

**RADYASYONA BAĞLI GELİŞEN ORAL MUKOZİT VE TEDAVİ
SEÇENEKLERİ
RADIATION INDUCED ORAL MUCOSITIS AND TREATMENT
OPTIONS**

Uzm Dr. Çağdaş Yavaş¹, Uzm Dr. Güler Yavaş²

¹ Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi AD, Konya, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, Konya, Türkiye

Uzm Dr. Çağdaş Yavaş

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi

Radyasyon Onkolojisi AD

Adres: Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Meram-Konya

Tel:05325237120

e-mail:drcagdasyavas@gmail.com

Uzm. Dr. Güler Yavaş

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi AD.

Adres: Selçuklu Tıp Fakültesi Alaaddin Keykubat kampüsü

Radyasyon Onkolojisi AD. E blok bodrum kat Selçuku-Konya PK:42075

Tel:05327094057

e-mail:guler.aydinyavas@gmail.com

Özet: Radyasyona bağlı gelişen oral mukozit, kanser tanısı ile baş-boyun bölgelerine radyoterapi ± kemoterapi uygulanan hastalarda rastlanan eritemli ve ülseratif lezyonları

tanımlamaktadır. Oral mukozit, klinikte önemli bir yan etkidir ve radyoterapi uygulanan hastalarda önemli bir doz kısıtlayıcı faktördür. Mukozit lezyonları genellikle ağrılıdır, hastanın oral alımını ve yaşam kalitesini etkilemesi nedeni ile ciddi ekonomik zararları vardır. Mukozitin patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve karmaşıktır. Günümüzde oral mukozitin tedavisi semptomatiktir ve ağrının azaltılması, beslenme desteği ve iyi bir oral hijyenin sağlanmasını içermektedir. Düşük enerji düzeyinde lazer tedavisinin radyasyona bağlı gelişen oral mukozitte etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Baş boyun kanserleri, Oral mukozit, Radyoterapi

Abstract: Radiation induced oral mucositis refers to erythematous and ulcerative lesions of the oral mucosa observed in patients with cancer being treated with chemotherapy and/or radiotherapy to fields involving the oral cavity. Oral mucositis is a clinically important and sometimes dose-limiting complication of cancer therapy. Mucositis lesions can be painful, affect nutrition and quality of life, and have a significant economic impact. The pathogenesis of oral mucositis is multifactorial and complex. Clinical management of oral mucositis is focused on palliative measures like pain management, nutritional support and maintenance of good oral hygiene. There are some studies showing the effectiveness of low-level laser treatment in the treatment of radiation-induced oral mucositis.

Key words: Head and neck cancer, Oral mucositis, Radiotherapy

Giriş

Oral mukozit, baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda önemli bir doz kısıtlayıcı faktördür. Mukozit, kanser tedavilerine bağlı olarak gelişen, baş-boyun bölgesindeki epitelyum hücrelerin akut inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Oral mukozit oral eritamatöz lezyonlar, ödem, ülserasyon ve ağrı ile karakterizedir. Radyasyona maruz

kalan tüm mukozal yüzeylerde mukozit gelişebilse de; sıklıkla anterior oral kavitede (bukkal mukoza, dudaklar ve dilin lateral kısmı) oral mukozite rastlanmaktadır. Kemoterapiye bağlı olarak gelişen oral mukozit genellikle tedavinin başlangıcından itibaren 3-12. günlerde başlarken; radyoterapiye bağlı olarak gelişen oral mukozit 3-12. haftalarda başlar ve kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitten daha ciddi seyreder. Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanılan hastalarda oral mukozit daha erken dönemde başlar, daha ciddi seyreder ve geç iyileşir. Baş-boyun kanseri tanılı hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapinin etkinliğinin gösterildiği son 5-15 yıldır oral mukozit ciddi bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi ± kemoterapi uygulanan hastalar genellikle 180–200 cGy günlük dozlar ile haftada 5 gün, toplam 5–7 hafta tedavi alırlar. Hemen hemen tüm hastalarda değişik derecede mukozit gelişir. Baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda yapılmış olan değişik çalışmalarda ciddi oral mukozitin %29-66 oranında görülebildiği bildirilmiştir (2, 3). Oral mukozitin görülme sıklığı primer oral kavite tümörü nedeni ile tedavi alan hastalarda, radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi alan hastalarda, total dozun >5000 cGy olduğu durumlarda ve hiperfraksiyone rejimler kullanılan hastalarda daha sıktır (4). Baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda sıklıkla rastlanan mukozit; tedaviye ara verilmesini gerektirmesi dolayısı ile tedavi başarısını azaltmasının yanı sıra hastaların hayat kalitelerini kötüleştirmektedir.

Oral mukozitin patofizyolojisi

Oral mukozite karşı tedavileri seçeneklerinin geliştirilebilmesi için öncelikle patofizyolojisinin anlaşılması gereklidir. Önceleri oral mukozitin patofizyolojisinde sadece epitelyal kök hücrelerin rol aldığı düşünülürken; günümüzde gingival fibroblastların,

submukozada yer alan ekstrasellüler matriksin de rolü olduğu saptanmıştır. Bu da oral mukozitin patofizyolojisinin sanıldığından daha karmaşık olduğunu düşündürmüştür (5).

