

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TOKSİSİTESİ

Pervin Topcuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Gastrointestinal sistemin (GİS) esas fonksiyonu sıvı ve gıdaların ağız yolu ile vücuda alımı, sindirimi ve emilimidir. Bu nedenle GİS'in fizyolojik, yapısal, biyokimyasal veya farmakolojik fonksiyonlarında meydana gelebilecek değişiklikler hastanın beslenme durumunda ciddi bozukluklara yol açabilir. Malign hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoterapötikler ve/veya radyoterapi esasen belirgin olarak GİS'de ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. Gelişebilecek toksisiteler önceden bilinebilirse, gerekli müdahaleler ile erkenden önlenbilir veya en azından şiddeti azaltılabilir. Kemoterapötik ajanlar esas etkilerini malign doku(lar) üzerine göstermelerine rağmen, özellikle proliferasyon hızı yüksek normal dokulara da (kemik iliği ve Gİ sistem gibi) etki edebilmektedirler. Hücrelerin proliferasyonu hücre siklusunun S fazında replikasyon için DNA sentezi ile başlar. Özellikle DNA sentezine etkisi olan kemoterapötik ajanlar, *cytosine arabinoside* (ARA-C), *hidroxyurea*, *methotrexate*, *doxorubisin* gibi ilaçlar, sitotoksik konsantrasyona ulaştıktan birkaç saat içinde GİS'e atılırlar. Böylece Gİ kanal epitelindeki hücrelerin hızlı çoğalmasına etki ederek, hastada anoreksia, bulantı, kusma ve diare gibi çeşitli Gİ semptomlarına neden olurlar (1).

Hematoloji ve onkolojide malignitelerin tedavisinde kullanılan radyoterapi ve/veya kemoterapötiklerin neden olduğu GİS toksisiteleri:

- Bulantı-Kusma,
- Mukozit,
- Diare-Konstipasyon, ve
- Diğer komplikasyonlar alt başlıklarında değerlendirilebilir.

Bulantı-Kusma

Sistemik kemoterapi alan hastaların yaklaşık % 70-80'inde bulantı ve/veya kusma gelişebilir ve hastanın beslenme, performans ve yaşam kalitesini etkileyebilir (2). Kusma merkezi beyinde dördüncü ventrikülün area postremasında kemoreseptör tetikleyici bölgesine (KTB) yakındır. GİS, vesti-

bular apparatus veya tat duyusunda değişiklikler ve serebral kortekste yer alan afferent lifleri içeren birçok mekanizma ile sinyaller KTB'sine ulaşarak bulantı ve/veya kusma gelişimine neden olurlar (2,3). Çeşitli kimyasal maddeler, ilaçlar ve toksik maddelerin (apomorfin, çoğu sitotoksik ajanlar ve radyasyon) neden olduğu kusma KTB'nin uyarılması ile meydana gelir. Bir çok nörotransmitterler (dopamin, serotonin, histamin, norepinefrin, apomorfin, nörotensin, anjiyotensin-II, vazoaaktif intestinal peptid, gastrin, vazopressin, tirotropin-salıcı hormon, lösin-enkefalin ve substans-P gibi) area postremada bulunurlar. Nörofarmakolojik çalışmalar kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusmadan belli bir nörotransmitterin sorumluluğunu göstermemesine rağmen, özellikle akut bulantı-kusma patofizyolojisinde serotonin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri, gecikmiş emezisde substans P'nin önemini vurgularlar. Gİ sistemde yer alan nörotransmitterler kusma merkezini uyarabilirler. Kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusmada kesin mekanizma bilinmemesine rağmen, kemoterapötik ajanlar vagal uyarı ve visseral yollar ile Gİ sistemdeki enterokromafin hücrelerden serotonin salınımı ile bulantı gelişimine neden olabilirler. Örneğin, cisplatin verilen hastalarda bulantı ataklarının en yoğun olduğu dönemlerde serotoninin esas metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin idrarda arttığı gösterilmiştir (1). *Cisplatin* ve diğer kemoterapötik ajanlar bağırsak mukozasında hasara yol açarak serotonin salınımına neden olurlar. Serotonin afferent vagal ve visseral 5-HT₃ reseptörlerine bağlandıktan sonra, periferik ve santral etkiler ile kusma merkezini uyararak bulantı ve/veya kusma neden olurlar.

Bulantı-kusma kemoterapötik ilaçların en erken toksisite bulgusudur. Şiddet ve süresi ile ilişkili olarak dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, halsizlik ve kilo kaybına neden olabilir. Eğer yoğun bir parenteral beslenme desteği sağlanmaz ise hastanın genel durumunda ciddi bozukluklar gelişebilir.



Kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusma 5 farklı klinikte görülebilir: Akut, gecikmiş, ani saldırı şeklinde, dirençli ve öngörülebilir (beklenen) bulantı (2,4):

- *Akut bulantı-kusma* kemoterapinin verilmesini takiben 24 saat içinde görülür ve hastayı ciddi olarak etkiler. Çoğu kemoterapi ajanları 1-2 saat içinde bulantıya neden olurlar. Genellikle serotonin aracılığı ile gelişir.
- *Gecikmiş bulantı-kusma* kemoterapinin verilmesini takiben 24 saatten sonra kısaca uzun sürede gelişir. Özellikle yüksek doz *cisplatin*, *carboplatin*, *cyclophosphamide*, *doxorubicine*, *epirubicine* ve diğer antrasiklinlerin kullanıldığı hastalarda görülür. Bu tipteki bulantı-kusmanın en olası nedeni akut faz esnasında yeterli emezis kontrolü sağlanamamasıdır. Genellikle substans P ve nörokinin aracılığı ile gelişir.
- *Ani saldırı şeklinde bulantı-kusma* uygun önleyici antiemetik tedaviye rağmen görülür ve ek müdahale(ler) gerekebilir.
- *Dirençli bulantı-kusma* tüm yaklaşımlara yanıt vermesi ki, bu da antiemetik yaklaşımlardaki etki eksikliğini gösterir.
- *Öngörülebilir (beklenen) bulantı-kusma* önceki kemoterapi siklusu esnasında bulantının kontrolünün yeterli olmaması nedeni ile hastada özellikle refleks olarak bulantı-kusma meydana gelir. Semptomlar kemoterapi verilmeden önce sıklıkla tekrarlar.

Bulantı-kusmanın görünümü oldukça bireyseldir ve kullanılan kemoterapötik ilaç, doz, klinik faktörler ve hasta özelliklerinden etkilenir. Kemoterapötik ajanlar emetojenik potansiyeline göre gruplara ayrıldığında düzey 5 tipinde bir kemoterapötik ajan hastaların % 90'ından fazlasında, düzey 1 tipinde bir kemoterapötik ajan ise hastaların % 10'undan azında bulantı ve /veya kusmaya neden olması olarak tanımlanır (Tablo 1) (1). Böylece kullanılacak kemoterapi kombinasyonlarının bulantı-kusma şiddeti de önceden belirlenebilir.

Kemoterapötik ajanların emetojenik potansiyeli oldukça değişkenlik gösterirken, hasta ile ilgili faktörler, örneğin hastanın yaşı, cinsiyeti, alkol alım hikayesi, önceki kemoterapi esnasında bulantı-kusmanın iyi kontrol edilememiş olması gibi bir çok faktör emezis gelişim ve şiddetine katkıda bulunabilir (Tablo 2) (1). Özellikle genç hastalar ve kadınlarda bulantı-kusma daha fazla görülür.

Radyoterapi ise verilme bölgesi, dozu ve sıklığına göre değişen derecede bulantı-kusmaya neden olabilir (4). Özellikle karın bölgesine uygulanan radyoterapi hastaların % 50'sinde bulantı ve/veya kusmaya neden olur. Bulantı ve/veya

Tablo 1. Kemoterapötiklerin Emetojenik Potansiyelleri

Düzye	Emezis Sıklığı	İlaç
5	> % 90	Carmustine >250 mg/m ² , Cisplatin > 50 mg/m ² , Cyclophosphamide > 1500 mg/m ² , Dacarbazine, Lomostine (60 mg/m ²), Mechlorethamine, Pentostatin, Streptozocin
4	% 60 - % 90	Carboplatin, Carmustine <250 mg/m ² Cisplatin <50 mg/m ² , Cyclophosphamide > 750 mg/m ² - <1500 mg/m ² Cytarabine > 1 g/m ² , Dactinomycin Doxorubicin >60 mg/m ² , Methotrexate > 1000 mg/m ² Oxaliplatin, Procarbazine (oral)
3	% 30 - % 60	Cyclophosphamide > 750 mg/m ² , Cyclophosphamide (oral) Doxorubicin 20 - 60 mg/m ² , Epirubicin > 90 mg/m ² Hexamethylmelamine (oral), Idarubicin, Ifosfamide Irinotecan, Melphalan Methotrexate 250 - 1000 mg/m ² , Mitoxantrone
2	% 10- % 30	Docetaxel, Etoposide 5-Fluorouracil <1000 mg/m ² , Gemcitabine Methotrexate >50 mg/m ² - <250 mg/m ² , Mitomycin Paclitaxel, Topotecan
1	< % 10	Bleomycin, Busulfan, Capecitabine Chlorambucil (oral), Cladribine Fludarabine, Gefitinib, Hydroxyurea, Imatinib Methotrexate <50 mg/m ² , L-phenylalanine mustard (oral) Liposomal doxorubicin, Rituximab Thioguanine (oral), Trastuzumab Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine

Kaynak: Mitchell EP. Sem Oncol 2006; 33:106-120

kusma radyoterapiden 1-2 saat sonra başlar ve birkaç saat sürebilir. Transplantasyon hastalarında hazırlık tedavilerinde kullanılan tüm beden ışınlaması (TBI) eğer yeterli emezis kontrolü sağlanmaz ise bulantı-kusmaya neden olmaktadır. Özellikle radyoterapi yüksek dozda tek seferde uygulanırsa, düşük doz ve fraksiyonlar tarzında uygulamalara göre daha fazla bulantı ve/veya kusma yapabilir.

