

조혈모세포이식 환자의 구강 점막염 발생실태와 영향요인

조관숙¹ · 김남초²

¹가톨릭대학교 대학원, ²가톨릭대학교 간호대학

Incidence and Factors Influencing Oral Mucositis in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Jo, Kwan Suk¹ · Kim, Nam Cho²

¹Graduate School, The Catholic University of Korea, Seoul

²College of Nursing, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: This study was done to examine the incidence of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients and to identify factors influencing oral mucositis and patient outcomes according to severity. **Methods:** In this retrospective study, data were collected from electronic medical records of 222 patients who had received hematopoietic stem cell transplantation. Oral mucositis was evaluated using WHO's assessment scale. Data were analyzed using Chi-square test, Fisher exact test, Spearman's correlation, Ordinal logistic regression, ANOVA and Kruskal-Wallis test. **Results:** A total of 69.8% of the patients evaluated developed oral mucositis (grade II and over). As a results of ordinal regression, factors influencing oral mucositis severity were found to be diagnosis, type of transplantation, oxygen inhalation and the number of antiemetics administration before transplantation. The severity of oral mucositis was found to increase the days of hospitalization, days of TPN administration, days of using antibiotics and the number and dosage of analgesics. **Conclusion:** The results would help predict severity of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients and suggest that provision of appropriate nursing assessment and oral care would improve patient outcomes.

Key words: Hematopoietic stem cells, Transplantation, Mucositis

서 론

1. 연구의 필요성

조혈모세포이식이란 조혈모세포와 림프계 종양을 치료하기 위해 고용량의 항암화학요법과 전신방사선 요법이 포함되는 전 처치(conditioning regimen)요법 이후 환자 자신 혹은 타인의 조혈모세포

를 주입하는 것인데[1], 이로 인해 환자는 이식 전 후에 다양한 신체적 증상을 경험하게 된다[2]. 조혈모세포이식 전 고용량의 항암요법과 전신 방사선 조사를 하는 전 처치 기간과 이식 후 중성구가 500/mm³ 이하로 떨어진 후 회복되기까지 약 3-4주 기간 동안 환자들은 심각한 오심과 구토, 설사, 통증, 피로, 점막염 등의 증상을 경험한다[1]. 이 중 점막염은 항암제나 방사선 치료로 인해 나타나는 가장 흔한 부작용 중 하나로[3], 구강에서 항문까지 이르는 소화기관 점

주요어: 조혈모세포, 이식, 점막염

*본 연구는 2014년도 가톨릭대학교 간호대학 연구비 지원으로 이루어졌음.

*This study was supported by the College of Nursing, The Catholic University of Korea in 2014.

Address reprint requests to : Kim, Nam Cho

College of Nursing, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: +82-2-2258-7405 Fax: +82-2-2258-7772 E-mail: kncpjo@catholic.ac.kr

Received: May 9, 2014 Revised: May 23, 2014 Accepted: August 21, 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NoDerivs License. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0>)
If the original work is properly cited and retained without any modification or reproduction, it can be used and re-distributed in any format and medium.

막을 따라 한 곳 이상에 영향을 미치는 병리적 과정인데 경증의 염증반응부터 심한 궤양까지 나타날 수 있다[4]. 특히, 구강 점막은 항암 치료 시 정상 세포에 미치는 항암제 독성에 가장 먼저 영향을 받는 곳으로[5] 육안으로도 쉽게 그 정도를 파악할 수 있어 소화기계 점막의 항암제 독성 평가 시 중요한 역할을 한다[6]. 구강 점막염의 발생은 단순히 세포 독성 치료로 인한 상피 세포의 비 특이적인 손상과 손상 받은 세포의 회복이 지연되는 과정이 아닌 복잡한 생리학적인 기전을 가지는데[6], 점막염의 발생기전에 대해 가장 많이 받아들여지고 있는 모델은 다음과 같다. 즉, 세포가 방사선이나 항암제로 인해 발생하는 활성 산소로 인해 직접적인 손상을 받는 초기 단계, 이후 손상 받은 세포에서 활성산소를 발생시키고 전달하는 단계를 거쳐 증폭되어 궤양이 발생한 후 세포가 회복되는 총 5단계의 모델[6,7]이다.

이와 같은 구강 점막염은 조혈모세포이식 환자들에게 이식 직후 2주 내에 가장 빈번히 발생하는 부작용으로[8], 이식을 받은 환자의 약 75-99%에게서 나타난다[5,8-10]. 구강 점막염으로 인해 환자들은 구강 내 흥반과 부종, 궤양이 동반되어 통증이 발생하고 입맛이 변하며 구강 건조와 심한 경우 연하곤란이 동반되어 영양과 전해질 불균형이 초래되고, 의사소통에도 어려움을 겪으며 염증 반응으로 인해 구강 뿐 아니라 이차적인 전신 감염의 위험이 증가한다[4,5,9,11]. 이러한 증상들은 환자의 기능적 상태를 저하시킬 뿐 아니라 우울이나 불안 등을 가중시켜 이로 인해 치료가 지연 혹은 변경되고 재원기간이 길어져 이식 후 환자의 삶의 질을 저하시킨다[11,12].

구강 점막염에 영향을 미치는 위험 요인에 대한 외국의 선행 연구[8,10,12-14]에 의하면, 크게 환자 관련 요인과 치료 관련 요인 등 두 가지 범주로 나누어진다. 환자 관련 요인으로는 성별, 나이, 영양 상태, 흡연 및 음주, 질환 명, 구강 상태 등이며, 치료 관련 요인으로는 방사선 조사 유무, 항암제 종류 및 강도, 이식의 형태, 이식 전 항암 치료, 산소요법 등으로 보고되었다[4,6,11]. 아울러 구강 점막염에 대한 다양한 사정 방법과 중재 방법에 대한 가이드라인[6]이 발표된 바 있다.

