

Kök Hücre Nakli Yapılan Bir Olguda Karşılaşılan Nutrisyonel Sorunlar ve Uygulamalar

Nutritional Problems and Applications in A Case with Stem Cell Transplantation

Derya Hopancı Bıçaklı¹, Serap Aksoylar², Savaş Kansoy²

¹ Ege Üniversitesi Hastanesi, Tülay Aktaş Onkoloji Merkezi, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Pediyatrik hastalarda, Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) sürecinde hastanın beslenme durumunu olumsuz etkileyen mukozit, diyare, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar, veno-oklüzif hastalık, graft versus host hastalığı ve metabolik dengesizlikler gibi ağır ve ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Gerek kullanılan yüksek doz kemoterapi gerekse gelişebilen ağır komplikasyonlar nedeniyle hastaların oral besin alımları ciddi derecede azalmaktadır. Bu süreçte uygun beslenme desteği son derece önemlidir. Bu yazıda HKHN sürecinde yaşanan komplikasyonlar ve beslenme stratejileri, bir olgu üzerinden aktarılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, beslenme, enteral beslenme

ABSTRACT

Severe and serious complications affecting nutritional status negatively like gastrointestinal symptoms including mucositis, diarrhea, vomiting, abdominal pain; veno-occlusive disease, graft versus host disease and metabolic disturbance could be seen in pediatric patients. Patients' oral food consumption decrease dramatically because of both used high dose chemotherapy and can be occur severe complications. Proper nutritional support is very important in this period. In this case report discussed via a case experienced complications and nutritional strategies in transplantation period.

Keywords: Stem cell transplantation, nutrition, enteral nutrition

GİRİŞ

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN), birçok malign ve malign olmayan hastalıkta tek küratif tedavi yöntemidir (1). Hastanın kendisinden ya da başkasından alınan kök hücrelerin, kemo-radyoterapi sonrası (hazırlama rejimi) hastaya verilmesine HKHN adı verilir. Vericinin durumuna göre üç tip nakil vardır. Sağlıklı vericiden toplanan kök hücrelerin hastaya verildiği nakil tipi allojenik, hastanın kendi kök hücreleri kullanılarak yapılan nakil tipi olog, verici olarak tek yumurta ikizi kullanıldığında ise sinjeneik kök hücre nakli adı verilir (2).

İlk başarılı kök hücre (kemik iliğinden) nakli 1968 yılında yapılmıştır ve 1980'li yıllardan bu yana artarak uygulanmaktadır. Türkiye'de de son yıllarda HKHN merkezi ve nakil yapılan hasta sayısı hızla artmaktadır. HKHN, hastalara küratif bir tedavi şansı yaratsa da, hayatı tehdit

eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Hastalığın tedavisi ve allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda, nakledilen hücre reddini önleyecek şekilde yeterli immünoşüpresyonu sağlamak amacıyla total vücut ışınlaması (TBI) içeren veya içermeyen yüksek doz kemoterapi verilir. Bunun sonucunda kaçınılmaz gastrointestinal, hematolojik, infeksiyöz ve bazen nörolojik yan etkiler ile hastaların beslenme kalitesi olumsuz etkilenir. Bununla paralel olarak iştahsızlık, kusma, bulantı, enterit, mukozit gibi semptomlar, Graft Versus Host Hastalığı (GVHD), Veno Oklusiv Hastalık gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar nedeniyle hastalar hızla malnutrisyona girmektedirler (1,3). Bu olgu sunumunda Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanısı ile allojenik HKHN yapılan bir hastanın, bu süreçte karşılaştığı beslenme sorunları ve diyet yönetimi sunulmuş ve literatür ışığında tartışılmıştır.

İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Derya Hopancı Bıçaklı

Ege Üniversitesi Hastanesi, Tülay Aktaş Onkoloji Merkezi, Bornova, İzmir, Türkiye

E-posta: deryahopanci@hotmail.com

Geliş tarihi/received: 22.02.2013

Kabul tarihi/accepted: 02.04.2013

OLGU SUNUMU

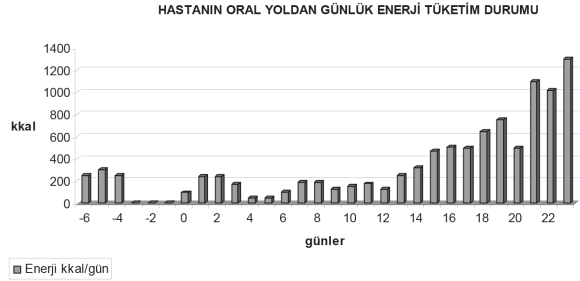
Yüksek riskli ALL tanısı ile izlenen 15 yaşındaki kız hasta, doku grubu tam uygun kardeşinden allojenik HKHN yapılmak üzere Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'ne transplantasyondan 6 gün önce yatırılmıştır. Hasta üniteye alındığında nutrisyonel açıdan değerlendirilmiştir. Beslenme durumunu yansıtacak anormal bir fiziksel veya biyokimyasal bulguya rastlanmamıştır. Vücut ağırlığı= 43 kg (4 ay önce 53 kg)'dır ve 4 ayda %19 (10 kg) ağırlık kaybı olduğu saptanmıştır. Boy uzunluğu= 1.51 m ve BKİ=18.8 kg/m² olarak bulunmuştur. Ülkemizde pediatri kliniklerinde Türk çocuklarına özgü büyüme (vücut ağırlığı, boy uzunluğu) eğrileri kullanılmaktadır (4). Hastamızın vücut ağırlığının 3. (olması gereken= 55 kg) ve boy uzunluğunun 3. (olması gereken= 160 cm) percentilde olduğu bulunmuştur. Bu değerlendirme sonucunda hastanın ağır malnutrisyonda olduğu görülmüştür.

Hastaya nakil ünitesinde kaldığı süre boyunca düşük bakterili diyet uygulanmıştır. Bunun nedeni HKHN'den sonraki 2-3 hafta boyunca kemik iliği işlevlerini yerine getiremediği için ortaya çıkan nötropeni (<1000) ve trombositopenidir (<20.000). Bu yüzden hastalar, laminar flow odalarında, ultra izolasyon ve düşük bakterili diyet uygulamaları gibi enfeksiyon önlemeye yönelik önlemler altında nakil sürecini geçirmektedirler. Düşük bakterili diyet besin kaynaklı enfeksiyon oluşumunu engellemek için çiğ sebze ve meyvenin hiç verilmediği, tüm süt ve ürünlerinin pastörize olduğu, yeni pişirilmiş ve taze olarak servis edilen yemeklerin kapalı kaplarda sunulduğu, açıkta hiçbir besinin hastayla karşılaştırılmadığı, tüm mutfak ekipmanlarının, hazırlama, pişirme ve servis koşullarının hijyenik hale getirildiği bir diyetdir (5).

Hastaya hazırlama rejimi olarak ilk 3 gün 12 Gray TBI ve izleyen günlerde de yüksek doz VP16 tedavileri uygulanmıştır. TBI hastanın tüm vücuduna ışın tedavisi verilmesi anlamına gelir ve ciddi yan etkilerle sonuçlanabilir. Bu yüzden hasta erken yan etkiler olarak kabul edilen bulantı, kusma, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı, diyare, tükrük

bezlerinde ağrı, ciltte kızarıklık, saç dökülmesi ve yorgunluk açısından gözlenmiştir (6). Tedavi düzenine, üniteye alındığı ilk günden itibaren profilaktik antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanlar ile antiemetikler eklenmiştir.

Hastanın TBI tedavisi aldığı 3 gün boyunca bulantısı, 2-3 kez/gün kusması, halsizlik ve iştahsızlık sorunları olmuştur. Bu yan etkiler hastanın besin tüketimini olumsuz etkilemiştir. Hastaya günlük beslenmesine ek olarak hiperkalorik aromalı oral beslenme destek ürünü önerilmiş fakat hasta içememiştir. Hasta yakınına beslenme günlüğü tutturulmuş ve günlük ortalama 250-300 kkal enerji ve 5-7 g protein alabildiği görülmüştür. Şekil 1'de hastanın transplantasyon süreci boyunca oral yoldan tükettiği besinlerden gelen enerji miktarları görülmektedir.