Bulantı-Kusmanın Önlenmesi ve Tedavisi

İdeal bir antiemetik ajan olmadığı için, genellikle kombinasyon rejimleri tercih edilir. Özellikle kemoterapinin ilk siklusunun ilk gününde yeterli maksimal antiemetik kontrol oldukça önemlidir. Kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusmanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar etki mekanizmalarına göre dört sınıfta yer alırlar (2): Kortikosteroidler, dopamin antagonistleri, serotonin antagonistleri ve nörokinin-1 reseptör antagonistleri. Anti-dopaminerjik ajanlar olarak kullanılan *phenothiazineler* ve yüksek doz *metoclopramide* etkileri sınırlı veya yan etkileri oldukça fazladır. *Metoclopramide* özellikle gecikmiş emezisi önlemede etkindir. *Kortikosteroidler* mükemmel antiemetik

Tablo 2. Kemoterapötiklerin neden olduğu bulantı-kusmayı etkileyen faktörler

Kemoterapi Özellikleri

Emetojenik potansiyeli olan rejim(ler)
Doz
Uygulama şeması
Verilim yolu
İnfüzyon hızı

Hasta Özellikleri

Yaş
Cinsiyet
Alkol kullanımı
Önceki kemoterapi uygulananındaki emezis kontrolü
Anksiyete
Ciddi yan etkiler bekleme
Oda arkadaşının bulantı-kusmasının olması
Motivasyon düzeyi
Performans durumu
Kemoterapi öncesi gıda alımı
Kemoterapi öncesi uyku süresi
Gebelik esnasında ciddi emezis
Hareket hastalığı

Antiemetikler

Doz
Uygulama şeması
Akut ve gecikmiş kombinasyon rejimleri
Verilme yolu

Kaynak: Mitchell EP. Sem Oncol 2006; 33:106-120

Tablo 3. Antiemetik tedavide ASCO kılavuzunun önerileri

Risk	Akut	Gecikmiş
Yüksek (> % 90)	3 ilaç kombinasyonu (5-HT ₃ reseptör antagonisti, deksametazon ve aprepitant)	2 ilaç kombinasyonu (deksametazon ve aprepitant)
Orta (>%30-% 90)	2 ilaç kombinasyonu (5-HT ₃ reseptör antagonisti ve deksametazon)	Tek ajan deksametazon ve 5-HT ₃ reseptör antagonisti
Düşük (% 10- % 30)	Deksametazon	Tek ajan olarak aprepitant
Hafif (<% 10)	-	-

Kaynak: Kris MG, et al. J Clin Oncol 2006;24:2932-2947.

özelliklere sahiptir, ancak etki mekanizmaları bilinmemektedir. Özellikle gecikmiş emeziste yararlıdır. Tek ajan olarak verilmeleri önerilmektedir. Bu ajanlar zamanla yerlerini serotonin antagonistlerinin tek veya kortikosteroidler ile birlikte kullanımına bırakmışlardır. Serotonin antagonistleri özellikle akut emezis tedavisinde etkilidirler. Bu grupta yer alan birinci jenerasyon serotonin antagonistleri (*ondansetron*, *granisetron* ve *tropisetron*) benzer etkinliğe sahiptirler. Bu ajanlar yaygın kullanılmalarına rağmen akut ve gecikmiş kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusma kontrolünde yeterli etki gösterememektedirler. Günümüzde daha yeni ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan biri ikinci jenerasyon 5-HT₃ reseptör antagonisti *palonosetron* ve nörokinin-1 reseptör antagonisti *aprepitant*'dir. Özellikle akut ve gecikmiş bulantı-kusmada etkili olduğu gösterilmiştir. 2006 yılında yayınlanan ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuzunda antiemetik kullanımında kemoterapötik ajanın bulantı-kusma riskine göre yaklaşım önermektedir (Tablo 3) (5).

Mukozit

Mukozit malign hastalıkların tedavisinde önemli hatta doz sınırlayıcı önemli bir toksisitedir (6). Ağızdan anüse kadar Gİ kanal mukozasının hasarı sonucu hafif inflamasyondan derin ülserasyonlara kadar değişebilen patolojik bir süreçtir. Gİ kanalın mukozası aynı embriogenetik kanaldan gelişir, fakat fonksiyonu ve anatomik özellikleri farklıdır. Bu nedenle oral

mukozit (OM) ve gastrointestinal mukozit (GİM) olarak iki sınıfta değerlendirilmelidir. Tedavilerin neden olduğu mukozit mukozanın etkilenme şiddetine göre ağrı, kanama, dışfaji, infeksiyon ve gıda alımında bozulma gibi hastanın yaşam kalitesinde belirgin bozukluğa yol açabilir (7). Ayrıca, hastanın hastanede kalış süresinde uzama ve maliyette artışa neden olabilmektedir. Hematoloji hastalarında mukozite eşlik eden en önemli komplikasyonlar infeksiyonlardır. Nötropenik hastalarda mukozit *Candida species* mayaları, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas auriginosa* gibi gram negatif basiller ve *Streptococcus viridans* gibi gram pozitif koklar nedeni ile bakteriyemi ve sepsise eşlik edebilir.

Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HKHT), mukozit inflamatuvar sitokinlerin artışı nedeni ile akut graft versus host hastalığı (GvHH) gelişimine neden olabilir (7). İnce bağırsak GvHH önemli hedef organlardan biridir ve immun-mekanizma ile gelişir. Ayrıca sitotoksik tedaviler ile benzer klinik özellikler gösterir. Bu nedenle de GvHH ilişkili mukozal lezyonlar farklı bir patogenezi olan mukozit olarak değerlendirilebilir.

Herpes simpleks virus (HSV) ve candida infeksiyonlarının neden olduğu mukoza hasarı da mukozit olarak değerlendirilebilir. Bunlar dışında kserostomi ve tad duyusunda değişikliklerde mukoza hasarı sonucu gelişen diğer klinik durumlardır.