그러나 국내에서는 암 환자를 대상으로 구내염 정도를 파악하는 연구[15]와 구내염에 대한 함수제의 효과 및 프로토콜 적용효과[16], 급성 백혈병 환자를 대상으로 한 구강 함수제의 구내염에 대한 효과 등[17,18]이 있을 뿐이다. 비록 구강 점막염이 모든 항암제 치료에 흔히 나타나는 부작용일지라도 조혈모세포이식 환자들은 고용량의 항암요법 치료와 함께 전신방사선요법을 동시에 시행하기 때문에 암 환자들에게 나타나는 점막염과는 그 양상과 빈도, 중증도가 달라[19] 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염의 실태나 그 영향요인 등을 파악하는데 어려움이 있다. 구강 점막염을 예방하

고 감소시키기 위한 중재의 개발은 중요하나, 환자들에게 시기적절한 간호를 제공하기 위해서는 그들 개개인이 지니고 있는 위험요인들을 파악한 후 그들의 상황과 요구에 맞는 방법을 제시하는 것이 더욱 효과적이다[11]. 그러나 현재 국내에서는 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염에 대한 실태조사나 그 영향요인에 대한 기초 연구조차 시행된 바 없다. 따라서, 본 연구는 국내 조혈모세포이식 환자를 대상으로 하여 점막염의 발생 정도와 구강 점막염에 영향을 미치는 위험요인을 규명하고 그 정도에 따른 환자 결과를 확인하여 향후 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염 발생을 예방하고 감소시키기 위한 효과적인 간호중재프로그램 개발에 기초자료를 제공하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 조혈모세포이식을 받는 환자의 구강 점막염 발생 실태와 정도, 영향을 미치는 요인 및 중증도에 따른 환자 결과를 파악하고자 하며, 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염 발생 실태와 중증도를 파악한다.

둘째, 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염 중증도에 영향을 미치는 요인을 파악한다.

셋째, 조혈모세포이식 환자의 이식 후 구강 점막염 중증도에 따른 환자 결과를 확인한다.

3. 용어 정의

1) 환자 결과

치료나 질병과정의 마지막 과정에서의 환자상태로, 본 연구에서는 무균실 입원 기간 동안의 금식일 수 및 비경구 영양제 사용일 수, 항생제 사용일 수, 이식 후 재원일 수, 구강 점막염으로 인한 마약성 진통제 사용 횟수 및 용량, 이식 후 설사량 정도, 구토 횟수와 양 및 진토제 사용 횟수를 말한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 조혈모세포이식을 위해 항암화학요법과 방사선요법을 받는 환자의 구강 점막염 발생 실태와 그에 영향을 미치는 일반적 및 치료 관련 요인을 파악하고, 구강 점막염의 발생과 정도에 따른 이식 후 환자상태를 확인하기 위하여 전자 의무기록(Electronic

Medical Record)을 이용한 후향적(retrospective) 조사 연구이다.

2. 연구 대상

연구 대상은 G*Power 3.1.3을 이용해 회귀 분석을 위한 유의수준 $\alpha=.05$, 효과크기 .15, 검정력 .80, 예측변수 8개로 산출했을 때 필요한 총 대상자 수는 109명이나 결과의 유용성을 높이기 위해 2011년 1월부터 12월까지 서울 소재 1개 대학병원에서 조혈모세포이식을 위해 무균실에 입원한 환자 전수를 대상으로 하였다. 2011년 한 해 조혈모세포이식을 받은 환자는 총 292명으로 이 중 이식 전 항암화학요법을 시행하던 동안 상태 악화로 중환자실에 입실한 환자 16명, 사망한 환자 10명, 이식 후 합병증 치료로 인해 일반병실로 이식한 환자 38명, 이식 전 다른 질병 치료를 위해 입원한 환자 6명 등 70명을 제외한 총 222명의 자료가 최종 분석에 사용되었다.

3. 연구 도구

1) 대상자 특성

(1) 환자 관련 요인

성별, 나이, 이식전 영양상태, 음주나 흡연 유·무, 치아 상태, 이식 전 체질량지수(Body Mass Index) 등이다. 성별, 나이, 음주와 흡연 유·무 및 이식 전 체질량지수 등은 간호 정보 조사지를 통해, 치아 상태는 치과 경과 기록지를 통해, 영양상태는 입원 후부터 평가되는 영양상태 평가를 이용하여 저 위험군과 고위험군으로 나누어 분석하였다.

(2) 치료 관련 요인

진단명, 이식 전 처치인 항암 프로토콜의 형태, 이식의 형태, 이식 당시 환자의 질병상태, 전신방사선 조사 유·무 및 기간, 산소 흡입 유·무, 이식 횟수, 이식 전 항암 치료 횟수, 이식 전 처치 기간, 이식 전 구토 횟수 및 양, 이식 전 진통제 사용 횟수 등으로 경과기록지, 투약기록지, 간호기록지, 임상관찰기록지를 이용하였다.

이식 전 처치는 크게 고용량의 Cyclophosphamide 및 전신 방사선 조사 혹은 고용량의 Busulfan을 함께 사용하는 골수 파괴성의 항암요법(Myeloablative chemotherapy [MAC])과, Fludarabine을 기초로 하여 방사선 조사를 하지 않은 비 골수억제성 항암요법(Reduced Intensified therapy [RIST]), Melphalan만을 사용하는 경우와, 림프종 환자의 자가 이식 전 처치로 쓰이는 Busulfan-Mephalan-Thiotepa (BMT)요법, 급성 백혈병 자가 이식 전 처치 요법인 TBI-Cytoarabine-Mephalan (TAM) 등 5가지로 분석하였다.

이식의 형태는 자가이식, 쌍둥이간 이식, 형제간 이식, 비혈연간

이식, 가족간 불일치 이식으로 분류 하고 이식 당시 환자의 질병상태는 이식 전 골수 검사 결과에 따라 완전 관해, 불완전 관해, 질환이 안정적 혹은 만성적 상태 3가지로 분석하였다.

(3) 환자 결과

구강 점막염의 중증도가 환자의 상태에 어떤 영향을 미치는지를 파악하기 위해 무균실 입원 기간 동안의 금식일 수 및 비경구 영양제 사용일 수, 항생제 사용일 수, 이식 후 재원일 수, 구강 점막염으로 인한 마약성 진통제 사용 횟수 및 용량, 이식 후 설사량 정도, 구토 횟수와 양 및 진통제 사용 횟수 등을 전자 의무기록을 이용하여 확인하였다. 진통제 용량은 보건복지부 암성 통증 관리지침 권고안에서 제시한 동등 진통 용량표를 사용하여 주사용 모르핀 용량으로 환산하여 이용하였다.

