

KANSERLİ ÇOCUKLARDA MUKOZİT

Tiraje CELKAN*

Kanser nedeni ile tedavi alan hastalarda ağız boşluğunda istenmeyen yan etkilere sık rastlanılır. Mukozit, ülserler, kanama, diş ve gingiva bozuklukları, ses kısıklığı, ağız kuruluğu veya yutma güçlüğüne ikincil gelişen tükürük fazlalığı kemoterapi ve radyoterapi sonrasında en sık saptanan ağız içi komplikasyonlardır. Gastrointestinal sistem mukozası ve özellikle ağız içi bölümünde hücre döngüsü hızlıdır. Ağız içinde bulunan mikroflora varlığı ve kemoterapi ve radyoterapi sonrasında bozulan ağız içi dokusu mukozitin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Tedavi ile bozulan immün sistemde yeterli koruma sağlamadığından ağız içi ve dıştan kaynaklı enfeksiyonlar, morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Çocuklarda erişkinlerden 3 kat fazla mukozite rastlanılır. Genel olarak çocukluk çağı kanserlerinde mukozit sıklığı % 35-70 oranında verilmektedir. Kök hücre nakil sonrasında ise bu oran % 100'lere ulaşır (1).

Profilaksi

Kanser tedavisi yapan büyük merkezlerde tanı konulduktan sonra kemoterapi öncesinde her hastanın ağız ve diş sağlığının değerlendirilmesi ve gereken tedavi yapıldıktan sonra kemoterapi başlanması önerilmektedir. Ancak ülkemizde en iyi merkezlerde dahi bu şartlar yerine getirilememektedir. Bu nedenle kemoterapi öncesinde hasta ve ebeveynlerine ağız bakımının önemi anlatılmalıdır. Hasta, hemkim hemşire üçlüsünün uyumlu çalışması olası mukozit tedavisi için gereklidir.

Günlük ağız bakımı, ağız hijyenini sağlayarak enfeksiyonların engellenmesi, ağrı ve ağız kuruluğunun azaltılarak beslenmenin devamının sağlanması ve ağızdaki kötü kokunun giderilmesini amaçlar. Bebek ve küçük çocuklarda parmağına sardığı gazlı bezi bikarbonatlı su ile ıslatarak ağız ve diş eti bakımı yapacak olan ebeveynidir. Büyük çocuklar ise yumuşak bir fırça ile bu bakımı yapabilirler. Fırçalama öncesinde fırçanın sıcak su ile yıkanması, hem olası enfeksiyon etkenlerini temizleme hem de fırçanın daha yumuşak hale gelmesine yardımcı olur. Dil üzerinin fırçalanması unutulmamalıdır. Fırçalama öncesinde eskiden nötropeni olmaması ($< 500/mm^3$) ve en az trombosit sayısının $> 20.000/mm^3$ olması istenirdi. Ancak yeni kılavuzlarda nötropenik dönemlerde dahi yumuşak fırçalama işlemine devam edilmesini tavsiye etmektedir. Fırça kullanılsa dahi parmakla veya yumuşak pamuk ile ağız bakımı mutlaka her hastada yapılmalıdır. Fırçalama sonrası-

da fırça kapalı kutuda saklanmalı, başkasına kullanılmamalı ve en geç 3 ayda bir değiştirilmelidir.

Fırçalama sonrasında ağız bikarbonatlı su ile çalkalanmalı ve 15-30 dakika bir şey yenmemelidir. Katkılı gargara ve solüsyonlardan daha sonra bahsedilecektir.

Kemoterapinin ağız yan etkilerinin en fazla saptandığı, oral alımın tamamen kesildiği dönemlerde hasta ağız bakımını yaptırtmasa dahi hiç olmazsa 1-2 saatte bir normal su daha iyisi bikarbonatlı su ile çalkalama yapılmalıdır. Diş ipi kullanımı Türkiye'de istenilen düzeyde değildir. Normal yaşamda dahi bu alışkanlığı olmayan çocuklara hastalandıktan sonra, diş ipi kullanımını rutine sokmak çok kolay olmayacaktır.

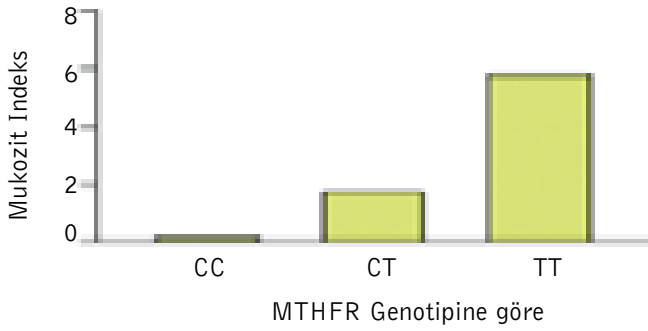
Dudakların kendileri ve birleşke alanı çatlama eğiliminde olduğundan dudakların kremle yağlanması mukozit profilaksisinde unutulmamalıdır.

