patients requiring radiotherapy, chemotherapy and / or bone marrow transplantation. clinical guideline. *Faculty Dental Journal*, 1-85. <https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/fds/publication>
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D.E. (2008). Management of oral mucositis in patient with cancer. *Dent Clin North Am.*, 52(1), 1–17.
- Lalla, Rajesh V., Gordon, G. B., Schubert, M., Silverman, S., Hutten, M., Sonis, S. T., LeVeque, F., & Peterson, D. E. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 20(8), 1797–1804.
- Lalla, Rajesh V, Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., Mcguire, D. B., Migliorati, C..., Van M.D. (2014). *MASCC = ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy*. 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Obesity and colon and rectal cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3), 556–565. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.556>
- Lin, Y. L., Liu, K. L., & Lin, B. R. (2020). Trifluridine/Tipiracil In combination with local therapy may be a favorable option for refractory metastatic colorectal cancer patients: a case report. *Medicine*, 99(43), e22780.
- Leukemia and Lymphoma Society (LLS) (2016). Dental and oral complications of cancer treatment facts. *Leukemia and Lymphoma Society*, 29, 1–3. <https://www.lls.org/treatment/managing>
- Loo, W. T. Y., Liu, Q., Yip, M. C. W., Wang, M., Chow, L. W. C., Cheung, M. N. B., Yip, A. Y. S., & Ng, E. L. Y. (2013). Status of oral ulcerative mucositis and biomarkers to monitor posttraumatic stress disorder effects in breast cancer

- patients. In *International Journal of Biological Markers*, 28(2), 168–173. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000025>
- Lutgens, M. W. M. D., van Oijen, M. G. H., van der Heijden, G. J. M. G., Vleggaar, F. P., Siersema, P. D., & Oldenburg, B. (2013). Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(4), 789–799. <https://doi.org/10.1097>
- Ma, Y., Yang, W., Song, M., Smith-Warner, S. A., Yang, J., Li, Y., Ma, W., Hu, Y., Ogino, S., Hu, F. B., Wen, D., Chan, A. T., Giovannucci, E. L., & Zhang, X. (2018). Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *British Journal of Cancer*, 119(11), 1436–1442. <https://doi.org/10.1038>
- Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y., & Qin, H. (2013). Obesity and Risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS ONE*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053916>
- Macarulla, T., Montagut, C., Sánchez-Martin, F. J., Granja, M., Verdaguer, H., Sastre, J., & Tabernero, J. (2020). The role of PIGF blockade in the treatment of colorectal cancer: overcoming the pitfalls. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(1), 15–22. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1677603>
- Macedo, R. A. de P., Morais, E. F. de, Dantas, A. N., & Morais, M. de L. S. de A. (2015). Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review. *Revista Dor*, 16(3), 221–226. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150044>
- Majdaeen, M., Babaei, M., & Rahimi, A. (2015). Sodium bicarbonate containing mouthwash for preventing radiotherapy-induced oral mucositis in patients with locally advanced head and neck cancer. *Iranian Society of Clinical Oncology*, 2(2), 0–3. <https://doi.org/10.17795/rro-3721>
- Mansouri, P., Haghghi, M., Beheshtipour, N., & Ramzi, M. (2016). The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy-Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *IJCBNM*, 4(2), 119–126.
- Mao, R., Krautscheid, P., Graham, R. P., Ganguly, A., Shankar, S., Ferber, M., & Hegde, M. (2021). Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 23, 1807–1817. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01207-9>
- Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Dieste, A. P., Cerrada, E., & Yoldi, M. J. R. (2017). Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 1-39.
- McGuire, D. B., Fulton, J. S., Park, J., Brown, C. G., Correa, M. E. P., Eilers, J., Elad, S., Gibson, Oberle-Edwards L. K., Bowen, J., & Lalla, R. V. (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21, 3165–3177.
- MedicineWise, N. (2018). Trifluridine/Tipiracil, Approved Indication: Colorectal Cancer. In *The Transparency Score is explained in New drugs: transparency*. Australian Medicines Handbook Appendix A. Aust Prescr 2018;41:171; 2. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.053>
- Middleton, G., Yang, Y., Catarina D. C., Andre T., Atreya C. E., Schellens J.H.M., Yoshino T., Bendell J. C..., Corcoran Gary, R. B. (2020). BRAF-mutant

- transcriptional subtypes predict outcome of combined BRAF, MEK, and EGFR blockade with dabrafenib, trametinib, and panitumumab in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 26, 2466–2476).
- Miyamoto, C. T., Wobb, J., Micaily, B., Li, S., & Achary, M. P. (2012). A Retrospective match controlled study of supersaturated calcium phosphate oral rinse vs. supportive care for radiation induced oral mucositis. *Journal of Cancer Therapy*, 03(05), 630–636. <https://doi.org/10.4236/jct.2012.35081>
- Moher, D., Schulz, K., & Altman, D. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Annals of Internal Medicine*, 134(8), 657–662.
- Mortezaee, K., Ahmadi, A., Haghi-Aminjan, H., Khanlarkhani, N., Salehi, E., Shabani Nashtaei, M., Farhood, B., Najafi, M., & Sahebkar, A. (2019). Thyroid function following breast cancer chemotherapy: A systematic review. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(8), 12101–12107. <https://doi.org/10.1002/jcb.28771>
- Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355–382. <https://doi.org/10.1152>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E..., Bischoff, S. C. (2021). ESPEN Guideline ESPEN practical guideline : Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898–2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Mutluay, Y. E., Izgu, N., Ozdemir, L., Aslan, S., & Kartal, M. (2016). Complementary Therapies in Medicine Sage tea – thyme – peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis : A randomized controlled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, 27, 58–64. <https://doi.org/10.1016>
- Mutluay Yayla, E., Izgu, N., Ozdemir, L., Aslan Erdem, S., & Kartal, M. (2016). Sage Tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, 27, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.05.010>
- Napenas, J. J., Shetty, K. V., & Streckfus, C. F. (2007). Oral mucositis: review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *General Dentistry*, 55(4), 335–344.
- Nejatinamini, S., Debenham, B. J., Clugston, R. D., Mawani, A., Wismer, M. P. W. V., & Mazurak, D. V. C. (2018). Poor vitamin status is associated with skeletal muscle loss and mucositis in head and neck cancer patients. *Nutrients*, 10, 1236. <https://doi.org/doi:10.3390/nu10091236>
- NHS Hospital (2020). Fluorouracil, folinic acid (modified de gramont) and oxaliplatin. *Chemotherapy Protocol Colorectal Cancer, NHS Hospital.*, 1(4), 1–8. <https://www.uhs.nhs.uk/Media/SUHTEtranet/Services/Chemotherapy-SOPs/Colorectal/Fluorouracil-FolinicAcid-Oxaliplatin>
- Niikura, N., Nakatukasa, K., Amemiya, T., Watanabe, K., Hata, H., Kikawa, Y., Taniike, N., Yamanaka, T..., Ota, Y. (2020). Oral care evaluation to prevent oral mucositis in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer patients treated with everolimus (Oral Care-BC): a randomized controlled phase III trial. In *The Oncologist*. 25 (2), 220-230. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0382>
- Nicola, P., Romani, C., Cupelli, L., Scaramucci, L., Tendas, A., Dentamaro, T., Amadori, S., & De Fabritiis, P. (2007). Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica*, 92(2).
- Nome, R. V., Småstuen, M. C., Fosså, S. D., Kiserud, C. E., Åsvold, B. O., & Bjørø,