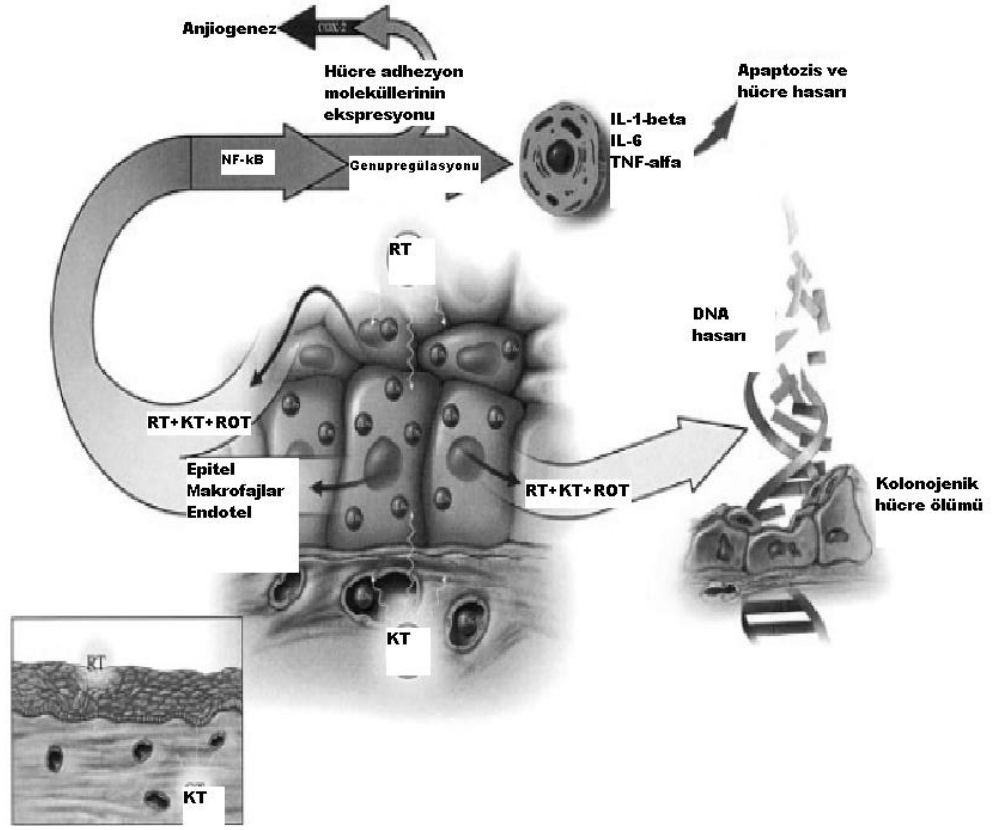
Mikrovasküler hasar, radyasyona bağlı gelişen mukozitte önemli bir rol oynar (6). Elektron mikroskobu ile radyasyona maruz kalmış oral mukozada hem endotel hücrelerde hem de bağ dokuda hasar olduğu tespit edilmiştir (5) ve endotel hasarın olayın başlangıcından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Handschel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 30 Gy radyoterapi uygulanan hastaların dokuları incelendiğinde vasküler hasara bağlı bir bulgu izlenirse de adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttığı tespit edilmiştir (7). Oral mukozite bağlı gelişen endotel hasarında platelet agregasyonunun inhibisyonuna bağlı gelişen mukozal toksisite suçlanmaktadır (8).

Günümüzde oral mukozitin sadece endotel hasarına bağlı olmadığı bilinmektedir. Yapılan pek çok çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin, matriks metalloproteinazların (MMP), doku inhibitörü matriks metalloproteinazların (TIMP) da rol aldığı saptanmıştır. Yapılmış olan hayvan çalışmalarında interlökin (IL)-1- β ve tümör nekrozan faktör (TNF)- α düzeylerinin oral mukozitte arttığı saptanmıştır (5). Hem deneysel (5) hem de klinik çalışmalarda (9) bu sitokinlerin ekspresyonlarını azaltan ajanların oral mukoziti azalttığı saptanmıştır. Biz de yapmış olduğumuz çalışmada insan gingival hücre kültürünü artan dozda ışına maruz bırakarak (0,5-8 Gy), IL-1, IL-6, IL-8, MMP-1, TIMP-1 ve tip 1 kollajen mRNA ekspresyonu açısından inceledik (10) ve sonuçta yüksek doz radyasyona maruz kalan gingival fibroblastlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tüm interlökinlerin, MMP-1 ve TIMP-1'in arttığını tespit ettik. Tip 1 kollajende ise anlamlı düzeyde bir azalma gözlemledik, bunun artan MMP-1'e bağlı olabileceği gibi uygulanan radyoterapiye sekonder olarak da azalabileceğini düşündük. Radyasyona bağlı oral mukozitte IL-11 TNF- α düzeylerini azaltarak mukozitin şiddetini azaltabilmektedir(11).

