

KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE KEMOTERAPİ NEDENİYLE MEYDANA GELEN ORAL ÜLSERASYON

Gülsüm Ak¹ Meral Ünür²

Yayın kuruluna teslim tarihi : 27.10.1997

Yayına kabul tarihi : 28.2.1998

Özet

Lösemi tedavisi için kemoterapi alan hastalarda oral mukoza komplikasyonları görülebilir. Kemoterapinin oral komplikasyonları mukozit, infeksiyon, kanama, kserostomi, nörolojik bozukluklar ve beslenme bozukluklarıdır. Olgumuz 4 yıl önce kronik myeloid lösemi tanısı konulan, hidroxyurea ve interferon tedavisi gören, iki yıldır ağız mukozasında rekürrent aftöz ülserler görülen hastadır. Amacımız kemoterapi alan hastalarda oral komplikasyonların önlenmesi için dişhekimlerinin neler yapabileceğini tartışmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kronik myeloid lösemi, mukozit, hidroxyurea stomatotoksite.

GİRİŞ

Antineoplastik ilaçlar diğer adıyla kemoterapötikler malign hücrelerin parçalanması veya büyümesinin baskılanması ve yayılmasının önlenmesi için kullanılırlar. Eskiden bu ilaçlar kanser tedavisinde radyoterapi ve cerrahi tedavinin veya her ikisinin birlikte başarısız olduğunda kullanılıyordu. Fakat bugün klinik araştırmaların bir sonucu olarak kanser tedavisinde kemoterapötiklerin kullanımında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilaçlar artık akut ve kronik lösemi, korio-karsinoma, multiple myeloma, Burkitt lenfomada ilk tercih edilen ilaçlar olmuşlardır (4,12,16,18).

Kemoterapötik ilaçların etkisi, tümör hücrelerinin metabolizması veya reproduktif siklusu üzerindeki bloke edici özelliğine dayanır (4).

Kemoterapötik ilaçlar altı grupta incelenir:

- 1- Alkilyeyici ajanlar
- 2- Antimetabolitler
- 3- Sentetik organik ajanlar

ORAL ULCERATIONS CAUSED BY THE CHEMOTHERAPY TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Abstract

Complications involving the oral mucosa occur in patients receiving chemotherapy for leukemia. Oral complications of chemotherapy include mucositis, infection, hemorrhage, xerostomia, neurologic disorders and nutritional disorders. Our case was diagnosed as chronic myeloid leukemia and was treated with hydroxyurea and interferon. He has had recurrent aphthous ulcers in his oral mucosa for the last two years. The aim of this report is to discuss what the dentist can do to prevent the oral complications in patients receiving chemotherapy.

Key words: Chronic myeloid leukemia, mucositis, hydroxyurea, stomatotoxicity.

4- Bitki alkaloidleri

5- Antibiyotikler

6- Hormonlar (4).

Kemoterapötik tedavinin başlıca yan etkileri:

1- Kemik iliği aktivitesinin inhibisyonu ile oluşan lökopeni, trombositopeni ve anemi

2- Gastrointestinal rahatsızlıklar kemoterapötiklerin en sık görülen yan etkileridir (Bulantı, kusma, diyare).

3- Kutanöz reaksiyonlar: Hafif bir eritemden, Stevens-Johnson sendromuna kadar gelişebilen lezyon oluşabilir.

4- Hepatotoksite

5- Nörotoksik etkiler

6- Hiperürisemi

7- İmmün yetmezlik: Kemoterapötik ilaçların hepsinin immunosupresan etkileri olduğu için meydana gelen immün yetmezlik, enfeksiyonlara ve sekonder maligniteye eğilimi artırır.

1 Dr İÜ Diş Hek Fak Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı

2 Prof Dr İÜ Diş Hek Fak Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı

8- Spermatogenez ve Oogenez inhibisyonu ile steriliteye yol açabilir.

9- Oral dokulardaki yan etkiler (4)

Kemoterapötik ilaçlar hızlı çoğalan tümör hücrelerini tahrip ederken normal hücreleri de etkiler. Bundan en çok etkilenen dokular oral ve gastrointestinal mukoza ve hemopoetik sistemdir (12,14,15).

