

KEMOTERAPİ GÖREN HASTALARDA AĞIZ FLORASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Doç.Dr. Ülker GÜÇ (☆)
Yard.Doç.Dr.Nevin AKYÜZ (☆☆)
Prof.Dr.Ömer KASIMOĞLU (☆☆☆)
Dr.Ahmet KIZIR (☆☆☆☆)

Kemoterapideki son gelişmeler, malign hastalıklardan etkilenen kişilerin yaşam niteliğinde ve yaşama süresinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu durum, toplumda sitostatik ilaç kullanan kanserli hasta sayısının artmasına sebep olmuş ve kemoterapinin yan etkilerinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur (1).

Sitostatik ilaçların çoğunun başlıca toksik etkileri immün sistemi ve kemik iliğini baskı altında tutarak hastada enfeksiyona eğilimi arttırmalardır. Antitümör ajanların bilinen sistemik yan etkileri kalp yetmezliği, hipertansiyon, karaciğer ve böbreğe toksik etkiler, diare, lökopeni, trombositopeni, ağız kuruluğu ve çiğneme güçlüğüdür (1,2).

-
- (☆) İ.Ü.Dişhek.Fak.Ağız, Diş, Çene Hast ve Cerrahisi Anabilim Dalı.
(☆☆) İ.Ü.Dişhek.Fak.Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerrahisi Anabilim Dalı.
(☆☆☆) İ.Ü.Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
(☆☆☆☆) İ.Ü.Tıp Fak. Radiodiagnostik ve Radioterapi Anabilim Dalı.

Kanser kemoterapisinin komplikasyonlarını en çabuk ve açık bir biçimde yansıttığı için, ağız mukozası ve tükürükteki değişiklikler pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir (3,4,5,6,7).

Sitostatik ilaçların oral komplikasyonları direkt mukozal değişikliklere bağlı olduğu gibi, tükürüğün miktar ve yapısında görülen değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan immunosupresyondan da kaynaklanmaktadır (1).

Dreizen, kanser kemoterapisinin ağız belirtilerini incelemiş, antitümör drogların tümörosidal ve toksik dozları arasında çok dar bir sınır olduğunu ifade etmiştir (2).

Çeşitli yazarlara göre kemoterapinin oral komplikasyonları periodontitis, stomatitis, gingivitis ve dişeti kanamaları, ağız mukozasında ülserasyon, nekroz, aft, ağız kuruluğu, çiğneme güçlüğü tükürük akımında azalma, tad alma bozukluğu, ağız mukozasında yanma hissi rahatsızlıklardır (1,2,5,8). Bu komplikasyonlara karşı önlem alınmadığı zaman çok ciddi durumların ortaya çıkabileceği yine bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (9,10,11).

Biz de çalışmamızda en az 3 ay süre ile kemoterapi görmüş hastaların ağız florasında meydana gelen değişiklikleri ve potansiyel patojenlerin dağılımını inceleyerek kaynaklar ışığında tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızı İ.Ü. Tıp Fak. Onkoloji Enstitüsüne sitostatik tedavisi için başvuran, yaşları 16 ile 76 arasında değişen 12'si erkek, 13'ü kadın olmak üzere, altısı meme, dördü over, dördü lenfoma, ikisi akciğer, ikisi gastrointestinal sistem, ikisi kemik, ikisi nazofarinks ve tonsilla, biri liposarkom, biri lakrimal bezde, biri de nüks beyin tümörü olan toplam 25 hastada yaptık.

Hastalarımıza Adriblastin, Methotrexate, Endoxan, Vincristine, Prokarbazin, Prednizolon, 5-Fluorourasil, Mitomycin C, Sis-platin, Bleomycin gibi sitostatik ilaçlar kombine olarak uygulanmaktadır. Hastalarımızı en az üç ay sitostatik tedavi görmüş olanlar arasından seçtik.

Araştırmamızda mikrobiyolojik çalışmalar İ.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hastalardan steril eküviyonla damak, dil ve lingual sulkustan muayene maddesi olarak glukozlu buyyon besiyerine ekim yapıldı. Muayene maddesi içerdiği mikroorganizmalar hakkında ön bilgi edinebilmek amacıyla preparat hazırlanarak Gram yöntemiyle boyandı. Daha sonra petri kutusunda tavşan kanlı jeloz besiyerine ve Sabouraud besiyerine azaltma yöntemi ile ekildikten sonra besiyerleri 37 C 'de etüve kaldırıldı. Bir gün üremeye bırakıldı. Üreme görülen uygun kolonilerden eğri Levinthal besiyerine saf kültürler alınarak, elde edilen suşların biokimyasal özellikleri incelendi. Maya şeklinde üreyen mantarların tanısı için saf kültürler mısır unu jeloz besiyerine kontrol suşla birlikte ekilerek klamidospore yapıp yapmadıkları incelendi. Klamidospore yapanlar Candida albicans olarak değerlendirildiler. Ayrıca izole edilen suşlar şekerli besiyerlerine ekilerek, suşların biokimyasal özellikleri incelenerek hangi tür candida oldukları belirlendi. Disk yöntemi ile antibiyotik hassasiyet testi yapıldı.