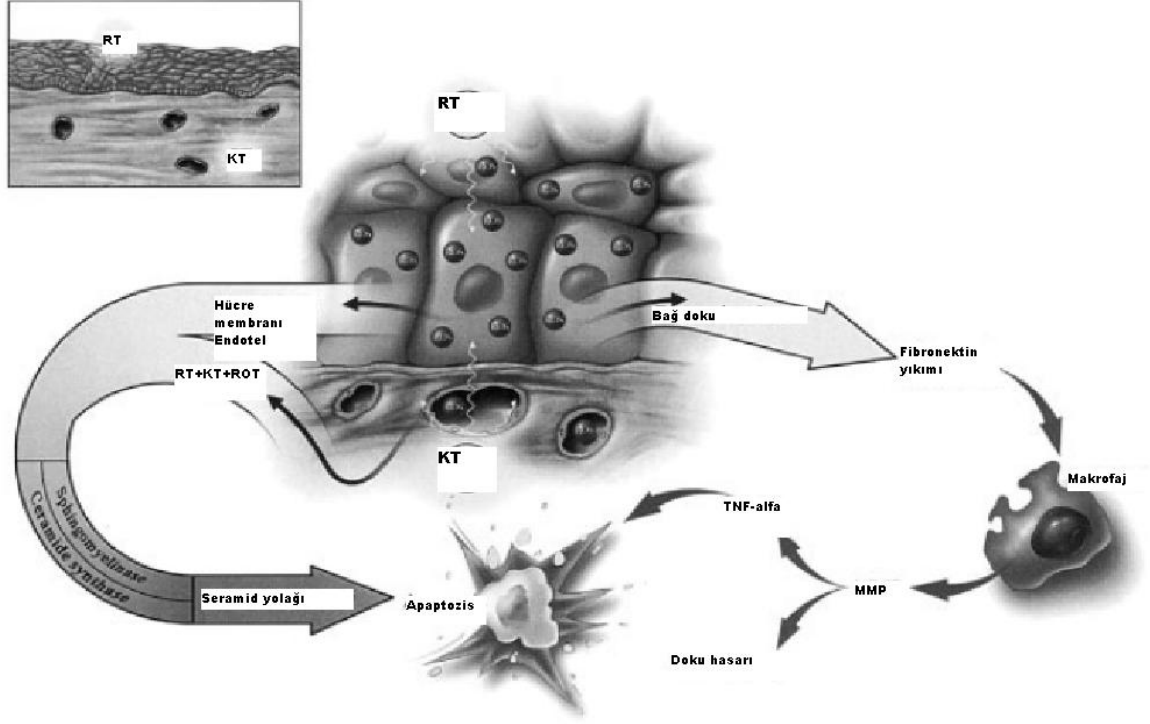
Oral mukozitin patofizyolojisi 1998 yılında Sonis tarafından 4 fazda tanımlanmıştır; i. Başlangıç, ii. Sinyal iletimi ve amplifikasyonu iii. Ülserasyon ve inflamasyon fazı ve iv. İyileşme fazı (12).

i. Başlangıç fazı: Radyoterapiye bağlı oral mukozit, diğer tüm ajanlara bağlı gelişen oral mukozitte olduğu gibi oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin gelişmesi ile başlar. Reaktif oksijen türleri direkt olarak hücre, doku ve damar hasarına yol açar. Buna bağlı olarak IL-1 ve TNF- α aktive olur. Bu mediatörler vasküler dilatasyon ve diğer inflamatuvar süreçlerin gelişmesini sağlar ve direkt olarak doku hasarından sorumludurlar. İnsanlarda aynı enerji ile uygulanan aynı doz radyasyona bağlı gelişen oral mukozitin bireyler arasında farklı olmasının altta yatan genetik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

ii. Sinyal iletimi ve amplifikasyonu fazı: İkinci fazda aynı zamanda birçok olaylar gerçekleşmektedir. Reaktif oksijen türleri DNA hasarına yol açar ve buna bağlı olarak bazal epitel hücrelerde kolonojenik hücre ölümü gerçekleşir. Ancak bazal epitel hücrelerin direkt kolonijenik ölümü oral mukozitin ikinci evresini açıklayabilmek için yeterli değildir. Bu fazda nükleer faktör-kB (NF-kB) önemli rol oynar. NF-kB aktive olduktan sonra, pek çok genin upregülasyonunu sağlar ve sonuçta TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilir (şekil 1). Ayrıca hücre adhezyon molekülleri ve siklooksijenaz-2 yolağının da aktivasyonuna bağlı olarak angiogenez artar. TNF- α aracılığı ile aktive olan seramid yolağı doku hasarını artırır (şekil 2). Bu fazın sonucunda doku biyolojik olarak değişime uğrar ve hatta normal görünümünü kaybedebilir.



Şekil 1: Kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) bağlı oral mukozit DNA hasarı ile başlar. Reaktif oksijen türleri (ROT) DNA’da çift sarmal kırık oluşturur. ROT dokularda ve hücrelerde direkt hasar meydana getirir ve sekonder olarak NF-kB aktivasyonu olur. Sinyal iletimi ve upregülasyonu sonucunda pek çok olay aynı zamanda gelişir. ROT’un neden olduğu DNA hasarı sonucunda kolonojenik hücre ölümü gerçekleşir. ROT’ cevap olarak TNF-alfa, IL-1-beta ve IL-6 düzeyi artar. Böylece hem epitelyumde hem de submukozada hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca NF-kB nedeni ile upregüle olan genler nedeni ile hücre adhezyon molekülleri, siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu artar (12).



