

NÖTROPENİK HASTADA ORAL MUKOZİT: AYIRICI TANI ve TEDAVİ

Doç. Dr. Muhit ÖZCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Malignite tedavisinde yaşam kalitesini en çok etkileyen komplikasyonlardan biri olan mukozit oldukça sık görülmektedir. Yüksek doz tedavi alanlarda %50-90 oranlarında görülüp, bunların %80'e yakını ağır mukozit derecesindedir. Ağrıya yol açarak hidrasyonu, beslenmeyi, iletişim kurmayı ve uykuyu bozar. Ayrıca beslenme yolundaki membran bütünlüğünün bozulması; bakteri, mantar ve virüslerin lokal invazyonunu olanaklı kılar. Ağızdaki lokalize ülserasyonların bazıları sistemik infeksiyonlara yol açabilir. Febril nötropeni olgularında oral odak sıklığı %30'lara ulaşabilmektedir. Mukozit gelişimi ve ağırlığı konusu hastadan hastaya geniş değişiklikler gösterir. Ancak aynı hastada değişkenlik çok daha az olmakta ve bu nedenle ciddi mukozit gelişenlerde, izleyen kemoterapi sikluslarında doz reduksiyonu gerekebilmekte, hatta tedavi gecikebilmektedir. Mukoza hasarının tedavisi özel ilgi, zaman ve masraf gerektirmektedir. Mukozitli olgularda temel yaklaşımlar; ağrının giderilmesi ve bakteriyel-fungal infeksiyöz komplikasyonların önlenmesine yöneliktir.

Yeni tedavi edici ajanların mukozit yapıcı yan etkileri beklenenden fazla olmaktadır. Saldırgan tedavilerin giderek daha fazla kullanıldığı günümüzde mukozit de daha fazla sorun oluşturacaktır. Bu nedenle oral mukozitin korunması önem taşımaktadır.

Kemoradyoterapi komplikasyonu olarak gelişen oral mukoza inflamasyonu küçük bir plaktan, ağrı nedeniyle tüm oral alımı durduran yaygın hasara kadar değişebilir. Özefagusa da ilerleyerek disfaji ve odinofajiye yol açar ve böylece beslenmeyi bozar.

Kemoterapi ve radyoterapinin her ikisi ayrı ayrı mukozit yaptıkları gibi, örneğin baş boyun malignitelerinin tedavisinde kombine kullanıldıklarında etkileri aditif olmaktadır. Pek çok kemoterapötik ajan mukozit yapmakla birlikte 5-fluorourasil, dakti-

nomisin, doksorubisin, daunorubisin, etoposid, vinblastin ve metotreksat en başta yer alırlar. İlaçların uygulama şekli de önemlidir. Örneğin 5-FU ardışık günlerde verildiğinde oral mukozit, haftalık şekilde verildiğinde diare daha ön planda olmaktadır. Metotreksat özellikle plevra veya periton boşluğunda sıvısı olan hastalara verildiğinde daha ağır bir mukozite neden olur. Baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ise akut dönemde inflamasyon, subakut ve kronik dönemde ise tükürük bezi fonksiyonlarında azalmaya yol açar. Kemoradyoterapi konkomitan olduğunda, ardışık olmasına oranla daha fazla mukozitle sonuçlanır. En ağır mukozitlerden biri metotreksat veya 5-FU ile birlikte baş boyun radyoterapisi sırasında görülmektedir.

Sitotoksik ajanların hangi mekanizma ile mukozite yol açtığı kesin belli değildir. Doğrudan hücresel toksisitenin (direkt stomatotoksisite) yanısıra, oral toksisite gelişiminde immünsüpresyon ve mielosüpresyonun (indirekt stomatotoksisite) da rolleri vardır. Ayrıca sitokinlerin başlatıcı rolleri üzerinde de durulmaktadır. Doğrudan toksisite sonrası immün ve mielosüpresyon halleri gelişimi infeksiyonları çok kolaylaştırır. *C. albicans* hemen tüm mukozal lezyonlarda bulunabilir (psödomembranöz kandidiyazis, kronik hiperplastik kandidiyazis, kronik eritematöz kandidiyazis, anguler cheilitis). Bakteriyel periodontal infeksiyonlar, tükürük bezi iltihapları ve gingiva iltihapları sık görülüp, sepsisler için giriş kapısı oluştururlar.