Kemoterapötik ilaçların oral komplikasyonları mukozit, ülserasyonlar, infeksiyonlar, kserostomi, kanamalar, diş ve dişetlerinde hassasiyet, bozulmuş tat duyusudur (3,4,12).

Bu yan etkilerin şiddeti hasta ve tedaviye bağlı nedenlerle değişebilir. Bunlar kemoterapi öncesi ve sırasında hastanın genel durumu, ilacın tipi, dozajı, tedavi sıklığı ve kombinasyon tedavisidir (3,12). Birçok kemoterapötik ilacın oral mukoza epiteli üzerinde sitotoksik etkisi bulunmaktadır. Methotrexate, fluorouracil, actinomycin D, doxorubicin hydrochloride ve bleomycinin kullanımıyla bu etki daha sıklıkla görülür. Buna rağmen kemik iliğinde belirgin supresyona yol açan herhangi bir kemoterapötik ilaç lökopeni ve ülserasyonlara sebep olabilir (4,13).

Oral mukoza hücreleri 10-14 günlük yenilenme hızları nedeniyle kemoterapötiklere özellikle duyarlıdır. Direkt stomatoksik etkiler bazal hücre yenilenme hızında bir düşüşe ve bunu takiben mukozal incelmeye ve ülserasyona neden olurlar. İndirekt stomatotoksite lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve anemi oluşturan kemoterapi nedeniyle myelosupresyonun sonucunda oluşur (8,17,22).

Ülserasyonlar geniş, diffüz, eritematöz sınırlı ve krater görünümündedir. Ağrı ve yemek yemede zorluk olağandır (1). Sıklıkla görüldüğü bölgeler dil, yanak ve dudak mukozasıdır (13).

Kemoterapötik tedavide ağız mukozası infeksiyonlar için primer odak ve infeksiyon girişinin en fazla olduğu bölge durumuna gelmektedir. Fungal, bakteriyel ve viral infeksiyonlar görülmektedir. Enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaların %50'sini fungal mikroorganizma, %25'ini gram negatif ve %10'unu gram-pozitif bakteriler ve %15'ini herpes virüslerin oluşturduğu bildirilmiştir (5). En sık görülen oral fungal infeksiyon kandida infeksiyonudur. Oral kandidiazisin değişik klinik görüntüleri vardır. Fakat tipik olarak beyaz peynir görüntüsünde lezyonlar olarak tarif edilir. Lezyonlar sıklıkla ağrılıdır ve me-

kanik irritasyonla karşılaşılan yerde ülserleşir. Viral enfeksiyonlara da özellikle HSV, varisella zoster virüsü ve sitomegalovirüs sebep olur (1,5,12,13,17). Kemoterapötik ilaçların bir diğer yan etkisi tükürük bezi aktivitesinin azalmasıdır. Bu da diş ve muköz membranların hassaslaşmasına yol açar (4). Akut oral infeksiyonların patolojisinde kserostomi büyük rol oynamaktadır (2).

Hastalık veya kemoterapötik tedavi sonucu trombositopeni geliştiğinde sürekli ve az miktarda dişeti kanaması meydana gelir (4,12).

Kemoterapinin kanserli hastaların mortalite oranlarının düşürmesine rağmen, kanser tedavisiyle birlikte giden morbidite oranları yüksektir. Bu hastaların dental tedavilerinin amacı kemoterapi kaynaklı komplikasyonların önlenmesidir. İyi bir ağız hijyeni, infeksiyon ve irritasyon için mevcut olan kaynakların eliminasyonu mukozit, infeksiyon, kanama, kserostomi nörolojik bozukluk ve beslenme sorunlarını en aza indirir (10).