Beslenmede çok sıcak çok acı, ekşi tuzlu ve baharatlı gıdalardan kaçınılmalı, soğuk ve oda sıcaklığında olan sıvı ve muhallebi, çorba kıvamındaki yumuşak gıdalar ve içecekler tercih edilmelidir. Dondurma çocukların sevdikleri ve bu dönemde rahatlıkla yiyebileceği gıdaların başında gelir.

Mukozit

Mukozit kompleks bir patolojidir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrasında hızlı çoğalan ağız epitel etkilenir, ancak bunun yanında inflamatuvar sitokinler, oral mikroflora, lokal travma, bozuk ağız hijyeni ve immün sistemde bozukluk düzeyinin mukozit oluşum ve ağırlığında etkili olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. En sık mukozit metotreksat, 5-florourasil, doksorubisin ve daunorubisin kullanımı sonrasında gelişir. Bu gibi kemoterapetikler ağız mukoza geçirgenliğinde değişiklikler yaparken, epitel olgunlaşması tükürük içerik ve miktarını da etkilerler. Mukozit sadece epitel değişikliği değil, reaktif oksijen radikalleri, transkripsiyon faktör aktivasyonları ve TNF alfa, IL-1 ve 6 gibi sitokinlerin artması ile apoptozun tetiklendiği bir süreçtir. RT ve KT sonrası, kontrollere göre dokudaki apoptoz 400 kat fazla olarak saptanmıştır. KT, RT veya oksijen radikalleri mukozal harabiyete neden olacak transkripsiyon faktörünü aktifleştirir (1,2).

Mukozit en sık yanak içi (2/3 olguda), dil önü ve yanında, dudaklar, ağız tabanı, yumuşak damak, orafarenks gibi keratinize olmayan mukozalarda saptanır. Mukozite klinik olarak en sık ve en ağır olarak NHL ve yüksek riskli ALL ve AML olgularında rastlanmaktadır. Alınan KT yo-



Şekil 1: MTHFR enzim tipleri ve mukozit sıklığı (3)

ğunluk ve dozunun mukozit oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin çocukluk çağında nadir kullanılan 5-FU 5 gün ardı sıra kullanıldığında mukozit , tek gün yoğun dozda kullanıldığında ise diare yapar. İmmün supresyon tedavisi verilen kanser olmayan farklı hastalıklarda da mukozit sıklık ve ağırlığı farklıdır. Örneğin bir çalışmada ALL'li hastalarda %80 mukozit saptanırken lupuslu hastalarda %48 ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda ise %40 oranında mukozit saptanmıştır.

Aynı tedavi alan benzer hasta gruplarında çok farklı mukozit düzeyleri saptanması genetik ve mukozit arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar sonrasında örneğin metotreksat sonrasında ağır mukozit saptanan olgularda MTHFR(metilen tetra hidro folat redüktaz) enziminin farklı genetik özellikleri gösterilmiştir Şekil 1.

Mukozit 4 evrede gerçekleşir:

Tablo 2: tedavi seçenekleri

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü mukozit sınıflaması

0	Normal
1	Hafif fokal değişiklikler (eritemli alanlar) Ağrı ve duyarlılık henüz yok. Ağızdan yemek alabilir.
2	Ağrısız ülser ve eritem, hafif ağrı hissi, 2 mm'den küçük ülserler, yiyebilir
3	Ağrılı eritem, ödem veya ülser (derinlik <2mm ve mukozanın yarısından azında), kanama yok, ağızdan alım bozuktur, zorlukla yiyebilir.
4.	Eritem, ödem, ülser (mukozanın yarısından fazlasında), şiddetli ağrı , kanama vardır, hasta yiyemez. Parenteral veya enteral beslenme desteği gerekir.

1. **Enflamatuar evre:** KT ve RT sonrası direkt etki, sitokin salınımı, doku hasar başlaması ile sınırlıdır. Klinik olarak mukozada soluk alanlar seçilir, parlaklık kaybolur.

2. **Epitelyal evre:** Bazal epitele dek bölünen hücrelerin azalması sonucunda oluşur. Klinik olarak eritem, atrofi ve nadiren yeni başlangıçlı ülser fark edilir.

3. **Ülseratif evre:** Ülserlerin üzerine fibrin oturması ve ikincil enfeksiyonların başladığı dönemdir. Genellikle klinik olarak nötropenin en ağır olduğu dönemle çakışır.