PATOFİZYOLOJİ

Malignite tedavisinde hedef; hücrenin öldürülmesi ve bunu yaparken de olabildiğince tümör hücrelerinin normal hücrelere oranla daha fazla tahrip edilebilmesidir. Ancak bu sırada özellikle hızlı bölünme ve "turnover"i olan hücrelerin ölümü de artmaktadır. Hücre siklusuna spesifik ilaçlar kullanıldığında

mukoza ve kemik iliği hasarı kaçınılmaz olmaktadır. Direkt stomatoksik etki, tedaviden hemen sonra başlar; 7-10. günlerde pik yapar ve 2 haftada rezolüsyona uğrar. İndirekt stomatotoksiste ise tedaviden 12-14 gün sonra ortaya çıkar (hematolojik değerlerin en düşük olduğu dönem). Mukozitin başından sonuna dek 4 faz bulunur; başlangıç inflamatuvar-vasküler aşama, epitelyal faz, ülseratif-bakteriyolojik aşama ve iyileşme aşaması. Epitelyal hücre dökülmesi sürerken, yerlerine gelecek hücrelerin geliş süreleri gecikir. Histolojik incelemede displazi, hiperplazi, glandüler dejenerasyon ve kollajen yıkımı izlenir. Epitelyal iyileşme geciktikçe mukozanın bariyer fonksiyonu da bozulur. Normalde mukoza hücrelerine tutunup onların dökülmesi ile ortamdan uzaklaşan bakteriler ve *C. albicans* mukozada proliferasyon ve invazyon için yeterli süre bulurlar. Mukozal bezlerin fonksiyonlarında azalma oral patojenlerle mücadele edecek olan humoral faktörlerin azalmasına yol açar. Patojen ajanlara karşı önemli diğer savunma mekanizması ise Waldeyer halkasında bulunan lenf dokusudur.

Oral mukoza bütünlüğü bozulduğunda bakteriyel (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. mitis*), fungal (*Candida*) ve viral (H. simplex) infeksiyonlar görülebilir. Nötropenik hastada oral lezyonlar beklenenden çok farklıdır. Örneğin HSV infeksiyonunda izlenen dudaklardaki veziküllerin yerine, eşlik eden mukozal inflamasyon, nonspesifik ülserasyon, kanama, yapışmış gıda partikülleri nedeniyle tanısı güç lezyonlar izlenir. Bu nedenle nötropenik ve ağırlı ülseratif lezyonları olan hastada bazen empirik asiklovir kullanımı en iyi tanısal test olabilmektedir.

Akut oral mukozit sitotoksik tedaviden 7-10 gün sonra başlar. Mukozal yanma hissi ilk belirti; eritem ise ilk bulgudur. Bunu izleyen birkaç günde erozyon ve ülserasyon gelişir ve günlerce sürebilir. Bu aşamada kanama ve infeksiyon tabloya eklenir ve çok şiddetli ağrı mevcuttur. Bu aşamalarda kişisel hijyen ve kullanılan ajanların yoğunluğu belirleyicidir.

Mukozitin ayırıcı tanısında infeksiyon ve kemik iliği transplantasyon hastalarında "graft versus host" hastalığı düşünülmelidir. Tüm mukozit seyri boyunca sık kültür ve boyama yöntemleri ile bakteri ve fungal ajanlar araştırılmalıdır. HSV reaktivasyonu büyük olasılık olduğundan üzerinde önemle durulmalıdır (viral kültür veya ülserli epitelde immunfloresan ile).

