



KEMOTERAPİYE BAĞLI MUKOZİT MUCOSITIS RELATED TO CHEMOTHERAPY

Doç.Dr. İlhami KİKİ *

Makale Kodu/Article code: 1067

Makale Gönderilme tarihi: 30.01.2013

Kabul Tarihi: 30.01.2013

ÖZET

Kemoterapiye bağlı mukozit, sistemik kemoterapinin kişiye sınırlı bir komplikasyonudur. Esas olarak hızlı bölünen epitelyal hücrelerin kemoterapi tarafından uyarılan hasarı ve reaktif oksijen radikallerinin artması ve salınması sonucu gelişir. Oral beslenmeyi bozmasının yanı sıra mukozit aynı zamanda mikrobiyal ajanlara karşı mukozal bariyerin bozulması nedeniyle sistemik bakteriyemi, fungemi ve viremiye de yol açabilir. Her ne kadar çeşitli profilaktik ve terapötik yaklaşımlar mevcut olsa da bunlardan çoğu etkin değildir. Risk değerlendirmesi ve etkin önleyici tedavi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Mukozit

ABSTRACT

Chemotherapy induced mucositis is a self-limited complication of systemic chemotherapy. It is mainly due to the chemotherapy induced DNA damage of rapidly dividing epithelial cells and release and upregulation of reactive oxygen radicals. In addition to interfering oral nutrition, mucositis can also lead to systemic bacteremia, fungemia and viremia due to the destruction of mucosal barrier against microbial agents. Although, several prophylactic and therapeutic approaches are available, most of them are ineffective. Risk assessment and effective preventive treatment is mandatory.

Keywords: Chemotherapy, mucositis

GİRİŞ

Kanser tedavisinde hem akut hem de kronik oral toksisite sık gözlenir. Akut toksisiteler arasında mukozit, tükrük değişiklikleri, tat değişiklikleri, enfeksiyon ve kanama, geç toksisiteler arasında ise mukozal atrofi ve xerostomi sayılabilir.¹

Mukozit: Kemoterapinin kişiye sınırlı yan etkisi olup tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilir ve kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda önemli bir sorundur. Semptomlar oral ülserasyon, disfaji, odinofaji, diyare ve malabsorbsiyon tarzında olabilir.² Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastaların %35-40'ında mukozit görülür.³ Özellikle hazırlama rejiminde radyoterapi uygulanan allogeneik kök hücre transplantasyon hastalarında mukozit hem daha sık hem de daha ağırdır.⁴

Mukozal bariyerin kemoterapiye bağlı hasarlanma mekanizması karmaşıktır. Gerek kemoterapi gerekse radyoterapi hem DNA hasarı oluşturarak hem de DNA dışı hedefleri direkt etkileyerek serbest oksijen radikali oluşumunu uyarır. Bu uyarı sonucunda çeşitli proinflatuar sitokinlerin yapımı artar. Sonuçta doku hasarı ve ülserasyon gelişir ve mukozal bakteriyel kontaminasyona açık hale gelir.³

Risk Faktörleri: Mukozit gelişimi ve derecesi gerek kullanılan ilaca, gerek verilen doza gerekse hastanın toleransına göre değişkenlik gösterir. Özellikle DNA siklusuna özgün kemoterapötik ajanlar daha fazla mukozite neden olur. Bunların arasında;

- Bleomisin
- Etoposid
- 5 fluorourasil
- Metotreksat ve
- Doksorubisin sayılabilir.⁵

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı/ERZURUM



Tedavi öncesi oral hastalık (kötü hijyen, çürükler ve periapikal patolojiler, periodontal hastalık) varlığının kemoterapiye bağlı mukoziti artırdığı düşünülmektedir.⁶ Keza baş ve boyun bölgesine

Kemoterapötik ajanlar özellikle hızlı çoğalan hücreler üzerine toksik etki yapar. Genç hastalarda mukozal mitoz hızının yüksek olmasına bağlı mukozit gelişimi daha sıktır. Genetik yatkınlığın rolü henüz kanıtlanamamıştır.