Şekil 1. Transplantasyon süreci boyunca hastanın oral tükettiği enerji miktarları

Hastanın günlük enerji gereksinmesi Schofield denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (7) (Tablo 1). Hazırlama rejimi, ateş, sepsis GVHD ve diğer metabolik komplikasyonların indüklediği fizyolojik stres yüzünden enerji gereksinimi transplantasyonu takiben 30-50 gün boyunca artmaktadır (8).

Tablo 1. Hastanın günlük enerji gereksiniminin hesaplanması

$$15-18 \text{ yaş kız (kkal/gün)} = 13.3 \times \text{Vücut ağırlığı} + 690$$

1. Stres faktörü (SF)= Politravma + %30, Ateş faktörü (AF1)(1°C için) + %10

2. Aktivite faktörü (AF2)= Yataкта hareketli + %20

3. Enteral Beslenmenin termojenik etkisi (TF)= + %10

$$\text{Enerji gereksinimi} = 13.3 \times 43 + 690 + \text{SF}(\%30) + \text{AF1}(\%10) + \text{AF2}(\%10) + \text{TF}(\%10)$$

$$= 2183 \text{ kkal/gün olarak bulunmuştur.}$$

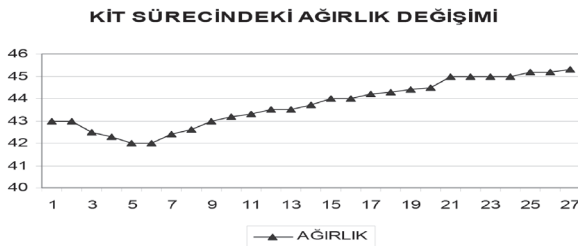
Hastanın protein gereksinmesi $43 \text{ kg} \times 2 \text{ g} = 86 \text{ g/gün}$ olarak hesaplanmıştır. Sitoredüktif terapiden sonra doku onarımı amacıyla nitrojen gereksiniminin karşılanması için protein gereksinimi artmaktadır. Yetişkinler için ortalama 1.5-2 g/kg protein alımı önerilmektedir. Hepatik, renal veya nörolojik işlevler bozulduğunda protein alımı modifiye edilmelidir.

Klinik pratiğimizde hasta 3 gün boyunca alması gereken enerji ve proteinin %75'inden daha azını tüketiyorsa beslenme desteği başlanmaktadır. Hasta bu koşulları sağladığı için transplantasyondan 4 gün önce nazogastrik beslenme tüpü yerleştirilmiş ve hasta enteral yoldan beslenmeye başlamıştır. Standart beslenme ürününü beslenme pompası aracılığıyla, 30 cc/saat hızla verilmiştir. Hacim aşamalı olarak arttırılmıştır ve hastanın gereksinim duyduğu enerji ve proteinin tamamı sözkonusu ürünlerden karşılanmıştır.

Hastanın transplantasyondan 2 gün önce diyaresi (3-4 kez/gün) başlamıştır ve 5 gün boyunca devam etmiştir. Bu durumda hastanın günlük enerji ve protein gereksinmesi suda çözünebilir posa içeren beslenme destek ürününden karşılanmıştır.

Transplantasyon günü hastaya immunosupresif ilaçlar başlanmıştır. Bu dönemde hastaya antidepresan, mide koruyucu ilaçlar ve analjezikler verilmiştir. Transplantasyon sonrası defekasyon sayısı >6 olduğu için hastaya çinko (gaita çıkışı için 17 mg/L) desteği başlanmıştır. Transplantasyon sonrası 4. günden itibaren defekasyon sayısı azalmış, gaita kıvamı koyulaşmıştır.