Tüm Gİ kanal ağızdan anüse kadar farklı çap ve boşlukta bir lümeninden oluşur (6). Gİ kanal lümeni içinden dışarı doğru mukoza, submukoza, muskular tabaka ve seroza tabakaları bulunur. Mukoza epitel doku, kan ve lenfatik damarlar ve bağ dokudan zengin lamina propria ve düz kas hücreleri içerir. Muskuler tabaka ise iç kısımda daire şeklinde ve dışta uzunlamasına düz kaslar bulunur. Ağız kavitesinin yüzeyi dişetleri ve sert damağı içeren yassı, çizgili ve keratinize epitelten oluşan çiğneme bölümü ve yumuşak damak, dudaklar, dil ve yanaktan oluşan keratinize olmayan bölümden oluşur.



şur. Keratinize olmayan epitel çizgili görünümündedir, iç kısımda kök hücreler vardır, altında ince lamina propria bulunur. Submukozada tükrük bezleri yer alır, mukozaya tükrük salınımı ile büyüme ve antimikrobiyal faktörler ve mukozanın temizlenmesini sağlarlar. Lamina propria retikuloendotelial sistem hücreleri Gİ-eşlik eden lenfoid doku sistemini oluşturur. Özafagus mukozası çizgili yassı epitelden ve mide ise basit silendirik epitel tabakasından oluşur. Mide mukozası uzunlamasına katlantılar şeklindedir, ve epitel basit kolumnar tipte olup, lümenine mukus, asit ve enzimler salgılar. Mukoza lamina propriaya doğru gastrik çukurcuklar yapar ve dallı tübüler bezler buraya açılır. İnce bağırsak duodenum, jejunum ve ileumdan oluşur (8). Gıdaların sindirimi, besinlerin emilimi ve endokrin fonksiyonu vardır. Mukozasında ise tek tabaka kolumnar epitel, kript ve villuslar, epitelinde kök, emici, kadeh, paneth ve nöroendokrin hücreler yer alır. Kalın bağırsakta uzun intestinal bezler (kriptler), kadeh, emici ve az sayıda nöroendokrin hücre içerir. Esas fonksiyonu ise sıvı emilimi ve defekasyondur.

Normalde ağız mukozası hücreleri 7-14 günde ve bağırsak hücreleri ise 4 günde kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir (7). Hücre döngüsündeki bu farklılık nedeni ile radyoterapi ve kemoterapi sonrası GİM OM'den daha önce başlar. Ancak OM gastrointestinal sistemin diğer kısımlarına göre daha sık görülür. Nedeni GİM'in az bildirilmesi ve değerlendirilmesinin zor olması ile ilgili görülmektedir.

Mukozit gelişimi tedavi ve hasta ilişkili faktörlere göre değişebilen patolojik bir sürecin sonucu olarak ortaya çıkar (7). Örneğin çoğu kemoterapötikler kan yolu ile mukozal membranlara ulaşır, *methotrexate* ve *etoposide* gibi bazıları tükrükte de saptanabilir ve epitele doğrudan etki edebilirler. Hasta ilişkili faktörler ise: eşlik eden diğer hastalıklar, infeksiyonlar, ağız hijyeninin kötü olması, uzun süre steroid kullanımı ve ilaç metabolizmasının hastaya bağlı nedenlerle farklı olması gibi. İlaç metabolizması ile ilgili örneğin *methotrexate* mukozite neden olma riski oldukça yüksektir. Eğer hastada metilentetrahidrofolat redüktaz enziminde polimorfizm var ise bu enzimin aktivitesi azalacağı için, *methotrexate* daha ciddi mukozite neden olacaktır. Diğer bir örnek thiopürin S-metiltransferaz enzimindeki polimorfizm olup, *thiopürin* toksisitesi ve terapötik etkilerinde farklılıklara yol açabilir. Günümüzde tedavi başlangıcında mukozit riskini öngörebilen bir model henüz yoktur. Yakın gelecekte moleküler yöntemlerin gelişmesi ile farmakogenomiklerin kullanıma girmesi hastaların genotip özellikleri önceden belirlenerek, hekimin hastaya uygun ilaç(lar)ı gereken doz ve kombinasyonda kullanılmasını sağlayacaktır.

Mukozite neden olan sitotoksik ilaçlar

Bazı kemoterapötik ilaçlar tek başına veya birlikte kullanım ile mukozite neden olabilirler (7): *Methotrexate* gibi timidin

sentetaz inhibitörleri, topoizomeraz II inhibitörleri (*etoposide*, *irinotecan*), pirimidin analogları (ARA-C), pürin analogları (*6-mercaptopürin* ve *6-thioguanin*), yüksek dozda kullanılan alkilleyici ajanlar (*busulfan*, *mephalan*, *cyclophosphamide*) ve antrasiklinler (*idarubisin*, *doxorubisin*, *daunorubicin*). Bu ajanlar birkaç sıklısta ardışık kullanıldıklarında, mukozit riski her tedavi siklusunda biraz daha artacaktır.

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonunda mukozit gelişimine neden olan faktörler ise (7,9):

- Hazırlık rejiminde kullanılan radyoterapi ve kemoterapötikler: BEAM (BCNU, Etoposide, ARA-C, Mephalan) kullanılan hastaların % 75'inde, yüksek doz mephalan (200mg/m²) verilenlerin % 35'inde mukozit gelişir.
- Hastanın daha önceden maruz kaldığı bazı ilaçlar (örn, antrasiklinler, vinca alkaloidleri, cyclophosphamide, fludarabine, platinium analogları, etoposide ve methotrexate), radyoterapi
- Kadın cinsiyet
- Hastalık tipi: Hematolojik malignitelerde solid tümörlere göre mukozit görülme sıklığı daha fazladır.