Hastalarımızın tükürük pH değerleri Universal Indicator pH: kağıdı ile tesbit edildi.

Araştırma süresince hastalarımızın antibiyotik almamalarına özen gösterildi.

BULGULAR

Ağzın çeşitli yerlerinden alınan muayene maddelerinde üreyen bakterilerin patojenlikleri saptanmış, muayene maddesinde üreyen alfa ve non hemolitik streptokoklar, neisseria cinsinden bakteriler ve Gram pozitif çomak şeklindeki bakteriler normal flora bakterileri olarak kabul edilmişlerdir.

Hastalardan aldığımız muayene maddelerinden izole edilen çeşitli mikroorganizmalar arasında patojen olarak kabul edilen bakteriler ise, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans ve Candida tropicalistir. Araştırmamızda 14 hastada normal flora bakterileri, altı hastada normal flora bakterilerinin yanında Candida albicans, üç hastada Candida Tropicalis ve Klebsiella oxytoca izole edilmiştir. 11 hastada üreyen candida cinsi mikroorganizmaların

yedi hastada Candida Albicans, dördünde Candida Tropicalis olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Normal flora bakterileri tesbit edilen hastalarda tükürük pH ortalaması 6.08, normal flora ile birlikte Candida cinsi mikroorganizmaların ürediği belirlenen hastalarda 5.73 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Candida türü mikroorganizma tesbit edilen ve edilmeyen grupların ortalama tükürük pH değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Kemoterapi uygulanan hastaların tümünde tükürük akış hızında azalma gözlenmiştir.

Tablo - 1: Hastalardan alınan muayene materyallerinin mikrobiyolojik inceleme sonuçları.

Vaka Sayısı	Normal Flora	Normal Flora C.Albicans	Normal Flora C.Tropicalis	Toplam
25	14	7	4	25
%	56	28	16	100

Tablo - 2: Mikrobiyolojik inceleme sonucunda Candida tesbit edilen ve edilmeyen grupların ortalama tükürük pH değerleri.

	Normal Flora Üreyen	Normal Flora Candida
Ortalama pH	6.08	5.73

Tablo - 3: Candida tesbit edilen ve edilmeyen grupların tükürük pH ortalamalarının istatistik analizi.

	t	p
Candida tesbit edilen	1.5183	0.10 < p < 0.20
Candida tesbit edilmeyen		

TARTIŞMA

Sitostatik ilaçların oral komplikasyonlarının dağılımı, sıklığı ve tipleri konusunda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Sitostatik ilaçların oral komplikasyonları ilacın dozuna, cinsine ve toksik etkisine göre çeşitli şekillerde görülmektedir (8).

Bodey'e göre kanser hastalarında hücrel savunma mekanizmasının bozulması fungal infeksiyonların meydana gelmesini kolaylaştırır. Araştırmacıya göre kanser hastalarının yaklaşık % 5'inde orofaringeal kandidiasis meydana gelmektedir. Kemoterapi sonucu meydana gelen yaygın infeksiyonların % 75'ine *C. albicans*lar, % 20'sine de *C.tropicalis*ler neden olmaktadır (3).

Sharon ve arkadaşları 18 lösemili hastada yaptıkları çalışmada 15 hastada mantarların ürediğini saptamışlardır (7).

Sonis ve arkadaşları, neoplastik hastalıkların tedavisinde 40 yaşın altındaki hastalarda % 70 oranında, 40 yaşın üstündeki hastalarda ise % 24 oranında oral komplikasyonların ortaya çıktığını, bunların da % 19'unda bakteriyel ve fungal infeksiyon belirtileri görüldüğünü ifade etmişlerdir. Oral komplikasyonların özellikle Adriamycin, Cytoxan ya da Prednisone alan hastalarda daha büyük oranda meydana geldiklerini belirtmişlerdir (8).

1978'de Brown ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada radyoterapi sonrası oral mikroorganizmalar, immunoglobulin ve diş çürüğü ilişkilerini araştırmışlar, *Streptococcus Mutans*, *Lactobacillus*, *candida* gibi bazı mikroorganizmalarda artma saptamışlardır (12).