Şekil 2: Sinyal iletiminde sfingomyelinaz ve seramid sentaz gibi seramiti parçalayan enzimler aktive olur. Seramid yolağı hem submukozal hücreler hem de bazal epitelyal hücreler için alternatif bir apatozis yoludur. Ayrıca fibronektin yıkımı neticesinde makrofaj aktivasyonu olur ve buna bağlı matriks metalloproteinaz (MMP) ve üretimi artan TNF-alfa aracılığı ile doku hasarı meydana gelir (12).

iii. Ülserasyon fazı: Artan radyasyon dozlarına paralel olarak gerçekleşen oksidatif stres, T hücre aktivasyonu ve hücre adhezyon moleküllerinin salınımı neticesinde nötrofil infiltrasyonu ve makrofaj aktivasyonu gerçekleşir (13). Abdomen bölgelerine radyoterapi uygulanan sıçanların barsak kesitleri incelendiğinde, mast hücrelerin sayısında artma olması; mast hücrelerin mukozitte koruyucu bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (14). Mukozitin ülserasyon fazında beklendiği gibi polimorfonükleer hücreler ve diğer inflamatuvar hücrelerde artış olur.

Ülserasyon fazında gram-pozitif ve gram-negatif bakteriyel kolonizasyon gerçekleşir. Bakterilerin hücre duvarları, doku makrofajlarını aktive ederek; proinflamatuvar sitokinler

olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın salınımını arttırmaktadırlar. Radyasyona sekonder olarak değişen tükruk miktarı ve içeriği de dokuların sitotoksik ajanlara karşı hassasiyetini arttırmaktadır. Ülserasyon fazında artan sitokinlere bağlı olarak inflamasyon artar, ağrı oluşur ve sepsis riski artar.

iv. İyileşme fazı: İyileşme fazı ekstarsellüler matriksten gelen sinyal ile başlar. Bu sinyal neticesinde epitelyal proliferasyon ve diferansiyasyon yenilenir ve lokal mikrobiyal flora yeniden düzenlenir (12). İyileşme fazında oral mukoza normal görünümüne kavuşsa da mukozal dokuda bazı değişiklikler gerçekleşmiştir. Bu fazda anjiyogenez devam eder. Bir kez oral mukozit geliştiren hasta eğer başka bir anti-kanser tedaviye maruz kalır ise daha şiddetli komplikasyonlar ile karşılaşılabılır.

Günümüzde oral mukozitin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da; sadece epitel hücrelerde gelişen basit bir mekanizması olmadığı düşünölmektedir. Bu beş faz oral mukozitin kompleks biyolojisini anlamamıza yardımcı olsa da henüz tam olarak açıklayamadığımız birtakım basamakları bulunmaktadır.

Risk Faktörleri

i.Tedaviye bağlı risk faktörleri: Oral mukozit radyoterapiye bağlı olarak gelişebileceği gibi, sitoroksik tedavilere bağlı da gelişebilir. Günümüzde oral mukozite neden olan pek çok sayıda sitotoksik ajan tanımlanmıştır. Ancak az sayıda çalışmada bu ajanların oluşturduğu mukozitin şiddeti tartışılmıştır. Antimetabolitler ve alkilleyici ajanlar sıklıkla oral mukozite neden olurlar (15–17). Ayrıca mukozit sitoredüktif ajanların bir yan etkisi olarak da gözlemlenebilir (18).

Radyoterapiye bağlı olarak gelişen oral mukozitte; eş-zamanlı kemoterapötik ajan kullanımı, tedavi alanı, fraksiyon dozu, kullanılan enerji düzeyi, toplam tedavi dozu mukozitin şiddetini etkileyen faktörlerdir.

ii. Hastaya bağlı faktörler: Oral mukozit gelişiminde hastaya bağlı faktörler arasında şunlar sayılabilir: hastanın yaşı, nütrisyonel durumu, oral bakım ve hijyen, oral mikroflora, tükürük fonksiyonu ve absolü nötrofil sayısı (19).

Oral mukozit gelişiminde hastaların genetik yapısının da önemli olduğu bilinmekle beraber bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Farklı bireylerin aynı dozdaki radyasyona karşı geliştirdiği oral mukozitin şiddeti farklıdır. Yapılan bir çalışmada radyasyona karşı gelişen mukozal cevapta mürin zincirlerinin rolü olduğu belirtilmiştir (20). Kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte ise tek nükleotid gen polimorfiziminin önemi bilinmektedir. Kemoterapötik ajanları metabolize eden enzimlerin yeterli düzeyde üretilmediği bireylerde mukozite yatkınlığın arttığı bilinmektedir (21, 12).

NF-kB'nin apoptozis üzerine olan etkisi paradoksaldir. Günümüzde pek çok çalışmada NF-kB'nin antiapoptotik etkisi olduğu ve bu nedenle radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte; sitoprotektif olmasının yanı sıra proapoptotik etkisinin olduğu da düşünülmektedir (12). NF-kB aktivasyonunun oral mukozit patofizyolojisinde normal hücrelerde ve tümör hücrelerinde farklı etkiler meydana getirdiği bilinmektedir ve bu konu ile ilgili çalışmalar yürütölmektedir.