- T. (2021). Thyroid hypofunction in aging testicular cancer survivors. In *Acta Oncologica* (Vol. 60, Issue 11, pp. 1452–1458). <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1958004>
- Nomura, M., Kamata, M., Kojima, H., Hayashi, K., & Sawada, S. (2013). Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. *Annals of Oncology*, *24*(4), 1062–1066.
- Nottage, K., McFarlane, J., Krasin, M. J., Li, C., Srivastava, D., Robison, L. L., & Hudson, M. M. (2012). Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(20), 2552–2558.
- Oh, S., Kwon, H., Lee, S., Lee, D., Yoo, H., Kim, S., Jang, J., Kim, M.C., Jeong, J., & Kim H. (2007). A phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (Modified FOLFOX-4) for gastric cancer patients with malignant ascites. *Jpn J Clin Oncol*, *37*(12), 930–935.
- Orhan, I., Dogan, R., Soylu, E., Aksoy, F., Veyseller, B., Ozturan, O., Esrefoglu, M., & Aydın, M. (2015). Histopathological evaluation of ankaferd blood stopper use in the rabbit septoplasty model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, *79*, 305–309.
- Ourania, N.-G., Veleglaki, A., Sotiropoulou-Lontou, A., Konstantinos D., Kouloulis V., Konstantinos K., Kolitsi G., Skarleas, C., Pissakas, G., Vassilis, P., & Kouvaris, J. (2006). Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*, *14*, 44–51. <https://doi.org/DOI.10.1007/s00520-005-0835-2>
- Patil, S., Patil, P., & Kashetty, M. (2014). Effectiveness of different tooth brushing techniques on the removal of dental plaque in 6–8 year old children of Gulbarga. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, *4*(2), 113–116.
- Patroğlu, T., Şahin, E., Mustafa, K., Musa, K., & Özdemir, M. A. (2018). Effectiveness of Ankaferd Blood Stopper in prophylaxis and treatment of oral mucositis in childhood cancers evaluated with plasma citrulline levels. *Turk J Hematol*, *35*(75–93), 85–86. <https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0320>
- Pedersen, A., Johansen, C., & Grønbaek, M. (2003). Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut*, *52*(6), 861–867. <https://doi.org/10.1136/gut.52.6.861>
- Pereira Pinto, L., de Souza, L. B., Gordón-Núñez, M. A., Soares, R. C., de Brito Costa, E. M. M., de Aquino, A. R. L., & Fernandes, M. Z. (2006). Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *70*(11), 1847–1851.
- Pericleous, M., Mandair, D., & Caplin, M. E. (2013). Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.*, *4*(4), 409–423.
- Peterson, D. E., Boers-Doets, C. B., Bensadoun, R. J., & Herrstedt, J. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, *26*(July), v139–v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
- Phipps, O., Brookes, M. J., & Al-Hassi, H. O. (2021). Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer. *Nutrition Reviews*, *79*(1), 88–97. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa040>
- Piazuelo, E., & Lanas, A. (2015). NSAIDS and gastrointestinal cancer. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, *120*, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.06.001>

- Pöschl, G., Stickel, F., Wang, X. D., & Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(1), 65–71. <https://doi.org/10.1079/pns2003323>
- Poulopoulos, A., Papadopoulos, P., & Andreadis, D. (2017). Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature. *Stomatological Disease and Science*, 1(2), 35–49. <https://doi.org/10.20517/2573-0002.2017.03>
- Poynter, J. N., Haile, R. W., Siegmund, K. D., Campbell, P. T., Figueiredo, J. C., Limburg, P., Young, J., Le Marchand, L., Potter, J. D..., Baron, J. A. (2009). Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor microsatellite instability status. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18(10), 2745–2750. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0517>
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C. La, Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: The Hidden Side of Cancer Therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 39(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Raber-Durlacher, J. E., Von Bültzingslöwen, I., Logan, R. M., Bowen, J., Al-Azri, A. R., Everaus, H., Gerber, E., Gomez, J. G., Pettersson, B. G., Soga, Y..., Lalla, R. V. (2013). Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 343–355. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1594-5>
- Ranna, V., Kin, K., Cheng, F., Castillo, D. A., Porcello, L., Vaddi, A., & Lalla, R. V. (2019). Development of the MASCC / ISOO clinical practice guidelines for mucositis : an overview of the methods. *Supportive Care in Cancer*, 27, 3933–3948.
- Raoufinejad, K., Pezeshki, S., Chahardouli, B., Hadjibabaie, M., Jahangard-Rafsanjani, Z., Gholami, K., Rajabi, M., & Vaezi, M. (2019). Vitamin D Deficiency and oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation: a cross-sectional observation. *Journal of Pharmaceutical Care*, 7(1–2), 39–43. <https://doi.org/10.18502/jpc.v7i1-2.1616>
- Rasic, A., Kapo, B., Avdicevic, A., & Abazovic, A. M. (2019). Efficacy and safety of lysozyme , cetylpyridinium and lidocaine fixed combination for treatment of chemotherapy- and radiotherapy- induced oral mucositis : a pilot study. *Mater Sociomed*, 31(6), 166–171. <https://doi.org/10.5455/msm.2019.31.166-171>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019a). Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(2), 89–103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019b). Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10–27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- Resendea, A.H.M, Farias, J.M, Silva, D.D.B, Rufino, R.D, Luna, J.M, Stamford, T.C.M & Sarubbo, Leonie A. (2019). Application of biosurfactants and chitosan in toothpaste formulation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* ,181, 77–84.
- Roche. (2015). Colorectal cancer: a guide for journalists on colorectal. <https://www.roche.com/dam/jcr:8e08ab40-4ae0-4c61-99dd-a139cce45edc/en/med-colorectal-cancer.pdf>. Erişim tarihi: 30.09.2021
- Rodrigues, A., Aguiar, M., Oliveira, P., Alves, N., Silva, R., Vitorino, W., & Lopes, T. (2020). Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use