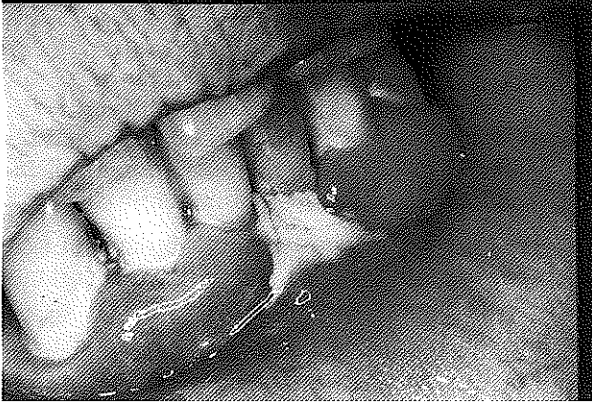
OLGU

A.K., 48 yaşında erkek hasta 25.10.1996 tarihinde alt kesici dişlerin vestibül yapışık dişetindeki ülseröz lezyon sebebiyle kliniğimize başvurdu. Kronik myeloid lösemi tanısı ile 1993 yılından beri hydroxyurea ve interferon tedavisi uygulandığı ve ağızda 2 yıldır değişik bölgelerde ve büyüklüklerde ülserlerin oluştuğu öğrenildi. Hastada bu ülserler nedeniyle beslenme problemi ortaya çıktığı tespit edildi. Hastamıza klorheksidinli gargara (3x1) ve topikal olarak pantenol ihtiva eden solüsyon ve pomadlar (3x1) uygulandı. Hastanın hekimiyle işbirliği yapılarak antibiyotik profilaksisi ile diştaşı temizliği yapılarak ağız hijyeni düzeltildi. Eski ve kötü dolgular yenilendi ve ağızda travmaya neden olabilecek etkenler ortadan kaldırıldı. Ağız hijyeninin iyileştirilmesi ve ilaç tedavisinin uygulanmasının ardından ülserasyonda belirgin bir iyileşme görüldü. Sonraki kontrollerimizde yeni ülserlerin oluşmadığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Sentetik organik ilaçlardan olan hydroxyurea kronik myeloid lösemi tedavisinde kullanılan bir kemoterapötiktir. Bizim hastamız da KML sebebiyle hydroxyurea ve interferon kullanmaktaydı.

Resim 1.



Sonis ve ark. kemoterapi almakta olan hastaların %39'unda oral komplikasyon geliştiğini ve en sık görülen bulgular ise mukozit ve ülserasyon olduğunu bildirmişlerdir (21).

Dreizen ve ark. (1986), kemoterapi alan 1500 hastanın %46.9'unda kemoterapiye bağlı oral enfeksiyonlar, mukozit ve kanamalar saptamışlar ve enfeksiyonların %34.2, mukozitin %16.3, kanamaların da %13.6 oranında görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bu stomatolojik bozuklukların kemoterapi ilaçlarının sitotoksik, myelosupresif ve immunosupresif özelliklerinden kaynaklandığını bildirmişlerdir (7).

Kemoterapi başladıktan sonra ilaca bağlı mukozitin ilk belirtisi mukozada yanma hissidir. Mukozitin süresi reaksiyonun şiddetine ve sekonder enfeksiyonun eklenip eklenmemesine bağlıdır. Keratinize ve nonkeratinize mukoza eşit derecede tutulur. Myelosupresyona bağlı oral mukoza kanamaları kemoterapinin 10-14. günlerinde görülür. Genellikle önce mukozit başlar, sonra enfeksiyon ve kanamalar olur (7).

Dreizen ve ark. (1984) yaptıkları bir araştırmada akut ve kronik lösemili, kemoterapi yapılan 1093 yetişkin hastada tedavi süresince %14.9 oranında oral kanamalar tespit etmişlerdir. Kanamaların en çok görüldüğü bölgelerin dudaklar, dil ve dişeti olduğunu ve vakaların %88'inde kanama sebebinin trombositopeni olduğunu bildirmişlerdir (6).

Ağız hijyeninin kötü oluşu nedeni ile mukozadaki inflamasyon ve buna bağlı mukozitin gelişimi de bu mukozal ve gingival kanamaları agrave eder (9).

Resim 2.



Profilaktik amaçla ağız hijyeninin düzeltilmesi ile indirekt olarak kanamalar önenebilir. Ancak şiddetli trombositopeni durumunda kanamaların önüne ancak trombosit süpsansiyonu tranfüzyonu ile trombosit sayısını artırarak geçilebilir (20).

Bazı araştırmacılar kemoterapi hastalarında klorhexidinli gargaraların kullanımıyla mukozitin süresi veya şiddetinde azalmalar olduğunu bildirmişlerdir (11,19).

Kemik iliği supresyonundan başka faktörler de oral enfeksiyonun oluşmasına neden olabilirler. Örneğin hareketli protezler de enfeksiyon riskini 2 yolla artırabilir.