2) 구강 점막염 중증도

세계보건기구에서 제시한 구강 점막염 사정도구[20]를 사용하여, 무균실 입실 시부터 점막염이 회복 될 때 까지 1일 3회 측정된 것을 간호 기록지를 통해 자료를 수집하여 하루 중 중증도가 가장 높은 값을 분석에 사용하였다.

본 중증도 도구는 총 5단계로, Grade 0는 구강 내 아무 이상이 없고 기능이 정상인 상태, Grade I은 통증을 동반하는 홍반이 있으나 궤양은 없고 기능은 정상인 상태, Grade II는 궤양이 있으나 고형식을 섭취할 수 있는 상태, Grade III는 통증과 함께 궤양이 있으며 고형식을 섭취하지 못하고 유동식을 섭취하는 상태, Grade IV는 궤양이 존재하며 구강 섭취가 불가능한 상태로 비경구 또는 장 내 영양 공급이 요구되는 상태로 점막염을 평가할 수 있다.

선행 연구에서는[17,18,20-22], Grade I에 비해 Grade II는 구강점막에 염증이 발생하여 증상이 확실히 발견되고 임상적으로 의의가 있기 때문에 Grade II 이상을 점막염의 발생으로 규정하고 Grade 0-I과 Grade II 이상 두군으로 분류하여 분석하였다. 그러나 본 연구에서는 Grade III 이상인 경우 Grade II와 달리 구강 섭취가 힘들어져 중증 점막염으로 진행하며[10,14], 이에 따른 치료 및 영향이 다를 것으로 예측하여 Grade II 이상을 Grade II와 Grade III 이상으로 나누어 점막염의 중증도를 3단계로 구분하였다.

4. 자료 수집 방법

본 연구는 서울소재 C대학교 병원 IRB 승인(IRB KC12RISE0820)을 받은 후에 실시하였다. 자료 수집 기간은 2013년 1월부터 10월까지로 전자의무기록의 접근이 가능한 병원 내에서 연구자 본인에 의해 수집되었다.

5. 자료 분석 방법

수집된 자료는 SPSS 17.0 프로그램을 이용하여 분석하였다.

첫째, 대상자의 특성에 따른 구강점막염의 발생실태와 중증도를 파악하기 위해 Chi-square test 및 Fisher exact test, 구강점막염의 정도와 제 변수와의 관계는 Spearman's correlation으로 분석하는 단변량 분석(Univariate analysis)을 하였다.

둘째, 구강 점막염에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위하여 다변량 분석(Multivariate analysis)으로 순서 회귀분석(Ordinal logistic regression)을 사용하였다.

셋째, 환자 결과에 대한 분석은 ANOVA와 Kruskal-Wallis test, 사후 분석을 하였다.

연구 결과

1. 대상자 특성에 따른 구강 점막염의 발생 실태와 중증도

조혈모세포이식 환자의 구강 점막염의 발생실태와 중증도 및 대상자의 일반적, 치료적 특성을 분석한 결과는 다음과 같다(Table 1). 구강점막염 발생실태는 Grade O-I인 대상자가 30.2%, Grade II 53.1%, Grade III 16.7%로 나타났다.

대상자의 일반적 특성에 의한 차이에서는 성별, 나이, 음주나 현재 혹은 과거 흡연 유·무, 이식전 치아 상태에 따른 차이는 없었고, 이식 전 영양상태에 의한 차이만을 확인할 수 있었는데($p=.020$), 영양상태가 좋지 못한 고 위험군이 Grade O-I에서는 3.0%였으나 Grade II와 III에서는 각각 14.4%, 13.5%로 증가하였다.

대상자의 치료적 특성에서의 차이를 살펴보면 Grade O-I인 군에서는 재생 불량성 빈혈환자의 비율이 31.3%로 가장 높았고, Grade II와 Grade III인 군에서는 급성 백혈병 환자의 비율이 38.1%, 48.6%로 가장 높았다($p<.001$). 이식의 형태에서는 Grade O-I인 군과 Grade II인 군은 비혈연간 이식의 경우 41.8%, 33.9%, 형제간 이식의 경우 각각 31.3%, 26.3%인 반면 Grade III는 자가이식이 43.3%로 가장 높았다($p<.001$). 이식 시 환자의 질환 상태에서는 Grade I인 군에서는 안정적 상태가 67.18%로 가장 높았으나 Grade II와 Grade III인 군에서는 완전 관해 상태의 환자가 가장 높은 비율을 차지했다($p<.001$). 산소 흡입 여부에서는 산소를 흡입한 경우 Grade O-I와 Grade II인 군이 각각 4.5%, 0.8%인 반면 Grade III는 18.9%로 높게 나타났다($p<.001$). 이외 전 처치 형태, 방사선 조사유·무에 따른 차이는 없었다.

여기에 이식횟수, 체질량 지수, 이식 전 항암횟수, 전 처치 기간, 전 신방사선 조사일 수, 이식전 구토 횟수 및 양과 이식 전 진토제 투여 횟수 등을 추가하여 분석한 결과 이식 전 항암 횟수($r=.13, p=.045$),

전신방사선 조사기간($r=.15, p=.025$), 이식 전 진토제 투여횟수($r=.17, p=.009$) 등이 조혈모세포 이식 환자의 구강 점막염 중증도와 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다(Table 2). 즉, 이식 전 항암 횟수가 증가할수록, 전신방사선 조사기간이 증가할수록, 이식 전 진토제 투여 횟수가 증가할수록 구강 점막염의 중증도가 증가함을 확인할 수 있었다.

2. 구강 점막염 중증도에 영향을 미치는 요인

순서 회귀 분석을 위해 명목척도인 이식전 영양상태, 진단명, 이식 형태, 이식시 환자의 질병상태, 산소 흡입의 경우 각각 저 위험군, 재생불량성 빈혈, 비혈연간 이식, 완전관해 상태, 산소흡입 등을 기준으로 하여 각 범주의 개수에서 하나를 뺀 개수만큼 가변수를 만들어 분석하였다. 그 결과 구강 점막염의 중증도에 영향을 미치는 요인은 진단명, 이식의 형태, 산소 흡입, 이식 전 항암 횟수, 이식 전 진토제 투여 횟수 등이었으며 35.7%의 설명력을 보였다($R^2=.357, p<.001$).