Allojeneik HKHT'da, mukozit sıklığı % 75-100 arasında değişir (7). Hazırlık rejiminde *TBI* ve *GvHH* profilaksisinde *methotrexate* kullanımı mukozit görülme sıklığı ve şiddetinde artışa neden olmaktadır. Son zamanlarda indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimlerinin kullanımı ile Gİ toksisite sıklığı da azalmaktadır.

Mukozit patogenezi

Günümüzde mukozit gelişim patobiyolojisinde 5 evreli model oluşturulmuştur (7,10) 1) *Başlangıç*, 2) *Haberci sinyallerin iletimi*, 3) *Amplifikasyon*, 4) *Ülserasyon*, ve 5) *İyileşme* (Tablo 4). Başlangıç evresinde DNA hasarı ve reaktif oksijen radikallerinin (ROR) oluşumu ve diğer yollar aktive olur. Haberci sinyallerin oluşumu esnasında endotel, fibroblastlar, makrofajlar ve epitel hücreleri tarafından transkripsiyon faktörlerinin, NFκB gibi, aktivasyonu, bu süreci tümör nekroz faktör-alfa (TNFα), interlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı takipler. Bu evrede ayrıca hücre ölümü (apoptozis) ve mukozal zedelenmesinin ilerlemesine neden olan enzimler üretilir. Bu aşamada, bakteriler ülser yüzeyine kolonize olur ve zedelenmeyi daha da artırır ve hastada nötropeni de olduğu için bakteriyemi ve sepsise neden olabilirler. Ancak ülserasyon evresini sonunda iyileşme evresi takipler ve hastada düzelmeye görülür. Oral mukozadaki lezyonlar esasen keratinize olmayan bölümü içermesi nedeni ile infeksiyonlara oldukça duyarlıdır. GİM'de ise kript hücre ölümü ve sitostazise neden olan çok sayıda mekanizma bulunur. Bu olayları kontrol eden moleküler mekanizmalar ke-

Tablo 4. Mukozitin patobiyolojik evreleri

Biyolojik evre	Tanım ve Yorumlar
Evre 1: Başlangıç	Radyo- ve/veya kemoterapi bazal epitel hücrelerinde DNA hasarına neden olur; ROR oluşumuna da yol açarak submukozadaki kan damarlarında daha fazla hücre hasar gelişir.
Evre 2: Sinyal iletimi	Radyo- ve/veya kemoterapi ve ROR'leri hücrelerde apoptoza ve inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olurlar.
Evre 3: Amplifikasyon	İnflamatuvar sitokinler daha fazla doku hasarına, sinyal iletiminde artışa ve doku zedelenmesinde ilerlemeye yol açarlar.
Evre 4: Ülserasyon	Mukozada bütünlük kaybı nedeniyle ciddi ağırlı lezyonlar gelişir. Dolayısıyla bu lezyonlardan bakteriler, virusler ve mantarların girişi kolaylaşır.
Evre 5: İyileşme	Epitel hücrelerinde çoğalma, farklılaşma ve migrasyonu ile mukoza bütünlüğü yeniden düzenlenir. Mukozit mutlak nötrofil sayısında azalmaya eşlik ettiği için, nötropeninin düzelmesi ile birlikte iyileşmede görülür. Aslında epiteldeki bazal hücrelerin mitotik aktivitesinin normale dönmesi iyileşmeyi sağlar. Genellikle nötropeninin düzelmesi ile birlikte görülür.

Kaynak: Niscola P, et al. Haematologica 2007; 92:222-231

sin bilinmemesine rağmen, çeşitli kemoterapötik ajanların p53 ve kaspaz aktivasyonu ile etki ettikleri bildirilmektedir.

Mukozitin patolojik ve klinik özellikleri

Mukozit gelişiminde patolojik olaylar ise 4 aşamada izlenir (11). Kemoterapi uygulamasından sonra, herhangi bir klinik ve belirgin bir patolojik görünümün olmadığı, *inflamatuvar/vasküler faz* takiben kemoterapinin 4.-5. gününde vaskülaritedeki artış nedeniyle eritem ve epitelde atrofi geliştiği *epitelial faz* takip eder. Bu dönemde konuşma, yutma, çiğneme gibi aktiviteler azalır, günden güne mikrotravmalarla ülserler gelişir (*ülseratif faz*). Bu faz genellikle tedavinin ilk haftasını takiben ortaya çıkar; bu döneme *bakteriyolojik faz* veya *psödomembranöz faz* da denilmektedir. Epitelin kaybı sonucunda eksüstasyonlu psödomembranlar ve ülserler oluşur. Bu sırada eşlik eden nötropeni hasarlı mukoza üzerinde özellikle gram negatif bakteri ve maya mantarlarının yerleşmesini kolaylaştırır. Son aşama ise *iyileşme fazıdır*, yaklaşık 12-16. günler arasında olur. İyileşme hızını belirleyen faktörler, epitelin çoğalma hızı, hematopoetik toparlanma, bölgesel mikrofloranın yeniden oluşma hızı ve yara iyileşmesini etkileyen infeksiyon veya mekanik bir tahrişin olup olmamasıdır.