Klinik

Radyoterapiye bağlı olarak gelişen oral mukozitin tanısı, hastanın radyoterapi aldığı tedavi aldığı alana ve tedavi başlangıcından itibaren geçen süreye göre klinik muayene ile konulur. Radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozit genellikle; keratinize olmayan mobil mukozada yama tarzında lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Nadiren sert damak, dilin dorsal yüzü ya da gingivada da rastlanabilir. Radyoterapi başlangıcından sonraki 2 hafta içinde mukozitin klinik olarak eritem ve ödemle karakterli erken bulguları ortaya çıkar. Hastanın bu dönemde yanma, sıcak ve baharatlı yiyecekleri tolere edememe gibi şikayetleri olabilir. Oral mukozitin derecelendirilmesinde validasyonu yapılmış skorlama sistemleri bulunmaktadır (Tablo 1). Bu skorlama sistemleri; hastaların oral mukozalarının görünümüne, ağrısının şiddetine ve fonksiyonel durumuna (yeme, içme) göre 4 ya da 5 skordan oluşurlar. Radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozitin skorlanmasında genellikle Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) skorlama sistemleri kullanılır.

Tablo 1: Oral mukozitin değerlendirilmesinde kullanılan skalalar (12)

Skala	Yan etkiler	Grad 0(yok)	Grad 1(hafif)	Grad 2 (orta)	Grad 3(şiddetli)	Grad 4 (hayati tehdit eden)	Grad 5(ölüm)
WHO	Oral mukozit (stomatit)	Yok	Oral ağrı, eritem	Oral eritem, ülser, katı gıdaları tolere edebilir	Oral ülser, sadece sıvı gıda alabilir	Oral beslenme mümkün değil	-
NCI-CTC	Kemoterapiye bağlı stomatit/farenjit	Yok	Ağrılı eritemi ödem veya ülser; ancak yeyip içebiliyor	Ağrılı eritem, ödem ya da ülser; ancak yeyip içebilir	Ağrılı eritem, ödem ya da ülser, IV hidrasyon gerektirir	Ciddi ülserasyon, enteral- parenteral beslenme, entübasyon	Toksisiteye bağlı ölüm
NCI-CTC	HSCT'ye bağlı oral mukozit	Yok	Ağrılı ülser, eritem var lezyon yok	Ağrılı eritem, ödem ya da ülser; ancak yutkunabilir	Ağrılı eritem, ödem ya da ülser yutkunmayı engeller, parenteral beslenme	Profilaktik entübasyon gerektiren şiddetli ülserasyon ya da aspirasyon pnömonisi	Toksisiteye bağlı ölüm
NCI-CTC	Radyasyona bağlı oral mukozit	Yok	Mukoza eritem	Yama tarzında psödomembranöz reaksiyonlar (<1.5 cm)	Yama tarzında psödomembranöz reaksiyonlar (>1.5 cm)	Kanamalı ülserasyon	Toksisiteye bağlı ölüm
RTOG	Radyasyona bağlı müköz membran toksisitesi	Değişiklik yok	Anajzejik gerektirmeyen ağrı	Yama tarzında mukozit, anajzejik gerektiren orta şiddette ağrı	Fibrinöz mukozit, narkotik gerektiren şiddetli ağrı	Ülserasyon, kanama ya da nekroz	-

WHO: World Health Organization; NCI-CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; IV: intravenous; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation;
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

Tedavi seçenekleri

Kanser tedavilerine bağlı olarak gelişen oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde önemli olan faktör, mukozit gelişme riski olan hastaların ön görülmesi ve mümkünse bu risk faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi planlanan tüm hastalara tedavi öncesinde rutin olarak diş hekimliği konsültasyonu istenmeli oral durum değerlendirmesi yapılmalı, saptanan sorunlar mümkün olduğunca çözümlenmelidir. Onkolojik tedaviden önce, yapılan dental ve periodontal değerlendirmeler, oral hijyenin idamesi, tedavi süresinde görülebilecek oral ve sistemik pek çok komplikasyonun önlenmesinde çok önemlidir (22–23). Hastalara, aldıkları tedavinin yol açabileceği oral komplikasyonlar anlatılmalı ve tedavi sırasında oral bakımın önemi vurgulanmalıdır.

Günümüzde oral mukozitin tedavisi semptomatiktir; ancak yeni gelişen hedefe yönelik tedaviler bulunmatadır (24). Multinational Association for Supportive Care in Cancer ve International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) oral mukozitin tedavisi konusunda kılavuz yayınlamışlardır (25). Bu kılavuza göre oral mukozitin tedavisi: beslenme desteği, ağrı kontrolü, oral hijyen, ağız kuruluşunun palyasyonu, oral kanamaların kontrolü ve oral mukozitin tedavi seçeneklerini içermektedir.

i. Beslenme desteği

Oral mukozitte ağız içinde gelişen ağrılı lezyonlar nedeni ile hastanın oral alımı etkilenir. Radyoterapi veya kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozitte hastaların tat alma duyuları ile ilgili değişiklikler olabilir (). Hastaların tedavileri boyunca oral alımlarını ve kilo kayıplarını kontrol etmek çok önemlidir. Oral mukozit başlangıcında hastalara katı gıdalar yerine yumuşak besinleri ve sıvı gıdaları tüketmeleri önerilir. Merkezden merkeze

değişmekle beraber, şiddetli oral mukozit gelişebilecek hastalara profilaktik gastrostomi tüpü takılabilir.