Klinik Belirtiler: Genellikle tedaviden sonraki 1 haftada stomatotoksisite pik yapar. Mukozitin derecesi ağızda hafif yanmadan ciddi eroziv ülserlere ve oral beslenemeye kadar değişebilir. Başlangıçta yumuşak dokuda eritem gözlenirken zamanla düzenli sınırlı kabarık beyaz plaklar ve mukozal soyulmaya bağlı yüzeysel ülserler görülür. Birlikte görülen nötropeni de bu bölgelerden bakteriyel kontaminasyon ve sepsis gelişimine zemin hazırlar Mukozit genellikle kendi kendini sınırlar ve genellikle 10-14 gün içinde düzelir.^{1,5,7,8}

Mukozit Evrelemesi: En sık kullanılan kriterler National Cancer Institute Common Terminology kriterleridir.⁹

Tablo 1. Mukozit evrelemesi

Evre 1	Asemptomatik veya hafif semptomlar. Müdahaleye gerek yok.
Evre 2	Orta derecede ağrı, beslenmeyi bozmuyor. Diyet modifikasyonu gerekli
Evre 3	Şiddetli ağrı. Oral beslenmeyi bozmakta
Evre 4	Hayatı tehdit eder tarzda. Acil girişim şart
Evre 5	Ölüm

Enfeksiyöz Komplikasyonlar: Gerek oral mukozal bariyerin bozulması, gerekse azalmış mutlak nötrofil sayısı çeşitli bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar. Nötropenik hastalarda ve özellikle transplantasyon uygulanan hastalarda mukozit nedenli oral enfeksiyonlardan en sık rastlanana oral kandidiazistir. İkinci sıklıkta gözlenen enfeksiyöz ajan herpes simplekstir. Özellikle Otolog veya allogeneik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda mukozit derecesi ile sistemik bakteriyemi arasında direkt ilişki vardır. Öte yandan sistemik kandidiazis tespit edilen tüm hastalarda oral kandidiazisin de

belirlenmesi kaynağın oral mukoza olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir¹⁰⁻¹²

Yüzeysel orofaringeal kandidiazis topikal nistatin ile tedavi edilebilir. Genellikle sistemik tedavi gerektirmez. Dirençli olgular sistemik antifungal tedavi gerektirir. Profilaktik oral flukonazol genellikle önerilmekle birlikte profilaktik nistatin önerilmemektedir.¹²

Oral kavitede viral enfeksiyon da gelişebilir. Bunlardan en sık görüleni herpes simpleks tip 1 reaktivasyonudur. HSV enfeksiyonu daha ağır ve uzun süreli olma eğilimindedir. Bir çalışmada kemoradyoterapi sonrasında %43 olguda oral herpes geliştiği bildirilmiştir. Özellikle HSV-1 seropozitif olup ağır mukoziti olan hastalarda asiklovir veya valasiklovir ile ampirik antiviral tedavi uygulanabilir.¹³

Akut lösemide remisyon indüksiyon tedavisi uygulanacak hastalar veya yüksek doz hazırlama rejimi ile kök hücre transplantasyonu uygulanacak hastalarda HSV reaktivasyonu yüksek sıklıkta görüleceğinden, kemoterapi ile birlikte oral veya parenteral asiklovir başlanmalı, mutlak nötrofil sayısı 500/µl üzerine çıkıncaya kadar devam edilmelidir. Bu profilaksi semptomatik HSV enfeksiyon oranını %70 den %5-20 ye düşürür.¹⁴

Profilaktik ağız bakımı: Kanser tedavisinden önce çok dikkatli bir oral muayene önemlidir. Olası enfeksiyon odaklarının önceden belirlenip tedavi edilmesi enfeksiyöz komplikasyonları azaltır. Periapikal radyolüsentlikler özellikle çürük varlığında enfeksiyon göstergesi olabilir ve periapikal enfeksiyon belirtileri varsa tedavi edilmelidir. Keza ağır periodontal hastalıkta diş ekstraksiyonu da uygulanabilir.¹⁵

Önleyici tedavi: Kemoterapi ile ilişkili mukoziti önlemek veya azaltmak için çeşitli stratejiler vardır. Ancak bunlardan çoğunun yararı sınırlıdır.¹⁶ Çeşitli kılavuzlarda hematopoetik kök hücre transplantasyonu öncesi yüksek dozlarda melfalan veya 5-fluorourasil uygulamasında oral kriyoterapi ve palifermin önerilmektedir. Özellikle bolus tarzda 5 fluorourasil kullanan hastalarda mukozit önemli bir sorundur ve çeşitli çalışmalarda oral buz uygulamasının vazokonstriksiyonu uyararak kısa etki süresi boyunca bu ilacın oral yan etkilerinden koruma sağladığı gösterilmiştir.^{17,18}

Her ne kadar veriler sınırlı olsa da kriyoterapinin yüksek doz melfalan uygulamasından sonra gelişen mukoziti de önlemede etkili olduğu bildirilmiştir.