Süreç boyunca hasta hergün aynı tartıda tartılmıştır. Ağırlık değişim eğrisi Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Transplantasyon süreci boyunca hastanın ağırlık değişimi

Akut dönemde (3-10 gün) yaşanabilecek ciddi yan etkiler açısından hasta gözlenmiştir. Hastada 5. günde hafif düzeyde mukozit (grade 1) başlamıştır. Mukozitin ilk günlerinde glutamin enteral yoldan verilmiş fakat ilerleyen aşamalarda (grade 3) 0.65 g/kg parenteral glutamin uygulamasına 11. güne kadar devam edilmiştir. Hastanın mukoziti ve diyaresi gerilediğinde hiperkalorik ve omega-3 içeren beslenme ürünü ile beslenmesine devam edilmiş ve hastanın uyumunda herhangi bir sorun yaşanmamıştır. 18. güne kadar beslenmesi ile ilgili bir sorun ya da uyumsuzluk yaşanmadan hasta enteral yoldan beslenmeye devam etmiştir.

Onsekizinci günden itibaren 4 gün boyunca hafif belirtiler verip kaybolan GVHD gözlenmiştir. Ancak beslenme üzerine herhangi bir olumsuz etkisi yansımadağı için beslenme programı değiştirilmemiştir.

Hastamızın oral besin tüketimi artmaya başlamıştır. Hastanın oral beslenmesini desteklemek amacıyla transplantasyon sonrası 21. günde nazogastrik beslenme tüpü çıkarılmış ve oral beslenmeye başlanmıştır. Hastaya yeniden beslenme danışmanlığı verilmiş ve günlük alması gereken besinler, miktar ve düşük bakterili diyet ilkeleri konusunda hasta bilgilendirilmiştir. Transplantasyon sürecinde ve sonrasında 100 gün boyunca düşük bakterili diyet planlaması yapması gerektiği söylenmiştir.

TARTIŞMA

Bu olgu çalışmasında HKHN yapılan bir hastanın nakil süreci boyunca yaşadığı yan etkiler, transplantasyon komplikasyonları ile alınan beslenme önlemleri ve diyet yönetiminin etkinliği ortaya koyulmuştur.

Beslenme durumunun kanserde sağ kalım üzerine prognostik etkisi olabileceği genel olarak kabul edilmektedir. Beslenme durumunun enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiş, malnütriyonlu olgularda enfeksiyon hızının ve süresinin arttığı ileri sürülmüştür. ALL'li olgularda beslenme durumu ile enfeksiyon hızı arasında ters bir korelasyon saptanmıştır (3). HKHN yapılan hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek için bir altın standart

yoktur. Ağırlık takibi ve BKİ en sık kullanılan değerlendirme kriteridir.

Kemoterapinin hızla bölünen hücreleri etkilemesi nedeniyle gastrointestinal sistemin (GİS) bütün mukoz membranları zarar görmektedir. Kemoterapiye bağlı mukozitler tüm transplant hastalarının yaşadığı ve yaşamı tehdit edici yönü olan önemli bir yan etkidir. Ağızda kuruma, boğaz ağrısı ve tükürük salgısındaki azalma ile başlamaktadır. En çok mukozit oluşturan kemoterapötik ajanlar, methotrexate, doxorubicin, 5-fluorouracil, bleomycin, vinblastine, docetaxel ve paclitaxeldir. Bu ilaçların kullanım sıklığı, dozu, RT ile beraber uygulanması gibi etmenler mukozitin ciddiyeti üzerinde etkindir. Bu ilaçlar hızla proliferen olan hücrelere etki ederler bunun sonucunda en çok etkilenen bölüm üst GİS yani ağız, dudaklar, dişetleri, boğaz, bukkal mukoz, dil, damak, özefagusdur. Tedaviden sonra genellikle 5-7 gün içinde GİS'de bulgular başlar ve ülseratif hale gelmesi daha da sonraya denk gelir. Mukozit, hastanın yaşam kalitesini düşüren, enfeksiyon gelişimi için zemin hazırlayan, oral beslenmeyi engellemesi nedeniyle ağırlık kaybı hatta kaşeksiye yol açabilen, tedavide dozun azaltılması veya ertelenmesi gibi olumsuzluklara neden olabilen bir komplikasyondur (9). Çocuklarda erişkinlerden 3 kat fazla mukozite rastlanmaktadır. Genel olarak çocukluk çağı kanserlerinde mukozit görülme sıklığı %35-70 oranında iken, kök hücre nakli sonrasında bu oran %100'lere ulaşmaktadır (10).