- of 5-fluorouracil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 28(e3363), 1–10. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3953.3363>
- Rombouts, A. J. M., Hugen, N., van Beek, J. J. P., Poortmans, P. M. P., de Wilt, J. H. W., & Nagtegaal, I. D. (2018). Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 68, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.05.008>
- Rosen, L. S., Abdi, E., Davis, I. D., Gutheil, J., Schnell, F. M., Zalberg, J., Cesano, A., Gayko, U., Chen, M., & Clarke, S. (2006). Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 24(33), 5194–5200. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1152>
- 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, 2935–2940. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2282-4>
- Salaspuro, V., & Salaspuro, M. (2004). Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *International Journal of Cancer*, 111(4), 480–483. <https://doi.org/10.1002/ijc.20293>
- Salehi, M., Saeedi, M., Ghorbani, A., Ghodrati, P., Moosazadeh, M., Rostamkalaei, S., Hatkehlouei, M. B., & Molania, T. (2018). The effect of propolis tablet on oral mucositis caused by chemotherapy. *Gazi Medical Journal*, 29(3), 196–201. <https://doi.org/10.12996/gmj.2018.55>
- Saltz, L. B., Cox, J. V. C., Blanke C, Rosen L.S., Fehrenbacher L., Maroun J.A., Ackland, S.P., Locker, P. K., Pirota N..., Miller, L.L. (2000). Irinotecan Plus Fluorouracil And Leucovorin For Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 343(13), 905–914.
- Satheeshkumar, P. S., El-dallal, M., & Mohan, M. P. (2021). Feature selection and predicting chemotherapy-induced ulcerative mucositis using machine learning methods. *International Journal of Medical Informatics*, 154, 1–9.
- Sattari, A., Shariati, A., Shakiba Maram, N., Ehsanpour, A., & Maraghi, E. (2019). Comparative study of the effect of licorice root extract mouthwash and combined mouthwash on the incidence and severity of chemotherapy-induced mucositis symptoms in colon cancer patients admitted to intensive care units. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*, 8(3). <https://doi.org/10.5812/jjcdc.88641>
- Saunders, D. P., Rouleau, T., Cheng, K., Yarom, N., Kandwal, A., Joy, J., Bektas Kayhan, K., van de Wetering, M., Brito-Dellan, N..., Elad, S. (2020). Systematic Review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2473–2484. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05181-6>
- Sawicki, T., Ruzskowska, M., & Danielewicz, A. (2021). *Factors , development , symptoms and diagnosis*. *Cancers*, 13(2025),1–23.
- Schiött, C., & Löe, H. (1970). The origin and variation in number of leukocytes in the human saliva. *J Periodont Res*, 5, 36–41.
- Schmidberger, H., Rave-Fränk, M., Kim, S., Hille, A., Pradier, O., & Hess, C. F. (2003). Radiation-induced mucositis and neutrophil granulocytes in oral mucosa. *Strahlenther Onkol*, 179, 667–672. <https://doi.org/10.1007/s00066-003-1121-1>
- Schmiegelow, M., Feldt-Rasmussen, U., Rasmussen, A. K., Poulsen, H. S., & Müller,

- J. (2003). A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(1), 136–140. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020380>
- Schmoll, H. J., Van cutsem, E., Stein, A., Valentini, V., Glimelius, B., Haustermans, K., Nordlinger, B., Van de Velde, C. J..., Cervantes, A. (2012). Esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*, 23(10), 2479–2516. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds236>
- Seyyedi, S.-A., Sanatkhan, M., Pakfetrat, A., & Olyae, P. (2014). The Therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: a randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.*, 6(5), 535–538.
- Sharour, L. A. (2019). A cross-sectional study on oncology nurses' knowledge and practice of oral mucositis among cancer patients in Jordan. *International Journal of Nursing Science*, 6, 283–287.
- Shaukat, A., Kahi, C. J., Burke, C. A., Rabeneck, L., Sauer, B. G., & Rex, D. K. (2021). ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(3), 458–479.
- Shinohara, A., Nakamura, M., Onikubo, T., & Nakamura, K. (2015). Efficiency of rebamipide gargle against chemotherapy-induced oral mucositis. *Yakugaku Zasshi*, 135(8), 937–941. <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00112-2>
- Shokry, M., & Noureldin, M. (2022). Haemostatic and antimicrobial effects of a herbal agent versus platelet rich plasma on the management of oroantral fistula through Caldwell-Luc approach. *Oral Surgery*, 68, 201–211.
- Siegel, R., Fedewa, S., Anderson, W., Kimberly, D., Miller, M., Rosenberg, P., & Jemal, A. (2017). Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 109(8), 1–6.
- Silva, C., Ting, M., Sundaresan, P., & Gelsomina, B. (2019). Oral management of patients with cancer. *RFOUA*, 31, 178–197.
- Sonis, S. (1998). Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*, 34, 39–43.
- Sonis, S. (2004). A biological approach to mucositis. *The Journal of Supportive Oncology*, 2(1), 21–32.
- Sonis, S. (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *Journal of Supportive Oncology*, 5(9), 3–11.
- Sorensen, J. B., Skovsgaard, T., Bork, E., Damstrup, L., & Ingeberg, S. (2008). Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-Fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*, 112(7), 1600–1606. <https://doi.org/10.1002/cncr.23328>
- Suhasini, J., & Valiathan, M. (2020). Brushing techniques. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(2), 6601–6611.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Suresh, A. V. S., Varma, P. P., Sinha, S., Deepika, S., Raman, R., Srinivasan, M., Mandapal, T., Reddy, C. O., & Anand, B. B. (2010). Risk-scoring system for

- predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rasm-hn]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 6(4), 448–451. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.77100>
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. (2008). Aloe vera (*Aloe barbadensis*) - A short review. *Indian J Dermatol.*, 53(4), 163–166. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>
- Tang, A., Huang, W., Zhang, L., & Wei, Z. (2021). Role of glutamine in the management of oral mucositis in patients with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and Cancer*, 74(2), 482-495.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), (2019). Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. In *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* (8th ed.). Bayt Matbaası.1-113.
- Thanikachalam, K., & Khan, G. (2019). Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*, 11(1), (1-11). <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
- The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), (2021, 4 Eylül). *SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics*. <https://seer.cancer.gov/>
- Turan, E. (2009). 2005-2008 yılları arasında OMÜ Tıp Fakültesi'nden tanı alan kolorektal kanserli hastalarda sosyodemografik ve klinik özellikler ile risk faktörlerinin değerlendirilmesi. [Yayınlanmamış doktora tezi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi.Aile Hekimliği Anabilim Dalı] Erişim adresi: <https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/434608/>
- Turk, S., Malkan, U. Y., Ghasemi, M., Hocaoglu, H., Mutlu, D., Gunes, G., Aksu, S., & Haznedaroglu, I. C. (2016). Growth inhibitory activity of Ankaferd Hemostat on primary melanoma cells and cell lines. *SAGE Open Medicine*, 5, 1–7. <https://doi.org/0.1177/2050312116689519>
- Uğur, A., Saraç, N., Çankal, D. A., & Özle, M. (2016). The Antioxidant and antimutagenic activities of ankaferd blood stopper, a natural hemostatic agent used in dentistry. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(3), 657–663. <https://doi.org/10.3906/sag-1504-62>
- Ugur, O. (2014). Symptom management of cancer patients. *Turkish Journal Oncology*, 29(3), 125–135. <https://doi.org/10.5505/tjoncol.2014.1077>
- Utami, K.C., Hayati, H., & Allenidekania. (2018). Chewing gum is more effective than saline-solution gargling for reducing oral mucositis. *Enferm Clin*, 28(1), 5-8.
- Valeh, M., Kargar, M., Mansouri, A., Kamranzade, H., Gholami, K., Heidari, K., & Hajibabaei, M. (2018). Factors affecting the incidence and severity of oral mucositis following hematopoietic stem cell. *IJHOSCR*, 12(2), 1-6.
- Velden, V., Herbers, A., Netea, M., & Blijlevens, N. (2014). Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: Introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology*, 167(4), 441–452. <https://doi.org/10.1111/bjh.13113>
- Vieira, A. R., Abar, L., Chan, D. S. M., Vingeliene, S., Polemiti, E., Stevens, C., Greenwood, D., & Norat, T. (2017). Foods and beverages and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*, 28(8), 1788–1802. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx171>
- Villa, A., & Sonis, S. T. (2015). Mucositis: Pathobiology and management. *Current Opinion in Oncology*, 27(3), 159–164. <https://doi.org/10.1097/CCO>.

- Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., Smits, A. M. M., & Bos, J. L. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine*, *319*(9), 525–532. <https://doi.org/10.1056/NEJM198809013190901>
- Vras, N., En, A., Fpcl, P., & Santos Vr. (2017). Propolis gel versus benzydamine in preventing oral mucositis for patients irradiated in head and neck: a preliminary study. *Cancer Reports and Reviews*, *1*(2), 1–4. <https://doi.org/10.15761/crr.1000>
- Wang, F., Dai, G., Deng, Y., Tang, Y., Wang, W., Niu, Z., Bi, F., Zhu, L..., Xu, R. (2021). Efficacy and safety of chemotherapy combined with bevacizumab in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: A prospective, multicenter, observational, non-interventional phase IV trial. *Chinese Journal of Cancer Research*, *33*(4), 490–499. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.04.06>
- Wang, L., Gu, Z., Zhai, R., Zhao, S., Luo, L., Li, D., Zhao, X., Wei, H..., 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), 1–12. <https://doi.org/10.1371>
- Wang, X. Y., Zheng, Z.-X., Sun, Y., Bai, Y.-H., Shi, Y.-F., Zhou, L.-X., Yao, Y.-F., Wu, A.-W., & Cao, D.-F. (2019). Significance of HER2 protein expression and her2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastrointest Oncol*, *11*(4), 335–347.
- World Cancer research fund/american institute for cancer research. (2018). recommendations and public health and policy implications. in *continous update project*. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/01/Recommendations>. Erişim tarihi: 9.11.2021.
- Worthington, H., Clarkson, J., Bryan, G., Furness, S., Glennly, A., Littlewood, A., McCabe, M., Meyer, S..., Riley, P. (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (review). In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD000978.; Issue 4). <https://doi.org/DOI:10.1002/14651858.CD000978.pub5>.
- Xanthinaki, A., Nicolatou-Galitis, O., Athanassiadou, P., Gonidi, M., Kouloulis, V., Sotiropoulou-Lontou, A., Pissakas, G., Kyprianou, K., Patsouris, E. (2008). Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: Preliminary report. *Supportive Care in Cancer*, *16*(9), 1025–1033. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0379-8>
- Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, *14*(2021),1-39.
- Xu, Y., Qian, M., Hong, J., Ng, D. M., Yang, T., Xu, L., & Ye, X. (2021). The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, *36*, 1329–1344. <https://doi.org/doi.org/10.1007/s00384-021-03879-w>
- Xuan, K., Zhao, T., Sun, C., Patel, A. S., Liu, H., Chen, X., Qu, G., & Sun, Y. (2020). The association between hypertension and colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, *84*–96. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000578>
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular matrix reorganization during woundhealing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*, *4*(3), 119–136.

- Veneziano L. ve Hooper J. (1997). A method for quantifying content validity of health related questionnaires. *American Journal of Health Behavior*, 21(1):67-70.
- Yamada, A., Komaki, Y., Komaki, F., Micic, D., Zullo, S., & Sakuraba, A. (2018). Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 19(6), 758–767. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30188-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30188-8)
- Yılmaz, M., & Özge, A. (2021). Uluslararası orofasiyal ağrı sınıflandırması 1.Baskı (ICOP) (R. Benoliel, A. May, & P. Svensson (eds.); Internatio), (pp:8-24) Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
- Zheng, Z., Zhao, X., Zhao, Q., Zhang, Y., Liu, S., Liu, Z., Meng, L., Xin, Y..., Jiang, X. (2021). The effects of early nutritional intervention on oral mucositis and nutritional status of patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. In *Frontiers in Oncology*, 10, 1–11). <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.595632>
- Zhou, Q., Shen, Z. F., Wu, B. S., Xu, C. B., He, Z. Q., Chen, T., Shang, H. T., Xie, C., Han, S. T. (2019). Risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 3, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019>

7. SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABS: Ankaferd Blood Stopper
- ANA: Amerikan Hemşireler Birliği (American Nurses Association)
- DNA: Deoksiribonükleik Asit
- G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör
- GİS: Gastrointestinal sistem
- GM-CSF: Granülosit-makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Performans Skoru
- KT: Kemoterapi
- KHN: Kök Hücre Nakli
- KRK: Kolorektal kanser
- MASCC: Multinational Association of Supportive Cancer Care in Cancer
- NCICTC: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event
- NSAID: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
- OM: Oral Mukozit
- OMI: Oral Mukozit İndeksi
- RT: Radyoterapi
- RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.
- SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü
- VKİ: Vücut Kitle İndeksi
- WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
- WCCNR: Western Consortium for Cancer Nursing Research
- 5-FU: 5- Fluorourasil

8. EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ankaferd Hemostat)

Kanser tedavisinin ilaçla yapılmasına kemoterapi tedavisi denilmektedir. Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar kanser hücrelerinin hızlı bir şekilde bölünmesini engellemek amacıyla verilmektedir. Verilen ilaç ağız ve sindirim sisteminde, kemik iliğinde ve vücudumuzdaki kıl köklerindeki normal ve sağlıklı hücreler ile diğer hücreler arasında ayırım yapamaz. Böylece bireyde ağız yarası (mukozit), bulantı, kusma, saçlarda kayıp benzeri yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Mukozit tanımını ağız yarası olarak yapabiliriz. Ayrıca ağız içinde yanma, sıcaklık, yiyeceklere hassasiyet, yemek yerken, konuşma sırasında ve yutkunmada zorluklar meydana gelir. Bu araştırma, kolon kanseri tanısı alan hastalarda kemoterapinin (FOLFOX=Fluorouracil+ Oksalplatin+ Folinik asit) alırken ortaya çıkabilecek ağız yaralarının tedavisinde kullanılan ve yeni geliştirilen ağız bakım solüsyonunun (Ankaferd blood stopper) ağız yaralarını önleme ve tedavideki etkisini belirlemek amacıyla yapılacaktır. Kemoterapi sırasında hastaların çoğunda ağız yarası gelişmektedir. Bu durum beslenme bozuklukları, kilo kaybı, günlük yaşamla ilgili aktiviteleri yaparken güçlük yaşama ve psikolojik durumda bozulma meydana getirmektedir.

Gelişebilecek ağız yaralarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla önerilen ve şu an kullanımda olan standart ağız bakımı solüsyonları olmakla birlikte, bu konuda daha etkili solüsyonların geliştirilmesi konusundaki arayışlar devam etmektedir. Bu araştırmada size araştırmacı tarafından yeni ağız bakım solüsyonu verilerek kemoterapi tedavisinin başlaması ile 15 gün kullanmanız istenecektir. Her gün sabah ve akşam diş fırçalama ile, yeni ağız bakım solüsyonu gargara ise, 5 ml solüsyon ile gargara yapıldıktan sonra 1-2 dk ağzınızda tutup çalkalama şeklinde yapılacaktır. Size yeni ağız bakım solüsyonunu hangi aralıklarla yapmanız gerektiğini gösteren bir çizelge verilecektir.

Bu araştırmada size verilen yeni ağız bakımı solüsyonunu düzenli olarak çizelgede belirtildiği şekilde uygulamak sizin sorumluluğunuzda olup, sizin için hiçbir risk ya

da yan etki oluşumu söz konusu değildir. Bununla birlikte, ağzınızda oluşabilecek ağız yaralarının önlenmesi ve şiddetinin azaltılması konusunda size yarar sağlayacaktır.

Bu araştırmada katılmanızla ilgili size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamında ek olarak herhangi bir sağlık gideri olmayıp sizden ve sosyal güvenlik kurumundan ek ücret talep edilmeyecektir. Araştırmada kullanılan yeni ağız bakım solüsyonu size araştırmacı tarafından sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum sizin tedavi hakkınız ve tedavi sürecinden yaralanmanız ile ilgili olumsuz bir sonuç oluşturmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programına uyumsuzluğunuz veya tedavi etkililiğini değiştirecek başka uygulamalar yapmanız v.b. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Çalışmaya verdiğiniz destek için şimdiden teşekkür ederiz.

Tarih: / /

Ben -----hastalığımla ve ağız sağlığımla ilgili yanıtlamamı istedikleri bilgileri içeren anketi cevaplamayı, ağız bakımım için önerilen uygulamayı yapmayı ve ağız sağlığımın değerlendirilmesinin yapılmasını kendi rızamla kabul ediyorum.

Hastanın/hukuki temsilcisinin Adı Soyadı:

İmza

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmza

Tanık Adı Soyadı:

İmza

EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Bikarbonat)

Kanser tedavisinin ilaçla yapılmasına kemoterapi tedavisi denilmektedir. Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar kanser hücrelerinin hızlı bir şekilde bölünmesini engellemek amacıyla verilmektedir. Verilen ilaç ağız ve sindirim sisteminde, kemik iliğinde ve vücudumuzdaki kıl köklerindeki, normal ve sağlıklı hücreler ile diğer hücreler arasında ayırım yapamaz. Böylece bireyde ağız yarası (mukozit), bulantı, kusma, saçlarda kayıp benzeri yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Mukozit tanımını ağız yarası olarak yapabiliriz. Ayrıca ağız içinde yanma, sıcaklık, yiyeceklere hassasiyet, yemek yerken, konuşma sırasında ve yutkunmada zorluklar meydana gelir. Bu araştırma, kolon kanseri tanısı alan hastalarda kemoterapinin (FOLFOX=Fluorouracil+ Oksalplatin+ Folinik asit) alırken ortaya çıkabilecek ağız yaralarının tedavisinde kullanılan ve standart ağız bakımının ağız yaralarını önleme ve tedavideki etkisini belirlemek amacıyla yapılacaktır. Kemoterapi sırasında hastaların çoğunda ağız yarası gelişmektedir. Bu durum beslenme bozuklukları, kilo kaybı, günlük yaşamla ilgili aktiviteleri yaparken güçlük yaşama ve psikolojik durumda bozulma meydana getirmektedir.

Gelişebilecek ağız yaralarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla önerilen ve şu an kullanımda olan standart ağız bakımı solüsyonları olmakla birlikte, bu konuda daha etkili solüsyonların geliştirilmesi konusundaki arayışlar devam etmektedir. Bu araştırmada size araştırmacı tarafından standart ağız bakımı (bikarbonat) ile yumuşak diş fırçası ve macunu verilerek kemoterapi tedavisinin başlaması ile birlikte 15 gün kullanmanız istenecektir. Her gün sabah ve akşam diş fırçalama ile, standart ağız bakım solüsyonu ile gargara önerilmektedir. Gargara, 6 saat aralıklarla 20 ml standart ağız bakım solüsyonu ile ağzın çalkalanıp tükürülmesi şeklinde yapılacaktır.

Bu araştırmada size verilen standart ağız bakımı solüsyonunu düzenli olarak çizelgede belirtildiği şekilde uygulamak sizin sorumluluğunuzda olup, sizin için hiçbir risk ya da yan etki oluşumu söz konusu değildir. Bununla birlikte, ağzınızda oluşabilecek ağız yaralarının önlenmesi ve şiddetinin azaltılması konusunda size yarar sağlayacaktır.

Bu araştırmada katılmanızla ilgili size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamında ek olarak herhangi bir sağlık gideri olmayıp sizden ve sosyal

güvenlik kurumundan ek ücret talep edilmeyecektir. Araştırmada kullanılan yeni ağız bakım solüsyonu size araştırmacı tarafından sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum sizin tedavi hakkınız ve tedavi sürecinden yaralanmanız ile ilgili olumsuz bir sonuç oluşturmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programına uyumsuzluğunuz veya tedavi etkililiğini değiştirecek başka uygulamalar yapmanız v.b. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Çalışmaya verdiğiniz destek için şimdiden teşekkür ederiz.