Klinik olarak OM ilişkili semptomlar kemoterapi veriliminden 5-8 gün sonra başlar ve yaklaşık 7-14 gün sürer. Esas semptomu yalnızca yanma hissi olarak başlayıp, analjeziye yanıt vermeyen tamamen ağız fonksiyonlarını etkileyerek şiddetli ağrı ve yutkunma güçlüğü görülebilir (6). Bu semptomlara bulantı, tükürük sekresyonunda artış (sialore) ve infeksiyonlar eşlik edebilir. GİM'de ise visseral ağrı (hafif ile karın duvarına yansıyan şiddetli ağrı arasında değişir) ve diare nedeni ile bağırsak motilitesinde artış ile ilişkilidir. Genellikle tedavinin 3.günü başlar ve 7.günden itibaren düzelmeye başlar. Yüksek doz ARA-C kullananlarda kemoterapi başladıktan yaklaşık 5 ile 8. günler arasında diare başlar ve 15.günden itibaren

düzelmeğe başlar (7). Radyoterapi verilen bazı hastalarda mukoza hasarı emilim ve bağırsak motilitesinde bozulma ile kronikleşebilir. Gİ mukozit obstrüksiyon, perforasyon ve infeksiyon ile ağır klinik durumlara neden olabilir.

Nötropenik enterokolit (NEK)

Nötropenik hastalarda ateş ve karın ağrısı ile karakterize bir klinik sendrom olup, tiflitis, nekrotizan enterokolit, ileoçekal sendrom gibi değişik isimlerle de bilinir (12). Gerçekte GİM'in ağır bir formu olarak da düşünülebilir (13). İlk kez kemoterapi verilen akut lösemili çocuklarda tarif edilmiş, ardından hematolojik veya solid tümör tedavisi esnasında birçok vaka görüldüğü bildirilmiştir.

Bu sendromun patogenezi tam bilinmemesine rağmen, Gİ kanal mukozasında hasara yol açan sitotoksik tedaviler, nötropeni ve konak savunma mekanizmasının bozulması sonucu gelişir (12). Kolon mukozası lösemik infiltrasyon veya kemoterapinin sitotoksik etkisi ile duvar bütünlüğünü sağlamadığı ileri sürülmektedir. Nötropeni nedeni ile savunma mekanizmasında bozulma bağırsak duvarından bakterilerin invazyonunu kolaylaştırmaktadır. Takiben bakteriyel endotoksin üretimi, bakteriyemi, nekroz ve hemorajiler gelişir. Esas çekum etkilenmesine rağmen, hastalık terminal ileum, ince bağırsağın diğer bölümleri ve inen ve çıkan kolonda da görülebilir. Özellikle çekumun etkilenme nedeni bağırsak içeriği ile gerilmesi ve kan akımının az olmasıdır. Patolojik incelemede mukozada veya tüm bağırsak duvarında ödem, mukozal ülserasyonlar, odaksal kanamalar ve mukozada yüzeysel ve derin nekrozlar görülür. Nadiren lösemik veya akut inflamatuvar infiltratlar patolojik incelemede gösterilir. Çeşitli mikroorganizma(lar) cerrahi örneklerde, periton sıvısında ve kanda saptanabilir: Gram negatif basiller, gram pozitif koklar, *clostridium septicum*, *candida* ve *cytomegalovirus* gibi. Dışkıda *clostridium difficile* toksini saptanabilir.



Tablo 5. Oral mukozit değerlendirme skorlaması

	0	1	2	3	4
WHO	Normal	Hassasiyet ± Eritem	Eritem, Ülserler Hasta katı gıdalar alabilir.	Ülserler, Yaygın eritem, Hasta katı gıdaları alamaz, sadece sıvı gıdaları alabilir	Mukozitin yaygınlığı nedeniyle oral beslenme mümkün değildir
RTOG	Normal	Eritem	<1,5 cm yamalı lezyon, birbiri ile birleşik değil	< 1,5 cm küçük yamalı lezyon, birbiri ile birleşik	Derin ülserler ± Kanama
WCCNR					
Lezyon	Yok	1-4	> 4	Ağız yüzeyinin > % 50 lezyonlarda birleşme	-
Renk	Pembe	Hafif kırmızı	Orta derecede kırmızı	Çok kırmızı	-
Kanama	Yok	-	Yemek veya ağız bakımı esnasında	Kendiliğinden	-

WHO = World Health Organization; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; WCCNR = Western Consortium for Cancer Nursing Research

Kaynak: Niscola P, et al. Haematologica 2007; 92:222-231

Bu komplikasyonla ilgili ilk raporlar lösemi ve lenfomaların tedavisinde kullanılan *ARA-C*, *vincristin*, *doxorubicin*, *methotrexate*, *cyclophosphamide*, *etoposide*, *daunomisin* ve *prednisone* ile ilişkilidir. Son zamanlarda *carboplatin*, *cisplatin*, *gemcitabin* ve otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz tedavi yaklaşımlarında da bildirilmektedir.

Gerçek sıklığı bilinmemesine rağmen hematolojik malignite tedavisi, yüksek doz tedavi veya aplastik anemi tedavisi verilen yetişkin hastalarda sıklık % 5,3 olarak bildirilir. Mortalite % 50-100 arasında değişir.