Oral mukozit için çeşitli derecelendirme sistemleri mevcut olmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nce önerilen ve 4 evreden oluşan derecelendirme sıklıkla kullanılmaktadır (11). Bu olgu sunumunda incelenen hastada da çiğneme ve yutma işlevlerini bozan Grade 3 düzeyinde mukozit gelişmiş ve bu dönemde hasta oral besin tüketememiştir.

Oral mukozitin önlenmesine ve tedavisine ilişkin çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen etkin bir tedavi stratejisi geliştirilememiştir. Son yıllarda oral glutamin uygulamasının mukozit profilaksisinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, kemoterapi alacak hastalara topikal glutamin uygulamasının orta

ve ağır şiddetli mukoziti %20 oranında azalttığı, grade 0 mukozit insidansını %10 arttırdığı ifade edilmiştir (12). Çocukluk yaş grubunda 2005 yılında yayımlanan randomize, kontrollü, çiftkör çalışmada, hematopoetik kök hücre nakli yapılan 120 çocuğa transplantasyon sonrası 28 gün boyunca 2 g/m² (en fazla=4 g/m²) oral glutamin veya plasebo verilmesinin mukozit üzerine hiçbir anlamlı etkisi olmadığı belirtilmiştir. Fakat aynı çalışmada glutamin desteğinin parenteral beslenme gün sayısını ve intravenöz analjezi alım gün sayısını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (13).

Ward ve arkadaşlarının (14) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, pediatrik onkoloji hastalarında yüksek doz enteral glutamin uygulamasının mukozit ciddiyeti ve süresini etkilemediği ancak parenteral beslenme kullanımında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada yüksek doz (0.65 g/kg) glutamin uygulamasının hiçbir yan etkisine rastlanmamış ve sözkonusu dozun güvenli olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle bu olgu sunumunda incelenen hastaya önce oral glutamin uygulaması yapılmış ardından parenteral glutamine geçilmiştir.

HKHN yapılan ve çeşitli nedenlerle oral alımı iyi olmayan hastalara verilebilecek çeşitli beslenme tedavisi yöntemleri bulunmaktadır. Dünyadaki pek çok HKHN merkezinde nakil sürecinde GİS komplikasyonlarından ve trombositopeniden çekinildiği için parenteral beslenme tercih edilirken, günümüzde bu eğilim enteral beslenmeye doğru kaymıştır. HKHN yapılan çocuklarda uzun dönem parenteral nutrisyon kolestaza ve enfeksiyonlarda artışa yol açması nedeniyle tercih edilmemektedir. Enteral beslenme uygulamalarının avantajları arasında GİS'in anatomik ve işlevsel bütünlüğünün korunması, bakteriyel translokasyonun azalması, kolay ve güvenilir bir uygulama olması ve daha az maliyet etkinliğine sahip olması sayılabilir. Ayrıca ilaç uygulamaları için alternatif bir yol olduğu da unutulmamalıdır (15).

Bu nedenle günümüzde parenteral nutrisyonun, enteral desteğin uygulanmadığı veya tek

başına yeterli olmadığı durumlarda verilmesi önerilmektedir.

Merkezimizde oral besin tüketimi yeterli olmayan hastalara uyguladığımız beslenme desteğinin ilk seçeneği oral beslenme ürünlerinin denenmesidir. Hasta tüketmiyorsa nazogastrik beslenme tüpü yerleştirilir, çeşitli nedenlerle enteral beslenme uygulanamıyorsa parenteral beslenmeye geçilir. Kliniğimizde 2005-2009 yılları arasında HKHN yapılan 100 hastanın 76'sı nazogastrik beslenme tüpü ile enteral beslenmiştir. Nazogastrik beslenme tüpü hastaların %71'ine nakil öncesi hazırlama rejimi sırasında, %17'sine nakil günü, %12'sine de nakil sonrası günlerde yerleştirilmiştir. Nazogastrik beslenme tüpünün ortalama kalış süresi 21 gündür. Tüm hastaların %68'i vücut ağırlıklarını korumuş veya ağırlık kazanmış, %32'si ağırlık kaybetmiştir (16).