Tarih: / /

Ben -----hastalığımla ve ağız sağlığımla ilgili yanıtlamamı istedikleri bilgileri içeren anketi cevaplamayı, ağız bakımım için önerilen uygulamayı yapmayı ve ağız sağlığımın değerlendirilmesinin yapılmasını kendi rızamla kabul ediyorum.

Hastanın/hukuki temsilcisinin Adı Soyadı:

İmza

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmza

Tanık Adı Soyadı:

İmza

EK 3- Anket Formu

Ankaferd Gargara

Bikarbonat Gargara

Kişisel özellikler

1. Yaş:
2. Cinsiyet: a. Kadın b. Erkek
3. Eğitim durumu:
 - a. Okuma yazma yok
 - b. İlköğretim
 - c. Ortaöğretim
 - d. Lise
 - e. Üniversite
4. Meslek:
5. Medeni durum:
 - a. Evli
 - b. Bekar
6. Gelir durumu:
 - a. Gelir giderleri karşılıyor
 - b. Gelir giderleri karşılamıyor
7. Çalışma durumu:
 - a. Özel sektör
 - b. Kamu
 - c. Çalışmıyor
 - d. Emekli
8. Ailede tedavi sürecinde kim destekliyor?
 - a. Eş
 - b. Kardeş
 - c. Anne-baba
 - d. Çocuk
9. Sigara kullanımı: a. Evet b. Hayır c.bırakmış
10. Alkol kullanımı: a. Evet b. Hayır c.bırakmış
11. Düzenli diş fırçalama a. Evet b. Hayır
12. En son ağız ve diş muayenesi açısından ne zaman diş hekimi kontrolüne gittiniz?

EK 4. Laboratuvar Bulguları, VKİ ve Performans Değerlendirmesi

Lab bulguları	Kemoterapinin 1. günü	Kemoterapinin 7. günü	Kemoterapinin 15. günü
Hb			
Hct			
Nötrofil			
Lökosit			
Trombosit			
Total protein			
Albümin			
B12 / folat			
Troid fonk			
ECOG			
VKİ			

EK 5. WHO-Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite Skalası

Grade	Dünya Sağlık Örgütü Oral Toksikite Skalası	İlk muayene	İlk kontrol	İkinci kontrol
0	Normal			
1	Hassasiyet ± Eritem			
2	Eritem, ülser, hasta katı gıdalar alabilir.			
3	Ülser ve yaygın eritem, hasta katı gıdalar alamaz			
4	Mukozit yaygın, oral beslenme mümkün değil			

EK 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Ölçeği

0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

EK.7. Diş Fırçalama ve Yeni Ajan Gargara Takip Çizelgesi

Sabah yemeklerden 2 saat önce ve akşam yemeğinden en az 2 saat sonra aç karnına kullanılmalıdır

Gün/ Tarih	Gargara (Aç karnına) 08.00	Diş fırçalama 10.00	Diş fırçalama 22.00	Gargara 22.30
1.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.gün/	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.gün	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.gün	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

EK.8. Diş Fırçalama ve Bikarbonat Gargara Takip Çizelgesi

Gün/ Tarih	Diş fırçalama 09.00	Gargara 12.00	Gargara 18.00	Diş fırçalama 19.00	Gargara 24.00	Gargara 06.00
1.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.gün/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.gün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.gün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EK 9. Ankaferd Hemostat ve Bikarbonatlı Ağız Bakım Eğitim Kitapçığının İçeriği

Kanser Kemoterapi Ağız yarası (mukozit) Doğru diş fırçalama yöntemi Ankaferd Hemostat ile ağız bakımı Kaynaklar	Kanser Kemoterapi Ağız yarası (mukozit) Doğru diş fırçalama yöntemi Standart ağız bakımı (Bikarbonatlı gargara) Kaynaklar
--	--

EK-10. Uzman Görüş Listesi

- Doç. Dr. İmatullah Akyar (İç Hastalıkları Hemşireliği Öğretim Üyesi)
- Doç. Dr. Ayşe Özkaraman (İç Hastalıkları Hemşireliği Öğretim Üyesi)
- Doç. Dr. Adem Deligönül (Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi)
- Prof. Dr. Rıdvan Ali (Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi)
- Uzm. Hem. Burçin Demircioğlu (Hematoloji BD Poliklinik Hemşiresi)
- Saliha Macun (Kemoterapi Sorumlu Hemşiresi)
- Ferhan Seref Çetin (Kemoterapi Sorumlu Hemşiresi)
- Dilek Tunalı (Diş hekimi)
- Uzm. Ramazan Akan (Eğitim Fakültesi Dil Bilimci)

EK 11. Etik Kurul Kararı

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kemoterapi Alan Kolorektal kanserli Hastalarda Ankaferd Hemostatın Oral Mukozitleri Önlemedeki Etkisi
-----------------------	---

Karar No: 2020-4/21

Tarih: 04 Mart 2020

KARAR BİLGİLERİ

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildi.

1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna,
 2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,
 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,
 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

ÜYELER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım
			E	K	E	H	
Prof.Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Prof.Dr. EME BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek.	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Prof.Dr. M. Serdar YILMAZ Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tabii Farmakoloji AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doç. Dr. Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doç. Dr. Pinar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doç. Dr. Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doç. Dr. İhsan ARİ Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doç. Dr. Kağan HUYVAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doktor Öğretim Üyesi Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü. Hukuk Fakültesi	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAGÖLEK Üye	Biyoetik	U.Ü.T.F. Biyoetik AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Doktor Öğretim Üyesi Sezgi ERER KAFA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E
Selma MİĞAL Üye	Sağlık mesleği mermulu olmayan üye	Serbest Meslek	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E	<input checked="" type="checkbox"/>	E

* Toplantıda Bulunma

EK 12. Kurum İzni



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Sayı: 73115338-622/E.9896

17.03.2020

Konu: Doç. Dr. Hicran YILDIZ'ın Araştırma İzni
(Tıbbi Onkoloji BD)

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 11.03.2020 tarihli ve 45226392-605/E.409 sayılı yazınız.

İlgi yazınızda belirtilen Fakülteniz Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hicran YILDIZ, Uzman Hemşire Yasemin KARACAN ile birlikte "Kemoterapi Alan Kolorektal Kanserli Hastalarda Ankaferd Hemostat'ın Oral Mukozitleri Önlemedeki Etkisi" isimli tez çalışma talebiniz ile ilgili, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalının uygunluk yazısı ekte gönderilmiştir.
Bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Rıdvan ALİ
Başhekim

Ek:
Yazı (1 sayfa)

Bu Belge, 5070 sayılı Kanun hükümlerine uygun olarak elektronik imza ile imzalanmıştır.