1. Çok sıkı protezler mukozada mekanik iritasyon yapabilir. Mukoza zaten kemoterapinin toksik etkisiyle zayıflamıştır. Bu mekanik iritasyon daha ileri derecede ülserasyonla sonuçlanır.

2. Protezin konduğu su veya dezenfektan dolu kaplarda bazı patojenler kolonize olabilirler. Solüsyonlara ve protezlerin adaptasyonlarına dikkat etmekle, enfeksiyondan korumayı da sağlamış oluruz (12).

SONUÇ

Kanser kemoterapisinde hastalığın veya tedavisinin bir sonucu olarak orofaringeal mukozada komplikasyonlar görülebilir. Ağız mukozası sistematik parametrelerin hassas ve güvenilir bir göstergesidir. Yoğun kanser kemoterapisi sırasında oluşabilecek sorunları çabuk farketmek ve elimine etmek için, belirli periodlarla ağız muayenesi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barret Ap. Oral mucosal complications in cancer chemotherapy. *Aust NZ J Med* 1984;14:7-12.
2. Bergman OJ. Alternations in Oral microflora and Pathogenesis of Acute Oral Infections during Remission - Induction therapy in Patients with Acute Myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis* 1991;23:355-66.
3. Berkowitz RJ, Feretti GA, Berg JH, Dental Management of Children with Cancer. *Pediatric Annals* 1988;17:715-25.
4. Bottomley WK; Perlin E, Ross GR. Antineoplastik agents and their oral manifestations. *Oral Surg.* 1977;44:527-34.
5. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Bodey GP. Oral infections associated with chemotherapy, in adults with acute leukemia. *Postgraduate Medicine* 1982;71:133-43.
6. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ. Chemotherapy - associated oral hemorrhages in adult with acute leukemia. *Oral Surg* 1984;57:494-8.
7. Dreizen S, McCredie KB, Bodey GP, Keating MJ. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:650-3.
8. Kempin S. Disorders of hemostatis. In: Groeger JS, Critical care of the cancer patient. 2nd ed. St. Louis, Baltimore: *Mosby Year Book* 1991;103-139.
9. Lindquist SF, Hickey AD, Drane JB. Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978;40:312-14.
10. Loprizini CL, Cianflone SG, Dose AM, et al. A controlled evaluation of analopurinal mouthwash as prophylaxis against 5-Flourouracil induced stomatitis. *Cancer* 1990;65:1879-1882.
11. McGraw WT, Belch A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:275-80.
12. Naylor GD. Oral Complications of cancer chemotherapy: Prevention and management. *Spacial Care in Dentistry* 1988;150-6.
13. Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patient. *NCI Monographs* 1990;9:61-71.
14. Pierri MK. Heart disease. In: Groeger JS. Critical care of the cancer patient. 2nd. ed. St. Louis, Baltimore: *Mosby Year Book.* 1991;44-85.
15. Powis GD, Hacker MP. The toxicity of anticancer drugs. New York: Pergamon press, 1991;1-9.
16. Pursel KJ, Telzak EE. Infectious complications of neoplastik disease in the intensive care unit. In: Groeger JS. Critical of the cancer patient. 2nd. ed. St. Louis, Baltimore; *Mosby Year Book,* 1991;40-63.
17. Rutkauskas JS, Davis JW, Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:441-8.
18. Scully C, Cawson RA. Medical problems in dentistry. 2nd. ed. Bristol: Wright. 1987;117-154.
19. Sharon AE, Berdicevsky I, Ben-Aryeh H et al. The effect of chlorhexidine mouth rinses on oral candida in a group of leukemic patients *Oral Surg* 1977;44:201-5.
20. Sommer SE. The performance and controversies in the immunocompromised and thrombocytopenic patient. In: Groeger JS. Critical care of the cancer patient. 2nd. ed. St. Louis, Baltimore: *Mosby Year Book,* 1991;236-249.
21. Sonis ST, Sonis AI, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *JADA* 1978;97:468-72.
22. Sonis ST, Fazio RL, Fang L. Principles and practice of oral medicine 2nd ed Philadelphia: *Saunders Co.* 1995;426-54.

Yazışma adresi:

Dr. Gülsüm Ak

İ Ü Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi

Ana Bilim Dalı

34390 Çapa / İstanbul