KORUNMA

Mukozit gelişimi hakkında risk faktörleri; hasta ile ilişkili ve tedavi ile ilişkili olarak gruplandırılır. Hasta ile ilişkili faktörler; yaş, beslenme durumu, hastalığın tipi, tedavi öncesi oral bölgenin durumu, tedavi sırasında ağız bakımı ve tedavi öncesi lökosit sayısıdır. Tedavi öncesi varolan oral hastalıklar veya bunlarla ilişkili tedavi girişimleri sitotoksik tedavi sonrası komplikasyon riskini arttırmaktadır. Ağız mukozası sert dişler, diş plakları, köprüler, sert gıdalar, sıcak ve soğuk sıvılar nedeniyle aşırı travmaya maruz kalan bir bölgedir. Spesifik tedavi öncesi iyi bir dental restorasyon (hasta dişler, plaklar, gingivitis tedavisi) yapılmalıdır. Tedavi sırasında oral hijyen çok önemlidir. Yumuşak bir diş fırçası ile yemek sonraları dişler fırçalanmalıdır. Ağır trombositopenisi olan hastalarda klorheksidinli gargaralar yararlı olur. Genel durumu uygun hastalara tuzlu su veya sodyum bikarbonatlı gargaralar önerilebilir. Yumuşak ve ılık gıda alınması travmaları azaltacaktır. Taze meyve ve sebzeden uzak durulmalı ve pişmiş gıdalar seçilmelidir. Lösemi ve transplant hastalarında antifungal-antiviral profilaksi uygulanabilir. 5-FU uygulaması sırasında buz parçaları ile ağız mukozasının soğutulması (kriyoterapi) toksisiteyi azaltabilmektedir. Tükürük bezlerinden ekskrete edilen bir ajan olan etoposid kullanımı sırasında antikolinerjik ajan olarak propanetelin eklenmesi mukoziti azaltmaktadır. Aşırı ağız kuruluğu durumlarında kullanılabilecek sentetik tükürük preparasyonları mevcuttur.

TEDAVİ

Yakın zamanlara kadar mukozit konusunda kabul gören önemli bir skorlama sisteminin yokluğu bu alanda klinik çalışmaları kısıtlamıştır. Yakın dönemde kolay kullanılabilir bir skorlama sistemi önerilmiş olup, bu sistem ülserasyon ve psödomembran oluşumu ile eritemi objektif, ağrı ile yutma yeteneğini de subjektif ölçütler olarak ileri sürmektedir. Benzilaminhidroklorid (baş-boyun kanserleri), B-karoten (oral kanser), allopürinol (GI kanser), sukralfat mukozit tedavisinde yararlı olmaktadır. Lidokain %2'lik solüsyonu yemeklerden önce ağrıyı azaltır. Benzokain içeren jeller yaygın olmayan lezyonların tedavisinde kullanılabilir. *Candida* için nistatin, klotrimazol, oral ketokonazol; bunların etkisiz olduğu durumlarda çok düşük doz IV amfoterisin kullanılabilir. Radyasyonun oluşturduğu tükürük azalmasının tedavisinde pilokarpin gibi sialogog ilaç veya şekersiz sakız kullanılabilir. Ağrı kesici olarak narkotikler çekinmeden kullanılmalı-

dır. Mukozitin ağırlığına bağlı olmak üzere parenteral beslenme desteği veya tam sıvı diyet önerilebilir.

Günümüzde sistemik veya topikal büyüme faktörü kullanımı (G-CSF, GM-CSF) konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Talidomid, “transforming growth factor B”, keratinosit “growth” faktör, misoprostol, IL-11, sığır laktoferrini, parenteral glutamin replasmanı ile korunma ve laser uygulamaları henüz denenmekte olan diğer terapötik yaklaşımlardır.

KAYNAKLAR

1. Sonis ST. Oral Oncol 1998;34:39-43.
2. Sonis ST. Cancer 1999;85:2103-13.
3. Karthaus M. Bone Marrow Transplant 1999;24:1095-108.
4. Decker-Bauman C. Eur J Cancer 1999;35:202-7.
5. Jacobson JM. N Engl J Med 1997;336:1487-93.
6. Gallagher JG. In: Handbook of Supportive Care in Cancer 1995:147-56.
7. Wilkes JD. Semin Oncol 1998;25:538-51.