BUU SUAM Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA

Tel : 0224 295 01 41-42-43-44 Faks: 0224 295 00 99

e-posta : yzisleri@uludag.edu.tr

Web: www.suam.edu.tr

Kep: uludag.suam@hs03.kep.tr Tel : 0224 295 01 43

Bu belge UDOS ile hazırlanmıştır.Teyit için: <https://udos.uludag.edu.tr/Teyit/B9hjSeN2Vky8pH8LCepGWA>

Bilgi için: Aysin GÜNDAY

Memur

EK 13. Onkoloji Bilim Dalı İzni



T.C.
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı

Sayı: B.30.2.ULU.0.H1.11.01.06-622/9686
Konu: Doç. Dr. Hicran YILDIZ'ın Araştırma İzni
(Tıbbi Onkoloji BD)

17.03.2020

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 13.03.2020 tarihli ve 73115338-622/E.9482 sayılı yazınız.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı olarak ilgili yazıda belirtilen Doç.Dr.Hicran Yıldız'ın Araştırma izni uygun bulunmuştur.
Gereğin yapılmasını bilgilerinize arz ederim.

Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU
Bilim Dalı Başkanı

U.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı
Görükle Kampusu 16059 Nilüfer/BURSA
Tel : 0224 2951300- 2951341
Elektronik Ağ: www.uludag.edu.tr
Bilgi İçin:Hülya Güler

Bu belge UDOS ile hazırlanmıştır.Teyit için: https://udos.uludag.edu.tr/Teyit/0A0m1e9tN0OJL_a3N60ggw

1/1

EK 14. Kaynak Kullanım İzni

Permission

[Report message](#) · [Block user](#)



Yasemin Karacan

2 days ago

Dear Professor
Can I use the mucositis
developmental steps picture in
your article (A biological
approach to mucositis. J.
Support Oncol. 2,) in my
doctoral thesis?
I'm waiting for your answer.
Thank you so much. Sincerely.
Phd Candidate
Yasemin Karacan
Turkey



Stephen T Sonis to you

an hour ago

Of course



Yasemin Karacan

Just now

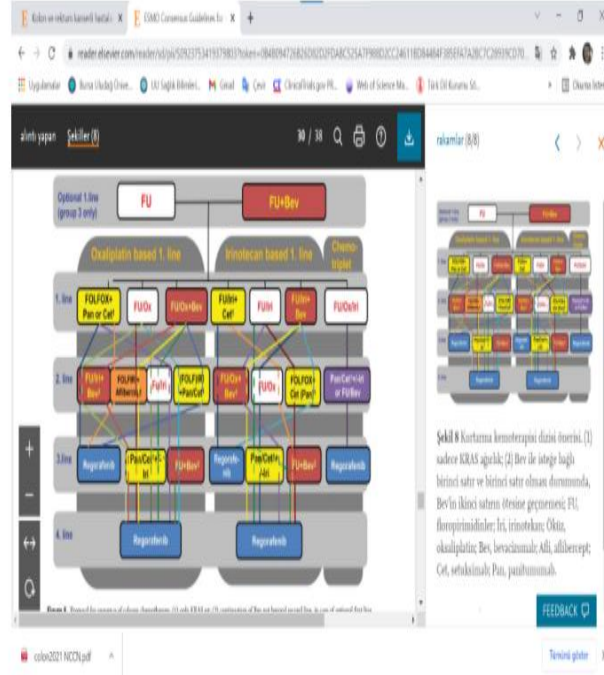
Thank you.. 🙏🙏🙏

Can I use the picture of the algorithm on colorectal cancers in ESMO in my doctoral thesis? I ask your permission. Sincerely....

Yasemin Karacan

Phd Candidate

Turkey



YASEMİN KARACAN



Schmoll, Hans Joachim

Sure-I am delighted! Gesendet über BlackBerry Work (www.blackberry.com)

EK.15. Yazılı Eğitim Materyali Değerlendirmesi

I. Yazılı Eğitim Materyallerinin Uygunluğunun Değerlendirilmesi

	Evet 1 puan	Hayır 0 puan
A. İçerik Durumu (1-4. maddeler)		
1. Materyalin amacı kolayca anlaşılabilir mi?		
2. Sorun çözücü davranışa özgü içerik açık mı?		
3. Konu hedeflerle sınırlı mı?		
4. Anahtar noktalara ilişkin özet ya da eleştiri var mı?		
B. Okuryazarlık Durumu (5-9. maddeler)		
5. Materyaller okunabilir düzeyde mi yazılmıştır?		
6. Materyaller konuşma biçiminde mi yazılmıştır?		
7. Materyalde tıbbi kelimeler yerine net ve sık kullanılan kelimeler mi kullanılmıştır?		
8. Yeni bilgiden önce yapısı verilmiş midir?		
9. İleri organizasyon var mıdır?		
C. Resim Grafik Durumu (10-14. maddeler)		
10. Grafikler/Resim/Tablo ilgi çekici mi? İstenen mesajı iletmekte mi?		
11. Resimler basit, gerçekçi ve dikkat çekici mi?		
12. Resimler anahtar noktaları görsel olarak anlatıyor mu?		
13. Grafiklerin hepsinin yanında metinde açıklama yapılmış mı?		
14. Duyuru/açıklayıcı grafik ve resimlerde manşet başlığı kullanılmış mı?		
D. Yazı ve Plan Durumu (15-22. maddeler)		
15. Resimler ilgili metnin yanında mı?		
16. Anahtar bilgiyi göstermek için oklar ya da kutular gibi ip uçları var mı?		

17. Yeterli beyaz boşluk bulunmakta mı?		
18. Materyal dağımık görünüyor mu?		
19. Kağıt ve mürekkep arasında tezatlık var mı?		
20. Aynı sayfa üzerinde altıdan daha fazla yazı tipi ya da yazı boyutu kullanılmış mı?		
21. Hepsi büyük harfle mi yazılmış?		
22. Alt başlıklar beş ila yedi alt başlıktan fazla mı?		
E. Öğrenme ve Motivasyon Durumu (23-25. maddeler)		
23. Metin ile grafik arasında etkileşim var mı?		
24. İstenilen davranışlar özellikli terimler ya da modellerle gösterilmiş mi?		
25. Davranış uygulanabilir halde mi?		
F. Kültürel Uygunluk Durumu (26-27. maddeler)		
26. Dili, mantığı, yaşantılar topluma uygunluk gösteriyor mu?		
27. Kültürel görüntüler olumlu, gerçekçi ve uygun mu?		