ii. Ağrı kontrolü

Oral mukozitin primer semptomu hastanın oral alımını ve yaşam kalitesini etkileyecek kadar şiddetli olabilen ağrıdır. Bu nedenle oral mukozite bağlı olarak gelişen ağrının palyasyonu temel tedavi amaçlarından biridir. Oral mukozite bağlı gelişen ağrının palyasyonu için izotonik salin veya sodyum bikarbonat sıklıkla önerilmektedir ancak mukozit üzerinde faydalı etkisi rapor edilmemiştir (26). Alkol ya da hidrojen peroksitli gargaların kullanımı oral mukozada irritasyona sebep olacağından önerilmemelidir (27). Benzamidin hidroklorid; anti-inflamatuar, analjezik ve anestetik özellikleri olan bir nonsteroidal gargardır. Bazı çalışmalarda baş-boyun tümörlü hastalarda radyoterapinin neden olduğu mukozitin ciddiyetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir. Hem mukozitin önlenmesi hem de tedavisinde kullanılabilir (12, 26, 28). Geniş spektrumlu bir topikal antiseptik olan klorhegzidinin bu amaçla kullanımı önerilmemektedir. Antiplak ve antifungal özelliklerinden dolayı oral bakım protokollerinin bir parçası olarak kullanılabilir. Lidokain gibi bazı topikal ağrı ve hassasiyet gibi semptomları hafifleten ilaçların kullanımı da uygun olabilir (12). MASCC/ISOO kılavuzlarına göre radyasyona bağlı oral mukozitin tedavisinde sükralfatin etkinliği gösterilmemiştir. Ağrı palyasyonunda topikal ajanların yanı sıra pek çok hastada opioidler de dahil olmak üzere sistemik analjezikler gerekebilir. MASCC/ISOO kılavuzlarına göre hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan hastalarda ağrı palyasyonu için morfin kullanımı uygun olabilir (29).

iii. oral hijyen

Tedavi sırasında gelişen oral enfeksiyonlar, mukozitin şiddetini arttırabileceği için oral hijyen çok önemlidir. Yapılan pek çok çalışmada oral hijyenin sağlanması ile oral mukozitin azaltılabildiği gösterilmiştir (30–32). Borowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağız bakımı ve oral hijyeni optimum sağlanan hastalarda oral mukozitin azaldığı gösterilmiştir (32). İyi bir oral hijyen ile hem oportunistik enfeksiyonlar hem de bakteriyel enfeksiyonlar azaltılabilir (33). Özellikle eş zamanlı kemoterapi alan immünosüpresif hastalarda sekonder bakteriyemi gelişebilir. Bu nedenle oral hijyenin iyi olması sekonder bakteriyemilere karşı da koruma sağlar. Sadece radyoterapi uygulanan hastalarda oral mukozite bağlı septisemi gelişme riski düşüktür (4). MASCC/ISOO kılavuzlarında hastalara yumuşak diş fırçası kullanımı, sodyum bikarbonatlı gargaralar ve tuzlu su ile gargara kullanımı da dahil olmak üzere standart oral bakım protokolleri önerilmektedir. Diş çürükleri bulunan hastalar oral hijyen konusunda daha dikkatli olmalıdırlar.

Baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda sistemik flukonazol kullanımı sekonder mantar enfeksiyonlarını ve mukozitin şiddetini %30 oranında azaltabilir (34). MASCC/ISOO kılavuzlarında göre HSV oral mukozit gelişebilecek hastalara profilaktik anti-herpetik ilaçların kullanımı tavsiye edilmemektedir.

iv. ağız kuruluşunun palyasyonu

Ağız kuruluşu (xerostomia), eş-zamanlı kemoterapi alan hastalarda daha belirgin olmasına karşın baş-boyun kanserlerinin tedavisinde genellikle 60-70 Gy gibi yüksek dozlar kullanılması dolayısı ile sıklıkla rastlanan bir komplikasyondur. Özellikle parotis bezi gibi seröz tükürük bezlerindeki asiner hücrelere radyoterapinin etkisi sonucu ortaya çıkar. Yaygınlığı, süresi, geriye dönebilirliği radyoterapinin dozu ve radyoterapi alanına bağlıdır.

Baş-boyun tümörü nedeniyle total 60 Gy üzerinde radyoterapi uygulandığında tükürük bezi fonksiyonlarında %80'e yakın fonksiyon kaybı olur ve genel olarak oniki aydan uzun sürdüğü durumlarda genellikle kendiliğinden düzelmez (35, 36). Tükürük miktarındaki azalma dilde yanma hissi, konuşma zorluğu, dudaklarda kuruma, kötü ağız kokusu, ve köşelerinde çatlamlar, kuru yiyecekleri yemekte ve yutmakta zorluklar, protez kullanımında sorunlar, susama hissi, tat alma duyusunda azalma ve yutma güçlüğü gibi fonksiyonel değişiklikler yanında oral temizlenmenin azalması, oral enzim ve immunglobulinlerde azalmaya da yol açar (35). Ağız kuruluğu olan hastalarda inflamasyon ve sekonder enfeksiyon riski artar (12).