진단명에서는 급성 림프구성 백혈병 환자를 제외한 모든 질환군이 재생 불량성 빈혈환자보다 구강 점막염의 중증도가 심해질 확률이 높았는데, 이 중 림프종 환자가 13.12배($CI=2.05-83.81, p=.006$)로 가장 높았다. 이식의 형태에서는 비혈연간 이식에 비해 자가 이식과 가족간 반일치 이식이 각각 5.63배($CI=1.63-19.38, p=.006$), 6.62배($CI=2.39-18.35, p<.001$) 높았다.

또한, 치료 도중 산소 흡입을 한 경우가 흡입하지 않은 경우에 비해 확률이 5.16배($CI=1.18-22.50, p=.028$), 이식 전 항암 횟수가 많을수록 0.83배($CI=0.71-0.98, p=.032$), 이식 전 진토제를 많이 투여 받은 경우에 1.05배($CI=1.05-1.10, p=.030$) 높았다(Table 3).

3. 구강 점막염의 중증도에 따른 환자 결과

구강 점막염의 중증도에 따라 나타난 환자 결과는(Table 4)와 같다. 중증의 구강점막염인 Grade III를 경험하는 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 금식일 수($F=24.05, p<.001$), 비경구 영양제 사용일 수($F=12.38, p<.001$), 항생제 사용일 수($F=5.03, p=.007$), 이식 후 재원일 수($F=8.78, p<.001$)가 증가하였다. 또한, 구강점막염의 중증도가 심해질수록 진통제 사용 횟수($F=82.09, p<.001$) 및 진통제 사용 용량($F=121.07, p<.001$)이 증가하였다.

논 의

본 연구 결과 조혈모세포이식 대상자 중 임상적으로 구강 점막염

Table 1. Incidence of Oral Mucositis by Patients Characteristics

(N=222)

Variables	Categories	Oral mucositis			χ^2	p
		Grade 0-1	Grade II	Grade III		
		n (%)	n (%)	n (%)		
Total		67 (30.2)	118 (53.1)	37 (16.7)		
Gender	Male	34 (50.7)	68 (57.6)	18 (48.6)	1.33	.512
	Female	33 (49.3)	50 (42.4)	19 (51.4)		
Age (year)	≤19	5 (7.5)	4 (3.4)	2 (5.5)	5.56	.850
	20-29	10 (14.9)	22 (18.6)	5 (13.5)		
	30-39	10 (14.9)	23 (19.5)	7 (18.9)		
	40-49	16 (23.9)	26 (22.1)	9 (24.3)		
	50-59	19 (28.4)	24 (20.3)	7 (18.9)		
	≥60	7 (10.4)	19 (16.1)	7 (18.9)		
Pre nutrition [†]	Low risk	65 (97.0)	101 (85.6)	32 (86.5)		.020*
	Risk	2 (3.0)	17 (14.4)	5 (13.5)		
Alcohol consumption	Yes	5 (7.5)	13 (11.0)	3 (8.0)	0.72	.696
	No	62 (92.5)	105 (89.0)	34 (92.0)		
Smoking (present) [†]	Yes	3 (4.5)	2 (1.7)	0 (0.0)		.457
	No	64 (95.5)	116 (98.3)	37 (100.0)		
Smoking (past)	Yes	11 (16.4)	12 (10.2)	2 (5.4)	3.19	.200
	No	56 (83.6)	106 (89.8)	35 (94.6)		
Dental condition	Normal	37 (55.2)	47 (39.8)	14 (37.8)	5.74	.201
	Carries	7 (10.5)	23 (19.5)	8 (21.6)		
	Peridontitis	23 (34.3)	48 (40.7)	15 (40.6)		
Diagnosis [†]	AML	13 (19.4)	45 (38.1)	18 (48.6)		<.001*
	ALL	7 (10.4)	25 (21.2)	4 (10.8)		
	MM	11 (16.5)	19 (16.1)	8 (21.6)		
	Lymphoma	5 (7.5)	7 (5.9)	4 (10.8)		
	SAA	21 (31.3)	5 (4.3)	1 (2.7)		
	MDS	10 (14.9)	17 (14.4)	2 (5.5)		
Conditioning regimen [†]	MAC	45 (67.2)	81 (68.6)	17 (46.0)		.091
	RIST	10 (14.9)	12 (10.2)	4 (10.8)		
	MPLV	9 (13.4)	18 (15.3)	8 (21.6)		
	BMT	2 (3.0)	4 (3.4)	4 (10.8)		
	TAM	1 (1.5)	3 (2.5)	4 (10.8)		
Type of HSCT [†]	Autologus	12 (17.9)	25 (21.2)	16 (43.3)		<.001*
	Syngenic	4 (6.0)	7 (5.9)	2 (5.4)		
	Allogeneic	21 (31.3)	31 (26.3)	3 (8.1)		
	Unrelated	28 (41.8)	40 (33.9)	6 (16.2)		
	FMT	2 (3.0)	15 (12.7)	10 (27.0)		
Disease status at transplant [†]	CR	20 (29.8)	76 (64.4)	25 (67.6)		<.001*
	IR	2 (3.0)	5 (4.2)	1 (2.7)		
	SS/CP	45 (67.2)	37 (31.4)	11 (29.7)		
TBI	Yes	26 (38.8)	63 (53.4)	22 (59.4)	5.22	.073
	No	41 (61.2)	55 (46.6)	15 (40.6)		
O ₂ inhalation [†]	Yes	3 (4.5)	1 (0.8)	7 (18.9)		<.001*
	No	64 (95.5)	117 (99.2)	30 (81.1)		

*p < .05; [†]Fisher exact test; AML=Acute myeloid leukemia; ALL=Acute lymphoblastic leukemia; MM=Multiple myeloma; SAA=Severe aplastic anemia; MDS=Myelodysplastic syndrome; MAC=Myeloablative chemotherapy; RIST=Reduced intensification therapy; MPLV=Melphalan based chemotherapy; BMT=Busulfan-melphalan-thiothepa; TAM=Total body irradiation-cytarabine-melphalan; HSCT=Hematopoietic stem cell transplantation; FMT=Familial mismatched; CR=Complete remission; IR=Incomplete remission; SS/CP=Stable state/Chronic phase; TBI=Total body irradiation.