Klinik olarak ciddi nötroopenik bir hastada (mutlak nötrofil sayısı $< 0,5 \times 10^9/L$) ateş ve karın ağrısı, özellikle muayenede hassasiyet olsun veya olmasın sağ alt kadranda ağrı var ise şüphelenilir. Diğer semptomlar karında distansiyon, bulantı, kusma ve sulu-kanlı diareidir. Eğer bağırsakta perforasyon gelişir ise peritoneal bulgular ve şok izlenir. Semptomlar sıklıkla sitotoksik kemoterapi başladıktan 10-14 gün sonra meydana gelir. Klinik bulgular belirsiz ve spesifik değil ise, ayırıcı tanıda psödomembranöz kolit, kolon psödoobstrüksiyonu, iskemik kolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve infeksiyöz kolit düşünülmelidir.

Görüntüleme yöntemlerinden karın ultrasonografisi ve özellikle bilgisayarlı tomografi tanıyı destekler. Her iki yöntemle de bağırsak duvar kalınlaşması (> 4 mm), sıvı dolu genişlemiş çekum, sağ alt kadranda inflamatuvar kitle, çekum etrafında sıvı veya yumuşak dokuda inflamatuvar değişiklikler saptanır. Direkt filmlerde spesifik olmayan görüntüler ki bunlar genişlemiş çekum ve komşu ince bağırsak lümenlerinde genişleme, başparmak izi veya bölgesel pnömatozis intestinalis görülür. NEK olan hastalarda lavman ve kolonoskopi perforasyonu kolaylaştıracağı için tehlikeli olabilir.

Özellikle barsak duvar kalınlığı arttıkça mortalite sıklığı da artmaktadır.

Tedavi her bir hastanın kliniğine göre değişmektedir. Eğer peritonit, perforasyon veya kanama yok ise, genellikle cerrahi olmayan yaklaşımlar tercih edilir. Genellikle önerilen oral sıvı ve gıda alımı kesilerek bağırsağın dinlendirilmesi, gerekirse nazogastrik ile Gİ içeriğinin boşaltılması, total parenteral nütrisyon ile hastanın beslenmesinin sağlanması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır. Geniş spektrumlu antibiyotikler eğer psödomembranöz enterokolit ekarte edilemedi ise *Clostridium difficile* enfeksiyonunu da kapsamalıdır. Lökosit sayısının normale gelmesi bağırsak lezyonlarının iyileşmesini kolaylaştıracağı için granülosit koloni uyaran faktör kullanılabilir. Eşlik eden koagülatörlerin düzeltilmesi önerilir. Cerrahi bir yöntem ciddi Gİ kanama, perforasyon ve medikal tedavi altında hastanın klinik durumu bozuluyorsa önerilir. Standart cerrahi yaklaşım sağ hemikolektomidir.

GvHH nedeni ile mukozit

Akut GvHH'nin klinik görünümü sitotoksik tedavinin neden olduğu Gİ mukozit kliniği ve patolojisi ile örtüşebilir (7). GvHH patogenezi mukozite göre biraz daha karmaşıktır. GvHH gelişiminde endoksinler, lipopolisakkaritler (LPS) ve bağırsak florası önemli rol oynar. LPS $TNF\alpha$, IL-1 ve IL-12 üretimine ve inflamasyon ve/veya LPS allereaktif verici T lenfositlerini aktive edebilirler. Diğer yandan, yüksek doz tedavi ve TBI hasarlanmış Gİ kanaldan büyük miktarda sitokinlerin salınımına neden olurlar. Kronik GvHH ise nadiren transplantasyonun 80.gününden önce görülür. Oral mukozita tutulumundaki bulguları ise angular çelitis, kserostomi, dil papillalarında düzleşme, liken planus ve dilin yan tarafında ve yanak mukozasında ağrılı ülserlerdir. Ayrıca, tükürük bezlerinin etkilenmesi ile geçici kserostomiden tükürük

Tablo 6. Mukozit Derecelendirmesinde ulusal kanser enstitüsünün sınıflaması

Mukozit	1	2	3	4	5
Klinik muayeneye göre değerlendirme	Mukozada eritem	Yamalı ülserler veya psödomembranlar	Birleşik ülserler veya psödomembranlar; Hafif travma ile kanama	Doku nekrozu, Kendiliğinden kanama; Yaşamı tehdit eden durumlar	Ölüm
Fonksiyonel ve semptomlara göre değerlendirme	Üst GİS: Hafif semptomlar, normal alım Ait GİS: Hafif semptomlar	Üst GİS: Belirgin semptomlar, diyetin düzenlenmesi gıda alımı Ait GİS: Müdahale gerektiren semptomlar, fakat günlük aktivitede bozulma	Üst GİS: Belirgin semptomlar ve sıvı ve katı gıdaları alamama, günlük aktivitede bozulma Ait GİS: Gaita inkontinansı, ünlük aktivitede bozulma	Yaşamı tehdit eden semptomlar	Ölüm

Kaynak: National Cancer Institute Common Terminology Criteri v3.0 (CTCAE). August 9, 2006. (<http://ctep.cancer.gov>)

bezlerinin tam harabiyetine kadar gidebilen bir klinik görünüm olabilir. Kronik GvHH'de Gİ kanalda ise anormal motilite, bağırsakta yapışıklıklar ve darlıklar, hatta bazen cerrahi müdahale gerekebilir.