II. Protokolün Güvenirlik ve Kalitesinin Değerlendirilmesi – DISCERN

Maddeler	Hayır		Kısmen		Evet
1.Amaçlar açık, belirgin mi?	1	2	3	4	5
2.Kitapçıkta amaçlara ulaşılmış mı?	1	2	3	4	5
3.Kitapçık konuyla ilgili ve yararlı mı?	1	2	3	4	5
4.Kitapçık oluşturmak için hangi bilgi kaynaklarının kullanıldığı açık mı?	1	2	3	4	5
5.Kitapçıkta bilginin ne zaman kullanıldığı ya da rapor edildiği net mi?	1	2	3	4	5
6.Kitapçık yansız ve dengeli mi?	1	2	3	4	5
7.Kitapçıkta destek kaynakların ayrıntıları bulunuyor mu?	1	2	3	4	5
8.Kitapçıkta belirsiz alanlara değiniyor mu?	1	2	3	4	5

9.Kitapçık her bir tedavinin nasıl olduğunu (işlediğini) tanımlıyor mu?	1	2	3	4	5
10.Kitapçık her bir tedavinin faydalarını tanımlıyor mu?	1	2	3	4	5
11.Kitapçık her bir tedavinin risklerini tanımlıyor mu?	1	2	3	4	5
12.Kitapçıkta tedavi kullanılmazsa neler olabileceği tanımlanıyor mu?	1	2	3	4	5
13.Kitapçıkta tedavi seçeneğinin yaşam kalitesini nasıl etkilediği tanımlanıyor mu?	1	2	3	4	5
14.Kitapçıkta olası tek tedaviden daha fazla tedavinin olabileceği açık mı?	1	2	3	4	5
15.Kitapçı ortaklaşa karar almaya ya da bilgileri paylaşmaya destek sağlar mı?	1	2	3	4	5

Kitapçığın Genel Değerlendirmesi

16. Yukarıdaki tüm soruların yanıtlarına dayanarak kemoterapi sırasında ağız bakımı konusunda bir kaynak olarak bu kitapçığın kalitesini genel anlamda değerlendiriniz.

Düşük Aşırı/ciddi eksiklikler var	Orta Eksiklikler önemli ancak ciddi değil	Yüksek Çok az eksiklikler var		
1	2	3	4	5 x

ÖNERİLERİNİZ Lütfen bu bölüme, “eğitim kitapçığı” ile ilgili olarak düzeltilmesi, eklenmesi, çıkarılması, geliştirilmesi gereken kısımlar konusunda önerilerinizi yazınız

.....
.....
.....

EK.16. Lawshe Yöntemine Göre Öğretim Materyalinin Kapsam Geçerlik Oranının Hesaplanmasına Yönelik Hazırlanmış Değerlendirme Formu

Kanserli Hasta ve Aileleri İçin Ağız Yarası (Mukozit) Eğitim Kitapçığı

Aşağıda örneği verilen ifadelerden sizin için uygun olanı form üzerinde işaretlemenizi ve varsa önerilerinizi belirtmenizi rica ediyoruz.

Bu formda, “Eğitim Kitapçığı”nın içerisindeki bölümlerin başlıkları bulunmaktadır. Kitapçığın her bir bölümü için “Gerekli”, “Gerekli ancak yetersiz”, “Gereksiz” seçeneklerinden birisi işaretlenerek değerlendirilmektedir.

Bölümler	İçerik	Gerekli	Gerekli ancak yetersiz	Gereksiz	Öneriler
Kanser					
Kemoterapi					
Ağız yarası (mukozit)					
Doğru diş fırçalama yöntemi					
Ankaferd ile ağız bakımı/ Standart ağız bakımı (Bikarbonatlı gargara)					
Kaynaklar					

9. TEŞEKKÜR

“Merak olmadan başarı elde edilemez.”

Marie Skłodowska Curie

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde fikir ve önerileriyle yol almamı sağlayan ve her aşamasında desteğini hissettiğim danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Hicran YILDIZ kazandırdığı çalışma prensibi ve özverisinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez izlemlerimde değerli görüşleri ve önerileri ile katkıda bulunan hocalarım Sayın Prof. Dr. Türkkan EVRENSEL ve Sayın Doç. Dr. Aysel ÖZDEMİR’e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamın tasarımını oluşturmadan yıllar öncesinde ışık tutan ve tezimin yürütülmesine akademik ve deneysel katkı sağlayan, çok değerli Sayın Prof. Dr. İbrahim HAZNEDAROĞLU ve Sayın Şerafettin KİRAZLI’ ya çok teşekkür ederim. Her zaman günlük yaşamım ve akademik alanda beni destekleyen ve yön veren canım arkadaşım Prof. Dr. Yeliz AKKUŞ’ a, ders sürecimde ve tez çalışmamda beni bilgi ve deneyimleriyle yönlendiren Dr. Öğr. Üyesi Kamile KIRCA’ ya,

Çalışmamın uygulamasında kullanılan oral mukozitle ilgili hasta ve aileleri için hazırladığımız eğitim kitapçığında uzman görüşlerinden faydalandığım Prof. Dr. Rıdvan ALİ, Doç. Dr. Ayşe ÖZKARAMAN, Doç. Dr. İmatullah AKYAR, Doç. Dr. Adem DELİGÖNÜL, Uzm. Hem. Burçin DEMİRCİOĞLU, Hem.Saliha MACUN, Hem.Ferhan ÇETİN ŞEREF, Dnt. Dilek TUNALI, Uzm.Dil Bil. Ramazan AKAN’ a,

Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli kurum iznini veren ve çalışmam süresince bilimsel desteğini esirgemeyen Bursa Uludağ Üniversitesi Başhekimi Sayın Prof. Dr. Rıdvan ALİ’ ye teşekkürlerimi sunarım. Araştırmanın yapıldığı Onkoloji Bilim Dalı Gündüz Tedavi Kemoterapi Ünitesi doktorlarına, hemşirelerine ve personeline,

Araştırmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara,

Hayatımın her anında olduğu gibi, doktora eğitimim süresince de varlığından güç aldığım canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'ndan 1997 yılında mezun olmuştur. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri İç Hastalıkları Hemşireliği programında yüksek lisans öğrenimini 2002-2006 tarihleri arasında yaptıktan sonra 1997-2010 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi' nde klinik hemşiresi ve kemik iliği nakli koordinatör hemşiresi olarak görev almıştır. Daha sonra 2010-2018 yılına kadar Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kemik iliği nakil koordinatörü olarak çalışmıştır. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doktora programına 2018' de başlayan araştırmacı halen Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi' nde görev yapmaktadır.