Hasta transplantasyon öncesinde henüz komplikasyonlar başlamadan enteral beslenmeye başladığı için vücut ağırlık kaybı yaşanmadan üniteden taburcu edilmiştir. GVHD, donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu organ işlev bozukluğu ile giden karmaşık bir klinik sendromdur. Allojenik HKHN'inden sonra en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak kabul edilmektedir. Genelde HKHN'den sonra ortaya çıkış zamanına göre akut ve kronik GVHD diye ikiye ayrılmaktadır. Nakil sonrası ilk üç ay içinde ortaya çıkabilen ve %35-50 sıklıkla görülebilen akut GVHD, esas olarak cilt, karaciğer ve barsakları tutmaktadır. İntestinal GVHD bulantı olmaksızın kusma ile birlikte, diyare ile abdominal sancı ve ileus ile karakterizedir. Hastanın GVHD semptomları beslenmesini olumsuz etkilemeyecek kadar hafif geçmiştir (17). Hastanın 23 gün boyunca beslenme tüpü ile enteral beslenmiştir. Hastaya eş zamanlı olarak düşük bakterili diyet uygulanmıştır. Transplantasyon sürecinde ve sonrasındaki 100 gün boyunca besin kaynaklı enfeksiyon oluşumunu engellemek için çiğ sebze ve meyvenin hiç verilmediği, tüm süt ve ürünlerinin pastörize olduğu, yeni pişirilmiş ve taze olarak servis edilen yemeklerin kapalı kaplarda sunulduğu, açıkta hiçbir besinin hastayla

karşılaştırılmadığı, tüm mutfak ekipmanlarının, hazırlama, pişirme ve servis koşullarının hijyenik hale getirildiği bir beslenme planı oluşturulmalı ve hasta bu konuda eğitilmelidir (5).

Sonuç olarak HKHN süreci hasta, hasta yakını ve sağlık ekibi açısından uzun, zahmetli, yan etkileri ve komplikasyonları fazla olan bir tedavi sürecidir. Bu süreçte HKHN yapılan hastalar nutrisyonel açıdan başından sonuna kadar yakından izlenmeli, hastaya, hastalığa, aldığı tedaviye, karşılaşılan semptomlara ve komplikasyonlara uygun olacak şekilde diyet yönetimi yapılmalıdır. Nutrisyonel değerlendirme hasta ilk görüldüğü andan itibaren başlamalı ve optimum nutrisyonel desteğin sağlanması için süreç boyunca yakından izlenmelidir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori A.P, Rossi F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75:183-90.
2. Yılmaz M. Pediatrik hastalarda periferik kök hücre nakli uygulamaları ve hemşirelik bakımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2005;8(3):133-139.
3. Kantar M. Pediatrik Onkolojide Beslenme Desteği (Eds: Uyar M, Uslu R, Yıldırım Y.K) *Kanser ve Palyatif Bakım*. 1. basım. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri İzmir 2006;299-307.
4. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. *Pediatric, Neyzi O, Ertuğrul T*, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002:85-99.
5. Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *Oncology (Williston Park)* 2012;26(6):572-575.
6. Hill-Kayser CE, Plataras JP, Tochner Z, Glatstein E. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(4):475-484.
7. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards. *Human Nutr Clin* 1985;39:5-41.
8. Charuhas PM. Bone marrow transplantation: Skipper A (ed.) *Dietitian's Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition*. Aspen Publishers, Inc. Maryland, 1998:273-294.
9. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100-S9:2026-2046.
10. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy.

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103(1):48-59.
11. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC), version 2.0. <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>. published 1999. Accessed March 23, 2004.
 12. Peterson DE, Petit RG. Phase III study: AES-14 in chemotherapy patients at risk for mucositis. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Chemical Oncology, Chicago IL. June 2003.
 13. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, et al. A double-blind randomised placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a paediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:611–616.
 14. Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsey S, et al. The effect of high dose enteral glutamin on the incidence and severity of mucositis in pediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:134-140.
 15. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of art. *Nutr Clin Pract* 2005;20(4):423-439.
 16. Bicakli DH, Yilmaz MC, Aksoylar S, Kantar M, Cetingul N, Kansoy S. Enteral nutrition is feasible in pediatric stem cell transplantation patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1327-1329.
 17. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:35.