4. **İyileşme evresi:** Yeniden epitel proliferasyon ve diferansiyasyonu başlar. Hastanın nötropeni düzelme eğilimindedir. Mukozit ve ağız içi ülserleri genel olarak KT'den 4 gün sonrasında başlar ve 7-14 gün sonra en yoğun hal alır. Nötropenin düzelmesi ile geriler. RT sonrasında özellikle baş-boyun bölgesi ışınlamalarında mukozit ve ağız komplikasyonları 6-8 haftaya dek uzayabilir.

1. yüzey barier etkisi

Bu amaçla en sık olarak sukralfat (Antepsin) kullanılmaktadır. Sukralfat doku proteinleri ile iyonik band oluşturur, PG E salgılatır, bunun sonucunda mukoza kan akımı artar ve iyileşme hızlanır, mikroorganizmanın yerleşimini engeller.

2. epitel cevabın stimülasyonu

ProstoglandinPGE 1 ve 2
AntioksidanB-karoten
TiollerAmifostin
VazokontGümüş nitrat, hidrojen peroksit, buz
BesinlerGlutamin
Fizikseldüşük doz laser

3. Dolaylı etkililer

büyüme faktörleriG-CSF, GM-CSF, KGF, TGF-B
SitokinİL 11
Antienflamatuarlarindometazin, benzidamin
İmmünglobülin.IVIG
Antimikrobiyal klorheksidin, povidoniodin, polimiksin E, tobramisin, amfoterisin B

4. Diğer

Oral hijyendiş bakımı
Gargaralar1. katkısız : salin, hidrojen peroksit ve bikarbonat 2.katkılı: topikal anestezikli (lidokain , ksilokain)

Tedavi

Tedavide amaç: Mukozaların bakımı (temiz, ıslak, yumuşak ve sağlam), enfeksiyonun tedavisi, ağız kokusunun giderilmesi ve ferahlatma, yeterli beslenme ve hidrasyonun sağlanması ve ağrının kontrolüdür.

Gargaralar

Ticari gargaraların kemoterapiye ikincil gelişen mukozitlerin profilaksi ve tedavisinde çok etkili olmadığı belirtilmektedir. Ancak bazı daha küçük çaplı çalışmalarda rutin kullanımı önerilmektedir. En iyi çalkalama solüsyonları tuzlu ve bikarbonatlı sudur (4).

Tuzlu ve bikarbonatlı su (1/2 çay kaşığı tuz + 1/2 çay kaşığı bikarbonat + 1 su bardağı su); günde 8-10 kez, 1-2 dakika süre ile çalkalama yapılması önerilir. Dokular temizlenir, kayganlaşır, hidrate olur, debri ve bakteriler uzaklaşır. Enfeksiyonlara karşı korur. Tükürük salgısını artırır.

Bazı gargalara antiseptik özelliği olan ilaç katkısı yapılmaktadır (5).

Antiseptikler özelliği olan gargaralar klorheksidin glukonatlı, iyotlu ve hidrojen peroksitli olabilir. Çocukluk çağında iyotlu ve hidrojen peroksitli olan gargaralar önerilmez. Klorheksidin glukonat içerikli olan gargaralarda ağız içi alkali etkisi daha uzun sürelidir. Bu gargara ile ilgili iyi sonuç veren çalışmalarda etkinin plaklı mukozitlerde plak çözülmesi ve üzerine kandida binmemesine etkili olduğunu göstermiştir. Piyasada % 2'lik solüsyonlar vardır.

Topikal anestetiklerle zenginleştirilmiş ağız gargaraları ise özellikle ağrılı lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak periodik lokal anestetik kullanımında refleksler azaldığı için aspirasyona dikkat edilmelidir. Anestetik ve sukralfat (Antepsin, Peptiliz) birlikte kullanımı, ağrı giderici ilaç ihtiyacını daha da azaltır. Karışım solüsyonu olarak Difenhidramin 10 cc + jetokain amp 20mg/1cc + Mucaine 10 cc sıklıkla kullanılmaktadır. Kırkbeş kilonun altındaki çocuklarda günde 4 kez 5 cc 45 kg üzerindeki çocuklarda ise 3-6 saatte bir 5-10 cc ile gargara yapılır. Yutulmamalı ve 30 dakika sonra beslenme yapılmalıdır. Jetokain yerine Aritmal ampül ve mukain yerine Talcid kullanılabilir.

Ayrıca günlük uygulamalarda novokain 0,3gr ve gliserin 30 gr karışımı sık kullanılmaktadır. Yemeklerden 30 dakika önce uygulandığında ağrı azaldığı için rahat yemek yenebilir.

Topikal analjeziklerden bir diğeri de benzidamin (Tantum, Tanflex, Benzidan) içerikli gargaralardır.