Radyoterapiye bağlı gelişen ağız kuruluğunun önlenmesi ve tedavisinde amaç; mümkünse radyoterapi sahasına giren tükürük bezi hacmini azaltmak, lokal veya sistemik ajanlar tükürük salgısını arttırmaktır (35, 37). Bu amaçla kullanılan sistemik sialogoglar doğal tükürük oluşumunun artmasını sağlamaktadır. Pilocarpine (Salagen, 5 mg), Cevimeline (Evoxac, 30 mg), Anetholedithiolethione (Sialor, 25 mg), Bethanechol (Urecholine, 25 mg) ticari ürünleri tükürük akış hızını arttırmaktadır (38). Şekersiz sakızlar, veya pastiller rezidüel tükürük bezi fonksiyonu ile tükürük sekresyonunu artırabilmektedir. Ayrıca radyoterapi uygulaması sırasında radyoprotektif ajanların (amifostine) kullanımı ağız kuruluğu gelişimini önlemek için önerilebilir. Ayrıca azalmış tükürük salgısını karboksimetilsellüloz içeren ve tükürüğe benzeyen ajanlarla replase edilebilir (26). Tükürük bezleri fonksiyonunu kaybettiği zaman, onun yerini tutacak optimal bir ajan bulunmamaktadır. Yapay tükürük, antibakteriyel özelliği olmadığı ve antikor içermediği için tükürüğün antimikrobiyal özelliklerinden yoksundur ve daha çok nemlendirici olarak kullanılmaktadır. Bunlar; UniMist (Weston Health), Mouth Kote (Parnell Pharmaceuticals), Oral Balance Gel (Laclede Pharmaceuticals), Xialine GS sprey (Lommerse Pharma)'dir. Radyoterapi sonucu gelişen ağız kuruluğuna bağlı çürüklerin önlenmesini de en etkili yöntem radyoterapi süresince topikal floridlerin uygulanmasıdır (38).

iv. oral kanamaların kontrolü

Radyoterapi ile eş-zamanlı kemoterapi uygulanan bazı hastalarda trombositopeniye bağlı olarak oral mukozit lezyonlarında kanama olabilir. Topikal hemostatik ajanlar ile (jelatin sünger gibi) ile lokal kanama kontrol edilebilir (39). Trombosit sayısı 20.000'den az olan hastalarda, spontan internal kanama gelişebileceği için platelet transfüzyonu yapılmalıdır.

v. oral mukozitte diğer tedavi seçenekleri

Oral mukozitin önlenmesinde veya şiddetinin azaltılmasında pek çok yöntem denemiştir. Bu yöntemlerin MASCC/ISOO kılavuzlarında yer alanları şunlardır:

v.a. Kriyoterapi: Buz parçacıklarının oral mukozaya kemoterapi uygulanması sırasında yerleştirilmesi kemoterapötik ajanın oral mukozaya yayılımını yavaşlatır. Bu etki buz parçacıklarının lokal vazokonstriksiyonu nedeni ile oral mukozada kan akımında azaltmasından kaynaklanmaktadır. MASCC/ISOO kılavuzlarında kriyoterapi; bolus dozda 5-Fluorourasil ve melfalan uygulanan hastalar için önerilmektedir. Kriyoterapinin radyasyona bağlı gelişen oral mukozitte yeri yoktur.

v.b. Büyüme faktörleri: Oral mukozitin patogenezinde; oral mukozada yer alan epitel hücrelerin proliferasyon kapasitesinin azalmasının önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle farklı büyüme faktörlerinin oral mukozit tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda rekombinan human keratinosit büyüme faktörü-1'in (Palifemin, Amgen) oral mukozit tedavisinde etkin bir ajan olduğu bulunmuştur (40). MASCC/ISOO kılavuzlarında belli hastalarda bu ajanların kullanımı önerilmektedir (41). Palifermin Amerika'da Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Ayrıca rekombinan human

keratinosit büyüme faktörü-2'nin (Repifermin) ciddi mukoziti bulanan hastalarda etkinliği gösterilememiştir (42). Intravenöz human fibroblast büyüme faktörü-20 (Velafermin) kullanımının otolog kök hücre transplantı yapılan hastalarda oral mukoziti azattığı gösterilmiştir (43). Baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda büyüme faktörlerinin etkinliği konusunda yapılan çalışmalar mevcuttur.

v.c. Lazer tedavisi: Düşük enerji düzeyinde lazer tedavisinin kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozitin tedavisinde etkin olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (44–46). Düşük enerji düzeyinde lazer tedavisinin etki mekanizması henüz aydınlatılmamış olsa da; reaktif oksijen türlerinin miktarını ve/veya proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. MASCC/ISOO kılavuzlarına göre lazer tedavisi kemoterapiye bağlı oral mukozitte destek tedavi olarak kullanılabilir (51).