Palifermin: Palifermin rekombinant keratinosit büyüme faktörüdür ve epitelyal hücrelerin proliferas-



yonunu ve farklılaşmasını uyarır. Değişik çalışmalarda yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli uygulanan hastalarda kemoterapi ile birlikte palifermin uygulamasının mukozitin ağırlığını ve süresini azalttığı gösterilmiştir.^{19,20}

Lazer tedavisi: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda tedavi öncesi helyum- neon lazer uygulamasının mukoziti azalttığı gösterilmiştir.²¹

Glutamin: glutamin, hızlı çoğalan hücrelerin nükleik asit sentezi için öncü bir aminoasittir. Parenteral glutamin tedavisinin mukoziti önlemede yararı kesin olarak gösterilememiştir. Oral glutaminin yayrı konusunda çelişkili bilgiler vardır. Oral glutaminin solublitesinin az olması nedeniyle düşük biyoyararlanımı olduğu ve bu nedenle yararın sınırlı olduğu öne sürülmüştür. Biyoyararlanımın daha yüksek olduğu oral L-glutamin formülasyonlarının mukozit ağırlığını azaltmada etkili olduğu kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.²²

Diğer Ajanlar: Kalsiyum fosfat reçineleri, allopurinol ile gargara, hematopoetik büyüme faktörleri ve klorheksidin ile belli oranda fayda sağlandığına dair çalışmalar vardır.²³⁻²⁵

Oluşmuş mukozitin tedavisi: Mukozit tedavisi destekleyicidir ve semptomlara yöneliktir. Oral bakım, topikal mukoza koruyucular, topikal ve/veya sistemik analjezik-anestezikler, E vitamini ve kapsesinin bazı olgularda semptomatik iyileşme sağladığı öne sürülmüşse de her bir ajanla ilgili veriler ya zayıf ya da tartışmalıdır.²⁶⁻²⁹

KAYNAKLAR

1. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:400-22.
2. Krishna SG, Zhao W, Graziutti ML, et al. Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients: clinical and research implications. *Cancer* 2011; 117:648-55.
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995-2025.
4. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, et al. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 1;22:1268-75.
5. Sausville EA, Longo DL. Principles of cancer treatment. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw Hill Medical;2008; 514-33.
6. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003; 39: 91-100.
7. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978; 97:468-72.
8. Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99:356-61.
9. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (Accessed on March 08, 2011).
10. Eisen D, Essell J, Broun ER. Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Semin Cutan Med Surg* 1997 Dec;16:265-72.
11. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 82:2275-81.
12. DeGregorio MW, Lee WM, Ries CA. Candida infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 1982; 50: 2780-4.
13. Elad S, Zadik Y, Hewson I, et al. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer*. 2010;18:993-1006.



14. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327:782-9.
15. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, et al. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2006; 14:137-46.
16. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005 Apr;25: 540-54.
17. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-52.
18. Tartarone A, Matera R, Romano G, et al. Prevention of high-dose melphalan-induced mucositis by cryotherapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:633-4.
19. Farrell CL, Bready JV, Rex KL, et al. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res* 1998; 58: 933-9.
20. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820-31.
21. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:697-703.
22. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109:322-31.
23. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 705-12.
24. Chi KH, Chen CH, Chan WK, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2620-8.
25. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, et al. 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* 2008; 112:1600-6.
26. Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Evaluation of the clinical behaviour of a polyvinylpyrrolidone and sodium hyaluronate gel (Gelclair) in patients subjected to surgical treatment with CO2 laser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 514-7.
27. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992; 92:481-4.
28. Cerchetti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2230-6.
29. Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:243-8.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. İlhami KİKİ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Blokları-ERZURUM
Telefon: 442-2317183
Mobil telefon: 05354859000
e-mail: kikiilhami@yahoo.com