이 발견되었다고 간주되는 Grade II 이상의 구강 점막염이 나타난 환자가 69.8%였고, 중증인 Grade III까지 진행된 환자는 16.7%로 나타났다. 이는 선행 연구에서 조혈모세포이식 환자의 약 70-99%가 구강 점막염을 경험한다는 보고와[8-10], 특히 본연구와 같이 WHO

사정도구를 사용하여 이식 환자의 구강 점막염의 정도를 파악한 연구에서[23] 점막염을 경험한 환자가 71%, Grade III 이상의 중증 점막염 발생은 21.6%로 유사함을 알 수 있었다. 항암 치료를 받는 급성 백혈병 환자들을 대상으로 한 구강 점막염 관련 국내 연구에서

Grade II 이상은 21-25%[17], 25-62.5%[18]였는데, 이와 비교했을 때 조혈모세포이식 환자들이 경험하는 구강 점막염의 빈도와 정도가 더 중증임을 확인할 수 있었다. 이는 다른 항암요법에 비해 전 처치 시 투여되는 항암제의 종류와 강도가 점막염을 증가시키는 요인으로 작용하기 때문이라고 해석할 수 있겠다. 이를 통해 조혈모세포이식 환자들의 구강 점막염을 좀 더 적극적으로 관리하는 차별화된 간호 전략이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구 결과 환자 관련 요인에서는 이식 전 영양상태에 따른 구강 점막염의 차이를 보였을 뿐 다른 변수에 의한 차이는 없었다. 성별, 나이, 음주나 흡연 유·무, 이식 전 체질량지수 등이 환자의 구강 점막염에 영향을 미치는 것으로 고려되고는 있으나[4,6,7,11] 본 연구 결과에서는 증명되지 않았다. 선행 연구에서는 체질량 지수가 높거나 혹은 낮은 것이 점막염의 위험요인이라는 상반된 연구 결과 [24]가 있었으나 본 연구에서는 영양상태에 의한 차이만이 확인되었을 뿐 체질량 지수와 상관관계를 찾을 수 없었는데 이는 Vokurka 등[14]의 연구와 일치한다. 충치나 잇몸질환이 있을 경우 직접적으로 구강 내 염증의 원인[2,20]이 되므로 확인해 보았으나 차이는 없었다. 이는 조혈모세포이식 전 환자들은 이식 후 문제가 될 수 있는 감염의 위험을 평가하기 위해 치과 진료를 반드시 받아 문제가 있을 시 치료 한 후 이식을 하기 때문인 것으로 생각된다.

치료 관련 요인에서는 진단명, 이식의 형태, 이식 시 환자의 질병

상태, 산소흡입 유무에 따른 구강 점막염 중증도의 차이와 이식 전 항암 치료 횟수, 전신방사선 조사일 수, 이식 전 진토제 투여 횟수와 구강 점막염 중증도 사이의 상관관계를 확인할 수 있었다. 암 환자의 구강 점막염에 가장 큰 영향을 미치는 것은 항암제의 종류로 특히 항암제의 강도가 강할수록 그 중증도가 증가한다는 선행 연구 [4,7,20,25]와 비교해 볼 때 골수 파괴성의 항암요법(MAC)이 다른 전 처치 요법에 비해 빈도나 중증도가 높아야 하나 본 연구에서는 이식 전 항암제 종류에 따른 차이를 발견할 수 없었다. 이는 항암제의

Table 2. Correlations of related Variables with Oral Mucositis Grade (N=222)

Variables	Oral mucositis grade	
	r	(p)
Number of HSCT	-.04	(.531)
BMI	.00	(.990)
Number of previous chemotherapy treatments	.13	(.045)*
Days of conditioning	-.05	(.383)
Days of TBI	.15	(.025)*
Number of incidents of vomiting pre HSCT	.08	(.198)
Vomiting amount of pre HSCT (g)	.09	(.146)
Number of antiemetics administration of pre HSCT	.17	(.009)*

*p < .05; HSCT=Hematopoietic stem cell transplantation; BMI=Body mass index; TBI=Total body irradiation.

Table 3. Factors Affecting Grade of Oral Mucositis by Ordinal Logistic Regression

(N=222)

Variables	Categories	Bestimate	SE	Wald	Odds ratio	95% CI	p
Pre nutrition status	Middle risk	0.64	0.47	1.78	1.89	0.74-4.85	.181
	Low risk	0.00					
Diagnosis	ALL	0.64	0.79	0.66	4.24	0.84-21.25	.078
	AML	1.55	0.77	4.06	4.73	1.04-21.45	.043*
	Lymphoma	2.57	0.94	7.40	13.12	2.05-83.81	.006*
	MDS	1.79	0.66	7.23	5.99	1.62-22.09	.007*
	MM	1.66	0.84	3.93	5.30	1.02-27.54	.047*
	SAA	0.00					
Type of HSCT	Allogeneic	0.05	0.37	0.18	1.05	0.50-2.20	.897
	Autologous	1.72	0.63	7.50	5.63	1.63-19.38	.006*
	FMT	1.89	0.51	13.23	6.62	2.39-18.35	<.001*
	Syngenic	0.34	0.64	0.29	1.41	0.40-5.00	.589
	Unrelated	0.00					
Disease status at transplant	IR	-0.30	0.79	0.14	0.73	0.15-3.51	.702
	Stable/Chronic phase	-1.13	0.58	3.84	0.32	0.10-1.00	.051
	CR	0.00					
O ₂ inhalation	Yes	1.64	0.75	4.78	5.16	1.18-22.50	.028*
	No	0.00					
Count of previous chemotherapy		-0.17	0.08	4.55	0.83	0.71-0.98	.032*
Days of TBI		0.16	0.10	2.25	1.17	0.95-1.46	.132
Antiemetics count of pre HSCT		0.05	0.24	4.67	1.05	1.05-1.10	.030*

R² = .357, p < .001

*p < .05; ALL=Acute lymphoblastic leukemia; AML=Acute myeloid leukemia; MDS=Myelodysplastic syndrome; MM=Multiple myeloma; SAA=Severe aplastic anemia; FMT=Familial mismatched; IR=Incomplete remission; CR=Complete remission; TBI=Total body irradiation; HSCT=Hematopoietic stem cell transplantation.