Sonuç

Radyoterapiye bağlı oral komplikasyonların önlenmesi veya tedavi edilmesi, oral fonksiyonları iyileştireceği gibi, hastalarda hayat kalitesini artırmakta, morbidite oranını azaltmakta ve dolayısı ile tedavi için yapılan harcamaların maliyetini de düşürmektedir. Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde, radyoterapiye ara vermek ya da doz azaltımına gitmek etkinliği azaltır. Bu nedenle tedaviye bağlı yan etkilerin dikkatli bir şekilde ele alınması gerekir. Oral mukozit, baş-boyun kanseri tedavisinde doz kısıtlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Oral mukozitin tedavi edilmesi kadar, önlenmesi de önemlidir. Bu nedenle baş-boyun kanserlerinde radyoterapi öncesi mutlaka tüm hastalar oral ve dental bakım için diş hekimlerine yönlendirilmeli; tedavi süresince ve sonrasında da sık sık kontrollerin ve gerekli tedavilerinin yapılması gerekliliğine inanılmaktadır. Oral mukozitin patofizyolojisi ve tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar halen hızla devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:29–34.
2. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* Jan 15;2006 106(2):329–336. [PubMed: 16342066].
3. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 28;2007.
4. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am* 2008;52:61-78.
5. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation- induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol*. 2000;36:373–381.
6. Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001;293:293–297.
7. Handschel J, Prott FJ, Sunderkotter C, Metze D, Meyer U, Joos U. Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of beta2-integrin-expressing cells in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:475–481.
8. Wang J, Albertson CM, Zheng H, Fink LM, Herbert JM, Hauer-Jensen M. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiationinduced toxicity in rat small intestine. *Thromb Haemost*. 2002;87:122–128.
9. Epstein JB, Silverman S Jr., Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled clinical trial. *Cancer*. 2001;92:875–885.

10. Yavas G, Yavas C, Bozkurt B, Ata O, Hakki SS. Radiation induces cytokines and MMP-1 and suppresses type 1 collagen mRNA expressions in human gingival fibroblasts. MASCC/ISOO 2011 International Symposium abstract number: A-327-0020-00744 Athens, Greek.
11. Sonis S, Edwards L, Lucey C. The biological basis for the attenuation of mucositis: the example of interleukin-11. *Leukemia*. 1999;13:831-834.
12. Sonis S, Elting LS, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP and Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer supplement* 2004;100:1995-2025.
13. Handschel J, Sunderkotter C, Prott FJ, Meyer U, Kruse-Losler B, Joos U. Increase of RM3/1-positive macrophages in radiation-induced oral mucositis. *J Pathol*. 2001;193:242–247.
14. Zheng H, Wang J, Hauer-Jensen M. Role of mast cells in early and delayed radiation injury in rat intestine. *Radiat Res*. 2000;153(5 Pt 1):533–539.
15. Wilkes JD: Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol*. 1998;25:538-551.
16. Grosvenor A, Bulcavage I, Chelebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. *Cancer*. 1989;63:330-334.
17. Zerbe MB, Parkerson SG, Ortlieb ML, Spitzer T. Relationship between oral mucositis and treatment variables in bone marrow transplant patients. *Cancer Nurs*. 1992;15:196-205.
18. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplant patients. *Cancer*. 1995;76:2250-2256.

19. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*. 2003;39:91-100.
20. Dorr W, Speki K, Martin M. Radiation-induced oral mucositis in mice: strain differences. *Cell Prolif*. 2002;35(Suppl 1):60–67.
21. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001;98:231–234.
22. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1999; 7: 17-20.
23. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2026–2046
24. Lalla RV, Peterson DE. Treatment of mucositis, including new medications. *Cancer J* Sep-Oct;2006 12(5):348–354. [PubMed: 17034671]
25. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* Mar 1;2007 109(5):820–831. [PubMed: 17236223]
26. Dreizen S, Daly DE et al. Oral complications of cancer radiotherapy. *Postgrad Med* 1977; 61: 85-92.
27. Engelmeier RL and King GE. Complications of head and neck radiation therapy and their management.” *J Prosthet Dent* 1983; 49: 514-522
28. 28. Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 119-123.

29. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* Jun;2006 14(6):528–532. [PubMed: 16775648].
30. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* Nov;2001 37(16):2056–2063. [PubMed: 11597384].
31. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist* Sep-Oct;1998 18(5):189–193. [PubMed: 10219183].
32. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B(2):93–97. [PubMed: 8032307]
33. Yoneda S, Imai S, Hanada N, et al. Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *Jpn J Infect Dis* Feb;2007 60(1):23–28 [PubMed: 17314421].
34. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* Jan;2006 14(1):44–51. [PubMed: 15947956].
35. Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Redding SW. Oral complications in radiation therapy. *Gen Dent*. 2003; 51: 552-560.
36. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola ANB. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncol* 2004;40: 971-978.

37. Mealey BL, Semba SE, Hallmon WW. The head and neck radiotherapy patient: Part 2-Management of oral complications. *Compendium*. 1994; 15: 442, 444, 446-52.
38. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 585-590.
39. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasisaltering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* Mar;2007 103(Suppl):S45e41–11. [PubMed: 17379154].
40. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* Dec 16;2004 351(25):2590–2598. [PubMed: 15602019]
41. von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* Jun;2006 14 (6):519–527. [PubMed: 16775647]
42. Human Genome Sciences reports results of phase 2 clinical trial of Repifermin in patients with cancer therapy-induced mucositis. Rockville, MD: Human Genome Sciences; 2 February. 2004 (Pres Release)
43. Lalla RV. Velafermin (CuraGen). *Curr Opin Investig Drugs* Nov;2005 6(11):1179–1185.
44. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* Dec 15;1995 76(12):2550–2556. [PubMed: 8625084]
45. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiationinduced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* Jul;1999 7(4):244–252. [PubMed: 10423050]

46. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, et al. A phase III randomized double-blind placebocontrolled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. Mar 29;2007.