Martin ve arkadaşları, ağız ve larinks kanseri bulunan hastaların radyoterapi uygulanmasından sonra ağız ve derideki mantar florasını incelemişler ve mantar türlerinde artış kaydetmişlerdir. Üreyen mantarlardan en fazla izole edilen türün *C.albicans* ve *C.tropicalis* olduğunu saptamışlardır (6).

Main ve arkadaşları sitostatik tedavi gören hastalarda potansiyel patojen mikroorganizmaların özellikle candidaların, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli*

gibi koliformların ve Klebsiella cinsinden bakterilerin sayılarının arttığını belirtmişlerdir. Araştırmacılara göre sitostatik tedavi gören hastaların % 40'ında bu tür infeksiyonlar görülmekte ve bu komplikasyonlar hastanın hayatını ciddi ölçüde tehdit etmektedirler (1).

Bizim yaptığımız çalışmada da 25 hastadan 11'inde yani % 44 oranında candida cinsi mikroorganizmalar üremiştir. Ayrıca iki hastada da klebsiella cinsi mikroorganizmaların üremesi yukarıda adı geçen araştırmacıların bulguları ile uyum sağlamaktadır.

Candidalar insanda ağızda, deri ve mukozalarda bulunan çok hafif yüzeysel infeksiyonların yanısıra çok ağır seyreden sistemik infeksiyonlarda etken olarak bulunabilen potansiyel patojen mikroorganizmalardır. Ağız normal ya da geçici florasındaki mikroorganizmalar arasında bulunduğu tartışmalıdır. Yaptıkları yüzeysel ve derin infeksiyonlarda organlara yayılarak keratit, artrit, osteomyelit, peritonit ve septisemi sonucu endokardit ve meninjit gibi ağır klinik tabloları ortaya çıkarmakta ve ölümle sonlanan vakalara neden olabilmektedirler (9,10,11,13,14).

Mikroskopla yuvarlak, oval hücreler şeklinde görülen Gram pozitif mikroorganizmalar maya ya da mayamsı mikroorganizmalar olarak da tanımlanırlar. Çeşitli ağız hastalıkları ve sistemik hastalıklarda, beslenme bozuklukları, gebelik, geniş etki alanlı antibiyotikler, kemoterapötikler, kortikosteroid ve immunosupressif ilaçların kullanılması ile Candida infeksiyonlarında artış çeşitli araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (3,13,14,15).

Candidaların normal ağız florası kapsamında olup olmadıkları çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir (15, 16,17).

Çetin ve arkadaşları, 1970 yılında üniversite öğrencileri arasında yaptıkları çalışmalarda ağız ve boğaz bölgelelerinden alınan muayene maddelerinde Candidaların % 8 oranında bulunduğunu bildirmişlerdir (16).

Güvener yaptığı doktora çalışmasında, sağlıklı bireylerde Candidaların ağızda bulunma oranını % 2 olarak saptamıştır (17).

Candida cinsi mikroorganizmalar içinde patojenliği en fazla olan tür C.albicans'tır. Bundan başka C.tropicalis de patojen suşlardandır (17).

Ang, periodontal hastalıkların oluşmasında rol oynayan potansiyel patojen mikroorganizmalardan en önemlilerinin Candidalar olduğunu ve bunlardan da en fazla C.albicansların izole edildiğini bildirmiştir (15).

Yaptığımız çalışmada 25 hastanın 11'inde Candida cinsi mikroorganizmanın üremesi ve bunlarında 7'sinde patojenliği en fazla olan Candida albicans cinsi olması, kemoterapi gören hastalarda ağız bakımının en iyi şekilde yapılması candida enfeksiyonlarına karşı etkili oral ve sistemik komplikasyonlarının en aza indirilmesi gerektiği düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

Ö Z E T

Araştırmamızda en az üç ay süre ile sitostatik tedavi görmüş 25 kanserli hastada ağız florasında meydana gelen değişiklikler ve tükürük pH değerleri incelendi.

14 hastada normal flora bakterilerinin, 7 hastada normal flora ile birlikte Candida Albicans, 4 hastada Candida Tropicalis olmak üzere 11 hastada Candida cinsi bakterilerin, 2 hastada Candida cinsi bakterilere ilaveten Klebsiella pneumoniae ve Klebsiella oxytoca'nın ürediği tesbit edildi.

Kemoterapi uygulanan hastalarda tükürük akış hızında ve tükürük pH değerlerinde azalma saptandı. Candida türü mikroorganizma tesbit edilen ve edilmeyen hasta gruplarının ortalam tükürük pH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yaptığımız çalışmada kemoterapi uygulanan hastaların % 44'ünde Candida cinsi mikroorganizmaların üremesi ve bunların da % 28'inin patojenliği fazla olan Candida Albicans cinsi mikroorganizmalar olması, kemoterapi uygulanan hastalarda ağız bakımının en iyi şekilde yapılması ve Candida enfeksiyonlarına karşı etkili önemlerin ciddi durumlar ortaya çıkmadan alınarak, kemoterapinin oral ve sistemik komplikasyonlarının en aza indirilmesi gerektiği fikrini kuvvetlendirdi.