Table 4. Patient Outcomes of HSCT Patients by Oral Mucositis Grade

(N=222)

Variables	Oral mucositis			F (p)	Scheffé
	Grade 0-I (n=67)	Grade II (n=118)	Grade III (n=37)		
	M ± SD	M ± SD	M ± SD		
Days of NPO	4.00 ± 5.14 ^a	5.64 ± 5.67 ^b	11.73 ± 5.94 ^c	24.05 (<.001)*	a,b<c
Days of TPN	12.4 ± 7.48 ^a	14.14 ± 7.18 ^b	19.49 ± 5.60 ^c	12.38 (<.001)*	a,b<c
Days of using antibiotics	7.22 ± 7.68 ^a	6.78 ± 7.19 ^b	11.16 ± 7.80 ^c	5.03 (.007)*	a,b<c
Hospital days post HSCT	17.57 ± 2.84 ^a	17.62 ± 3.08 ^b	19.95 ± 3.21 ^c	8.78 (<.001)*	a,b<c
The number of analgesics [†]	0.12 ± 0.68 ^a	2.78 ± 4.48 ^b	7.68 ± 9.09 ^c	82.09 (<.001)*	a<b, b<c
Dosage of analgesics (mg) [†]	1.10 ± 7.69 ^a	104.41 ± 120.31 ^b	310.76 ± 223.98 ^c	121.07 (<.001)*	a<b, b<c
Diarrhea volume post HSCT (g)	969.25 ± 1195.33	1132.57 ± 1358.24	1445.78 ± 1387.32	1.41 (.246)	
The number of incidents of vomiting post HSCT	5.57 ± 7.64	5.29 ± 7.30	7.81 ± 8.74	1.56 (.211)	
Vomit amount post HSCT (g)	653.60 ± 857.33	668.88 ± 933.81	932.38 ± 1104.19	1.26 (.285)	
Number of antiemetics administered post HSCT	12.63 ± 15.35	14.76 ± 18.40	18.51 ± 19.45	1.65 (.437)	

*p < .05; †Kruskal-Wallis test; HSCT=Hematopoietic stem cell transplantation; NPO=Nothing per oral; TPN=Total parenteral nutrition.

강도가 비교적 낮은 비 골수억제성 항암요법(RIST)이 환자의 중증도가 높거나 기능적 상태가 저하 되었을 때 선택되기 때문이라고 [12] 추정할 수 있다. 또한, 방사선 조사가 환자의 구강점막염의 중증도를 증가시킨다는 연구[4,20,26]와 달리 본 연구에서는 방사선 조사 유·무에 의한 차이는 발견할 수 없었다. 그러나 방사선 조사일수와 구강 점막염의 중증도와는 양의 상관관계를 보였다. 조혈모세포이식 전 전신방사선을 1-4일 동안 조사받게 되는데 일 수가 늘어날수록 방사선 조사의 양도 늘어나므로 구강 점막염에 영향을 주는 것은 방사선 조사량을 유추해 볼 수 있다.

이와 같은 차이를 바탕으로 본 연구에서는 각 요인에 따라 대상자의 구강 점막염 중증도를 결정할 확률을 추정하기 위해 순서적 회귀 분석을 시행한 결과 이식 전 영양상태, 이식 전 질병의 상태, 전신방사선 조사일 수를 제외하고, 진단명, 이식의 형태, 산소흡입, 이식 전 항암 치료 횟수, 이식 전 진통제 투여 횟수 등이 유의한 요인으로 나타났으며, 이들의 설명력은 35.7%였다. 진단명에서는 림프종이 가장 높은 13.12배, 골수이형성 증후군 5.99배, 다발성 골수종 5.30배, 급성 골수성 백혈병이 4.73배였다. 이는 질환별로 점막염의 차이가 있다는 선행 연구와 유사한 결과이다[12,25]. 특히, 림프종 환자들의 구강 점막염 중증도가 가장 높다는 선행 연구[27]와 일치하는데 림프종 환자들은 다른 혈액종양 환자들에 비해 이식 전 항암의 횟수와 방사선 조사의 경험이 많고, 진단 후 투여하는 항암제의 종류나 이식 전 처치를 위해 사용하는 항암제가 점막염을 증가시키는 요인[4,28]으로 작용하기 때문이다.

본 연구 결과 비혈연간 이식에 비해 형제간 이식과 쌍둥이간 이식은 차이가 없었으나 가족간 비일치 이식에서 구강 점막염의 중증도가 심해질 확률이 6.62배 높은 것으로 나타났다. 이는 이식의 형

태와 구강 점막염의 빈도나 중증도와는 관련이 없다는 선행 연구 [2,23]와는 상반된 결과를, 비혈연간 이식과 혈연간 이식에 의한 차이가 없다는 연구[12]와는 일치된 결과를 보였다. 지금까지의 선행 연구들이 이식의 모든 형태를 고려하여 해석하지 않았을 뿐 아니라 가족간 비일치 이식은 새로운 조혈모세포이식 방법으로 여기에 대한 연구가 없기 때문에 직접적인 비교는 어렵다. 그러나 동종이식의 경우 이식의 형태보다 진단명과 전 처치 요법 및 이식 후 숙주반응 예방을 위한 면역억제제의 사용으로 구강 점막염의 중증도가 결정되는 것으로 [28] 알려져 있다. 가족간 비일치 이식은 다른 동종이식의 전 처치와 비교 해 항암제의 강도가 낮고 방사선 조사도 적으며 면역 억제 치료 역시 비혈연간 이식과 동일한 방법임에도 불구하고 점막염의 중증도가 심해질 확률이 높은 것은 주목할 만하다. 따라서, 가족간 비일치 이식 환자를 대상으로 어떤 요인이 구강 점막염의 증가를 가져 오는지에 대한 추가 연구가 필요하다.