Ağız boşluğunda 500 den fazla bakteri vardır. Genellikle KT sonrasında ağız florasında Gram + etkenlerden Gram -'lere geçiş olmaktadır. Gram - etkenli mukozitler daha kötü gidişli olmaktadır. Bu etkenlerle oluşmuş mukozitlerde inflamasyon, ülser oluşumu daha fazladır. Antibakteriyel içeren gargaralar çok önerilmez. Ancak mukozit sonrasında bozuk dokuda mantar yerleşmişse tedavi olarak antifungallerden çok yarar sağlanır. En sık oral nisatin ve flukanazol kullanılmaktadır.

Mukozitte en önemli rollerden biri NF-kB dir. Nükleer faktör kappa, geni aktifleştirerek TNF- α , IL1 ve 6 salınımına neden olur. Sadece epitel değil tüm mukozada lezyon oluşur. NF-kB COX-2 ve matriks metalloproteinazı artırır ve doku harabiyetine neden olur. Gelecekte bu faktör üzerinden mukozit tedavisi planlanabilir.

Büyüme faktörlerinden G-CSF ve GM-CSF nötropeniyi düzelterek mukozitte etkilidir. Ayrıca oral solüsyon hazırlanarak gün içinde kullanımını öneren çalışmalarda vardır. Keratinosit büyüme faktörü fibroblast growth factor ailesinin bir üyesidir ve epitel hücre proliferasyonunu sağlar. (Kepivance™ (Palifermin)) recombinant olarak E. colide üretilmektedir. Keratinosit büyüme faktörü reseptörü epitel hücrede vardır. Ayrıca gastrointestinal sistem mukozasında(dil,yanak mukoza, tükürük bezi,ösafagus, bağırsak,akciğer, karaciğer, pankreas, böbrek, mesane, meme guddesi,) ve ciltte(saç folikül ve sebace bezler) ve lensde bulunur. Kepivance™ KT ve RT bağlı oluşmuş mukoza hasarında epitel kalınlığını artırarak ve iyileşme süresini kısaltarak etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle kök hücre nakli yapılan hastalarda mukozit süresi ve ağırlığına kontrollere göre belirgin farklı yanıt alınmıştır. Mukozit çalışmalarında bu düzeyde etkili bulunan ilk ilaçtır. Ancak henüz çocuklarda çalışmalar yayınlanmamıştır. Vücuttan eliminasyon mekanizması iyi bilinmemektedir. Yarılanma süresi 4.5 saattir. Lense yan etki göstererek katarakt geliştirebileceğinden korkulmaktadır. Ayrıca deri döküntüsü, kaşıntı, eritem, ağız ve dilde kalınlaşma ve renginde açılma ve tat değişiklikleri şeklinde yan etkiler saptanmıştır (6).

Diğer bir büyüme faktörü ise TGF (transforming growth factor) dür. Ancak bu faktörle yapılan çocukluk çağı kanserlerindeki çalışmalarda, mukozitte etkili fark saptanmamıştır (7).

Bunun yanında antioksidan E vitamini, beta-karoten, Vitamin C, protein yapım taşı glutamin (oral ve intravenöz olarak), herballar kullanılmaktadır.

5-FU kullanımında ise ilacın infüzyonu sırasında ağıza buz alınması yada metabolitlerinin oral mukozadan atılımını azaltan allopurinol (300mg 1 tablet 60 cc suda çözülüp günde 4 kez gargara yapılır) kullanılması fayda sağlar.

Sonuç olarak KT ve RT alan hastalarda mukozit kaçınılmazdır. Ancak iyi bir ağız hijyen politikası ve sık sade su veya salin, bikarbonatlı su ile yapılan gargaraların yararı yadsınamaz. Hasta ve aile mukozitin farkına varmalı, her hastaya en uygun tedavi seçilmeli, önerilen tedavinin uygulanımı kontrol edilmeli, hasta, hekim ve hemşirenin birlikte oluşturdukları ekip çalışması yapılmalıdır.

Mukoziti önlemenin tedavi etmekten çok daha kolay ve daha ucuz olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Napeñas JJ, Brennan MT, Farah K, et al. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:48-59
2. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD000978
3. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood.* 2004;104:2690-2696.
4. Potting C.M.J., Uitterhoeve R, Scholte opreimer W. Et al. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. A systematic review. *European Journal of cancer care* 2006; 15: 431-439
5. Blijlevens NMA, Donnelly JP, dePauw B. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis. *Clin Microbial Infect* 2001; 7(suppl4) 47-52.
6. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004 ;16;351:2590-8
7. Koning BAE, Geerling BP, Hoijer M, et al. Protection Against Chemotherapy Induced Mucositis by TGF-b2 in Childhood Cancer Patients: Results From a Randomized Cross-Over Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:532-9.