S U M M A R Y

We have investigated the changes in the mouth flora and in the salivary pH values of 25 patients with malign tumors, who have been under chemotherapy.

We found out normal micro-flora in 14 patients. In 11 patients candida group of fungi; of which 7 were Candida Albicans and 4 Candida Tropicalis were discovered. In 2 patients, in addition to Candida group, Klebsiella pneumoniae and Klebsiella Oxytoca colonies were isolated.

We established that the saliva flowing rate and the saliva pH values of the patients under chemotherapy were decreased. The medium salivary pH values of the group, in which Candida were isolated and those of the group without candida, were not found significantly different.

In our investigation we determined that in % 44 of the patients who have seen under chemotherapy, candida type of bacteria were isolated. % 28 of these were candida Albicans which was rather pathogenic. These conditions emphasize the fact that the patients who have been treated by chemotherapy should have a healthy and clean mouth, and should take precaution against candida infections in order not to have serious problems.

K A Y N A K L A R

- 1- Main, B.E., Calman, K.C., Fergusson, M.M., Kaye, S.B., Mac Farlane, T.W., Mairs, R.J., Samaranayake, L.P., Willox, J., Welsh, J.: The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. Oral Surg., 58: 545-548, 1984.
- 2- Dreizen, S.: Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. J.Pros.Dent., 40:650-655, 1978.
- 3- Bodey, G.P.: Fungal Infections in the Cancer Patient, SA Med.Journal, 10 Dec. 1977.
- 4- Bruya, M.A., Madeira, N.P.: Stomatitis after chemotherapy, American J.Nurs., 75:1349-1352, 1975
- 5- Dreizen, S., Bodey, G.P., Rodriguez, V.: Oral complications of cancer chemotherapy., Postgrad, Med, 58:75-82, 1975.

- 6- Martin, M.V., Al-Tikriti, U., Bramley, P.A.: Yeast flora of the mouth and skin during and after irradiation for oral and laryngeal cancer, J.Med, Microbiol., 14: 457, 1981.
- 7- Sharon, A., Berdicevsky, I., Ben-Aryeh, H., Gulman, D.: The effect of Chlorhexidine mouth rinses on oral Candida in a group of leukemic patients, Oral Surg., 44: 201, 1977.
- 8- Sonis, T.S., Sonis, A.L., Lieberman, A.: Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. JADA, 97: 468-472, 1978.
- 9- Black, J.T.: Cerebral candidiasis; Case report of brain abscess secondary to Candida albicans and review of literature, J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry, 33: 864, 1970.
- 10- Brandstetter, R., Brause, B.: Candida parapsilosis endocarditis, JAMA, 243: 1073, 1980.
- 11- Konukman, S., Konukman, E., Kasımoğlu, Ö.: Kandida infeksiyonları ve bir vaka bildirisi. İ.Ü.Dişhek.Fak.Derg., 4: 469, 1973.
- 12- Brown, L.R., Dreizen, S., Daly, T.E., Drane, J.B., Handler, S., Riggan, L.J., Johnston, D.A.: Interrelations of Oral Microorganisms, Immunoglobulins, and Dental Caries Following Radiotherapy, J.Dent.Res., 57: 882-893, 1978.
- 13- Holbrook, W.P., Rodgers, G.D.: Candida infections: Experience in a British Dental Hospital, Oral Surg., 49: 122, 1980.
- 14- Nolte, W.A. (Ed.): Ağız Mikrobiyolojisi (Çev.Özdem Anđ). İ.Ü.Dişhek.Fak.İst., 1977.
- 15- Anđ, Ö., Külekçi, G., Güvener, Z., İnnaç, D., Küçükler, M., Balkanlı, O.: Çeşitli ağız ve diş hastalıklarından izole edilen bakteriler. Türk Diş Tabipleri Cemiyeti Bülteni, 70:5-18, 1986.
- 16- Çetin, E.T., Anđ, Ö., Töreci, K., Berkiten, R.: Investigations on aerobic oral and nasal flora of University students, Pathol. Mikrobiol., 37: 185, 1971.
- 17- Güvener, Z.: Çeşitli ağız hastalıklarından ve normal bireylerden izole edilen candida şuşları ve antifugal antibiyotiklere hassasiyetleri, Doktora Tezi, İ.Ü.Dişhek. Fak. İst., 1982.