일변량 분석에서 차이를 보였던 이식 전 질병상태는 회귀분석 결과 구강 점막염의 중증도에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 Kashiwazaki 등[10]의 연구와 일치하였는데, 이는 이식 전 항암의 종류와 강도가 이식 전 질병상태보다 환자의 이식 형태 및 전신 상태와 진단명에 더 좌우되기 때문이라고 볼 수 있다. 구강 건조증은 구강 점막염의 위험 요인이며 점막염의 시작을 알리는 중요한 신호로 [2,24] 구강 점막염의 예방을 위해 구강이 건조하지 않도록 하는 것이 중요한데 산소 흡입은 구강 점막을 건조하게 하는 조건 중 하나[11]이다. 본 연구 결과에서는 산소 흡입 경험이 있는 환자가 그렇지 않은 환자보다 구강 점막염의 중증도 증가 확률이 5.16배 높다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 조혈모세포이식 환자가 치료 도중 산소 흡입을 하게 되었을 때 구강 건조를 예방하여 구

강 점막염의 진행을 막는 적절한 간호 사정과 중재가 요구된다.

본 연구의 회귀 분석 모델에 따르면 일변량 분석에서 이식 전 항암 횟수와 점막염의 중증도가 양의 상관관계를 보이는 것과 달리 이식 전 항암횟수가 증가할수록 구강 점막염의 중증도가 0.83배 낮아진다는 상반된 결과를 볼 수 있었다. 이는 본 연구에서 이식 전 항암 횟수를 단순히 횟수로만 파악하고 점막염에 영향을 미치는 항암제의 종류나 강도 등을 고려하지 않았기 때문으로 보여진다. 추후 이식 전 항암 횟수뿐 아니라 진단별로 항암제의 종류나 강도 등을 추가하여 구강 점막염에 영향을 미치는 요인을 확인하는 심층 연구가 필요하다고 본다.

점막염과 함께 오심과 구토는 조혈모세포이식 환자들이 가장 많이 경험하는 소화기계 증상으로[1] 선행 연구에서도 오심 및 구토와 점막염의 연관성에 대해서는 밝혀진 바 없다. 본 연구 결과 진토제 투여 횟수가 증가할수록 구강 점막염의 중증도가 1.05배 증가하는 것을 확인할 수 있었는데, 환자가 오심을 느끼면 예방적으로 진토제가 투여되기 때문에 구토 횟수나 양으로 오심의 정도를 파악하기 보다는 진토제 투여 횟수가 오심의 정도와 더 관련이 있다고 볼 수 있다. 따라서, 이식 전 진토제 투여 횟수가 많은 대상자가 구강 점막염의 위험도가 높다는 점을 고려하여 주의와 관심을 기울일 필요가 있다.

한편, 본 연구 결과 구강 점막염이 Grade III까지 진행한 환자는 Grade II 이하인 환자에 비해 금식일 수, 비경구 영양제 사용일 수, 항생제 사용일 수, 재원일 수가 많았는데 이는 선행 연구의 결과와 [8,19,29] 일치한다. 구강 점막염 Grade III는 염증이 심해 음식을 씹거나 삼키는 것이 어려운 상태이기[28] 때문에 음식을 할 수 밖에 없고 그에 따라 비 경구 영양제 사용도 증가하였을 것이다. 선행 연구에서는[9] 점막염을 경험하는 환자들이 발열 기간이 하루 더 길고, 감염의 위험이 두 배 더 높다고 하였는데, 본 연구에서는 이식 후 열 발생 유무에 차이가 없었고 항생제 사용 일 수가 Grade III인 환자에서 더 많은 것으로 나타났다.

이식 후 호중구 감소증 기간에 발생하는 구강 점막염은 전신 감염과 강한 상관관계[4]가 있고, 이는 이식 후 유병률이나 사망율에 영향을 줄 수 있으므로 이와 관련된 심도 있는 연구가 필요하다고 본다. 조혈모세포이식을 하기 위해 환자는 무균실 입실 및 퇴실 기준에 따라 항암화학요법 하루 전날 무균실에 입실하여 전 처치를 시행한 후 조혈모세포이식을 받는다. 그 이후 호중구가 $1000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복하고 하루 구강 섭취량이 1500 cal 이상으로 자가 간호 행위 역량이 있고 퇴원교육을 이행했을 때 퇴실하게 되는데, 구강 점막염의 중증도가 Grade III인 환자의 재원일 수가 더 길었고 이는 선행 연구[4,6,9,19]와 일치한다. 점막염이 심해질수록 금식이나 비경구 영양제 사용 기간이 길어지고 감염율이 높아진다고 봤을 때 이식 후 회복 기간이 연장됨을 예상할 수 있고 그에 따라 재원 기

간의 증가와 의료비 상승이 예상 가능하다.

구강 점막염으로 인해 환자들이 경험하는 통증은 타는 듯한 감각에서부터 여러 형태의 통증이 섞여 있는 형태로 구강 내 위치하고 있는 신경세포들로 인해 더 민감한 특성을[6] 가지며 점막염의 중증도가 증가함에 따라 진통제 사용이 증가[1,19,26]하게 된다. 본 연구에서도 구강 점막염의 중증도가 심해질수록 마약성 진통제의 사용 횟수와 사용량이 현저히 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 점막염으로 인한 통증은 음식 섭취의 제한 뿐 아니라 구강 내 투약과 구강 청결 상태의 유지를 힘들게 하고 삶의 질에도 부정적인 영향을 미치므로[30] 간호사는 통증 완화를 위해 환자들의 증상에 좀 더 주의 깊은 관심을 기울여야 할 것이다.

이상의 연구 결과를 종합하면 구강 점막염은 조혈모세포이식 환자들의 심신을 쇠약하게 하는 가장 중요한 부작용 중 하나로[5] 이를 예방하고 중재하는 일은 환자들의 안녕에 매우 중요한데, 적절한 간호 중재를 제공하기 위해 선행되어야 하는 것이 올바른 사정과 평가이다. 본 연구 결과 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염에 영향을 미치는 다양한 변수를 확인하고 관련 요인의 영향 정도를 파악하여 대상자의 위험 정도를 예측할 수 있는 기초자료를 제시하였다는 점에 의의가 있겠다. 그러므로 조혈모세포이식 환자 간호 시 구강 점막염의 관리가 이식 후 환자의 회복에 중대한 영향을 미친다는 근거를 바탕으로 이식 전부터 구강 점막염 발생과 중증도 증가의 고 위험 환자를 파악하여 효율적인 사정과 지속적 평가를 통해 좀 더 차별화된 간호 중재를 제공하게 된다면 구강 점막염의 발생 빈도와 중증도를 감소시키는데 도움이 될 것으로 생각된다.

그러나 본 연구는 일개 병원의 조혈모세포이식 환자를 대상으로 하였으므로 일반화하는데 한계가 있으며, 대상자 선정기준에서 중환자실 입실 환자 및 합병증 치료 환자를 제외하였는데 이들의 구강 점막염 중증도가 더 높을 가능성이 존재한다. 또한, 진단 후 이식 전까지 환자의 치료 과정을 단순히 항암 횟수만으로 조사하였기 때문에 항암제의 종류로 인한 영향이 배제되었다는 한계점이 있다.

추후 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염을 감소시킬 수 있는 간호중재 프로그램을 개발하고 적용하여 그 효과를 파악할 수 있는 후속 연구와 구강 점막염의 중증도에 따른 이식 후 합병증 발병율과 이와 관련된 이식 편대 숙주반응과의 관계 및 사망율을 파악하여 분석하는 연구를 제언한다. 또한, 치료관련 요인에 환자의 심리적, 신체적 문제를 반영하는 요인을 추가하고 외생 변수를 통제할 상태에서의 구강 점막염 관련 요인 분석을 제언한다.

결 론

본 연구는 조혈모세포이식 환자의 구강 점막염의 발생상태와 이

에 영향을 미치는 요인을 파악하여 중증도에 대한 영향을 예측하고 중증도에 따른 이식 후 환자 결과를 확인하기 위해 시행된 후향적 조사 연구이다. 서울 소재 1개 대학병원에서 전자 의무기록을 이용하여 2011년 1월부터 12월까지 1년간 조혈모세포이식을 시행한 환자 222명을 대상으로 하였다.

본 연구 결과 대상자 중 Grade II 이상의 구강 점막염이 발생한 환자는 69.8%였으며, 구강 점막염에 영향을 미치는 요인은 진단명, 이식의 형태, 산소 흡입, 이식 전 진통제 투여 횟수 등으로 나타났다. 또한, 구강 점막염의 중증도는 이식 후 재원기간, 금식일 수, 비경구 영양제 투여일 수, 항생제 사용일 수, 마약성 진통제의 사용 횟수 및 용량을 증가시키는 것으로 확인 되었다.

본 연구 결과는 조혈모세포이식 환자들의 구강 점막염 발생 가능성을 예측하여 가능성이 높은 환자에게 이식 과정 초기부터 적극적인 구강관리를 적용하는 등 적절한 교육과 간호중재를 제공하여 이식 후 환자 회복에 긍정적인 영향을 줄 수 있는 간호 계획 수립에 기여할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Larsen J, Nordstrom G, Ljungman P, Gardulf A. Symptom occurrence, symptom intensity, and symptom distress in patients undergoing high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation. *Cancer Nursing*. 2004;27(1):55-64.
- Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-García V. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17(1):e94-e101.
- Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3233-3241. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1900-x>
- Nicola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: An overview. *Haematologica*. 2007;92(2):222-231.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2000;8(1):33-39.
- Eilers J, Million R. Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars in Oncology Nursing*. 2011;27(4):e1-e16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2011.08.001>
- Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*. 2009;45(12):1015-1020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>
- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Supportive Care in Cancer*. 2007;15(5):491-496. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-006-0176-9>
- Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Seminars in Oncology*. 2003;30(6 Suppl 18):76-83.
- Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(5):933-939. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1164-2>
- Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncology Nursing Forum*. 2004;31(4 Suppl):13-23. <http://dx.doi.org/10.1188/04.onf.s4.13-23>
- Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*. 2008;87(10):837-845. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-008-0508-6>
- Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncology*. 2011;47(3):153-162. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.11.019>
- Vokurka S, Bystricka E, Scudlova J, Mazur E, Visokaiova M, Vasileva E, et al. The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-I-PAM 200 mg/m(2) autologous hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Oncology Nursing*. 2011;15(5):508-512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2011.01.006>
- Park MH, Park JS. Difference of oral mucositis in hospitalized cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Oncology Nursing*. 2013;13(2):76-84. <http://dx.doi.org/10.5388/aon.2013.13.2.76>
- Son YJ, Shin YJ, Cho MY, Kim SH, Park OS, Han SY, et al. The development of an oral care protocol for cancer patients receiving chemotherapy and its effects. *Journal of Korean Clinical Nursing Research*. 2011;17(1):113-122.
- Song CE, So HS, Ju D, Kim EJ. Randomized controlled trial for preventing stomatitis and discomfort among acute leukemic patients. *Journal of Korean Oncology Nursing*. 2011;11(1):33-40. <http://dx.doi.org/10.5388/jkon.2011.11.1.33>
- Choi SE, Kim HS. Sodium bicarbonate solution versus chlorhexidine mouthwash in oral care of acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy: A randomized controlled trial. *Asian Nursing Research*. 2012;6(2):60-66.
- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2201-2205.
- Nicola P. Mucositis in malignant hematology. *Expert Review of Hematology*. 2010;3(1):57-65. <http://dx.doi.org/10.1586/ehm.09.71>
- Strobel ES, Bauchmuller K, Ihorst G, Engelhardt M. Frequency, severity and risk factors for oral mucositis after BEAM conditioning and autologous peripheral blood stem cell transplantation: A single center analysis and review of the literature. *Leukemia and Lymphoma*. 2007;48(11):2255-2260. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190701636492>
- Cheng KK. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with can-

- cer. *European Journal of Cancer Care*. 2008;17(3):306-311. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2007.00843.x>
23. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT-results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(5):727-732. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.184>
24. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncology*. 2003;39(2):91-100.
25. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *British Journal of Haematology*. 2000;110(2):292-299.
26. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*. 2008;52(1):61-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
27. Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, Bernhard L, et al. A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;30(9):587-591. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1703694>
28. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20162>
29. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1268-1275. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2004.05.147>
30. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemanno J, Bossi P, van de Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3191-3207. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1871-y>