Mukozitin değerlendirilmesi

Mukozitin klinik değerlendirmesinde henüz standart tanısal ve değerlendirme kriterleri bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO=World Health Organisation) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTC= National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event) veya Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubunun (RTOG= Radiation Therapy Oncology Group) derecelendirmesi kullanılmaktadır. WHO OM'yi anatomik, semptomatik ve fonksiyonel olarak düzey 0 dan (oral mukozit yok) düzey 4 (oral beslenme mümkün değil ve hastanın total parenteral desteğe ihtiyacı olması) arasında derecelendirilir (Tablo 5) (7). RTOG ve Kanser Hemşireliği Araştırma Batı Birliği'nin (WCCNR= Western Consortium for Cancer Nursing Research) değerlendirmesinde ise mukoziti anatomik görünüme göre derecelendirmektedir (Tablo 5). Ulusal Kanser Enstitüsünün derecelendirmesi de WHO'ya benzer olarak 4 düzeyde OM değerlendirir (Tablo 6) (14).

Bu basit derecelendirmeler geliştirilip ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ile klinik çalışmalarda kullanılmak üzere daha yeni sistemler geliştirilmiştir. Bu ikinci grupta hematopoetik kök hücre hastaları için mukozit şiddetini değerlendirmede oral mukozit indeksi (OMI) geliştirilmiştir (15). Bu indekste oral mukozanın 7 farklı anatomik bölgesi eritem, ülserasyon, atrofi, ve ödem durumuna göre 0 (yok) ile 3 (şiddetli) arasında değerlendirilmektedir. Diğer geliştirilen ise OM değerlendirme ölçeğidir (Tablo 7). Böylece OM daha objektif değerlendirilebilir. Bu ölçekte ülserasyonlar ve psödomembranların olup-olmaması ve büyüklüklerine göre değerlendirme yapı-

lır. Gİ mukoza değerlendirmesinde ise semptom ve bulgular, diare sıklık ve miktar ve komplikasyonların başlamasına göre yapılır. Sıklıkla Ulusal Kanser Enstitüsünün Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterlerine kullanılarak diare derecelendirilmesi yapılmaktadır (Tablo 8) (14).

Mukozitin Önlenmesi

Mukozitin önlenmesi ve tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. Genellikle palyatif önlemler, mukoza koruyucular, topikal antimikrobialler, buz ve analjezikler kullanılmasına rağmen, hiçbirisi etkin değildir (16). Günümüzdeki kılavuzların önerisi ağız hijyenine dikkat edilmesi, dişlerin düzenli kontrolü, hasta eğitiminin önemini vurgulamaktadırlar. Ayrıca oral mukozada tahrişe neden olabilecek gıdalardan, örneğin baharatlı gıdalar, sigara ve alkol kullanımından kaçınılması önerilir. Günümüzde OM tedavisinde belli bir oral solusyon yoktur. Mukozit ilişkili ağrıda topikal analjezikler ve kontrendike değil ise steroid içermeyen analjeziklerin kullanılabilir. Şiddetli ağrılarda ise hasta kontrollü analjezikler (opioidler) önerilir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda oral kriyoterapi veya düşük-düzeyleli lazer tedavisi OM'i önleme ve tedavisinde etkin yaklaşımlar arasındadır (16). Topikal kullanılan klorheksidin, GM-CSF, tükrük üretimini artıran pilokarpin ve histamin jeller bu ajanların etkinlik eksikliği nedeni ile mukoziti önlemek için artık önerilmemektedirler (16,17). Klorheksidin etkisizliği ile birlikte dişlerde renk değişikliği, ağızda acı tat hissi ve hoş olmayan duyu hissine de neden olduğu için, bunun yerine ağız bakımında daha kolay ulaşılabilen ve ucuz olan steril su, % 0,9 salin solusyonu veya sodyum bikarbonat kullanılabilir (17).

Benzydamine TNF α , IL-1 β ve prostoglandin sentezini azaltarak ve lökosit-endotel etkileşimlerini önleyerek antioksidan



Tablo 7. Oral Mukoza Değerlendirme Ölçeği*

Eritem	
0	Yok (mukoza renginde değişiklik yok)
1	Hafif veya orta derecede (mukoza renk yoğunluğunda artış)
2	Ciddi (Taze kan renginde mukoza)
Ülserasyon/Psödomebran oluşumu	
0	Lezyon yok
1	Lezyon veya lezyonların toplam yüzey alanı tek bir bölgede < 1cm ²
2	Lezyon veya lezyonların toplam yüzey alanı tek bir bölgede ≥ 1-≤ 3 cm ²
3	Lezyon veya lezyonların toplam yüzey alanı tek bir bölgede > 3 cm ²

*Maksiller labial mukoza, mandibular labial mukoza, sağ bukkal mukoza, sol bukkal mukoza, sağ lateral ve ventral dil, sol lateral ve ventral dil, ağız tabanı ve lingual frenum ve yumuşak damak ve orafarenks derecelendirilir.

Kaynak: Sonis ST, et al. J Clin Oncol 2001; 19:2201-5.

ve antiinflamatuvar etki gösterir ve OM riski olan hastalarda analjezik etkisi de vardır (7). Klaritromisin makrofaj fonksiyonlarını uyararak kısmi etki gösterebilir. Amifostin kriyoprotektan bir ajandır ve mukoziti önlemede kullanılabilir. Radyoterapi tedavisi uygulanan hastalarda GİM önlemede son zamanlarda *sulfasalazine* kullanımı önerilmektedir.

Son yıllarda, mukozitin patobiyolojisinin daha iyi anlaşılması ile yeni terapötik ajanlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında en ümit vaat eden ajan rekombinant keratinosit büyüme faktörü (KGF=keratinocyte growth factor) olan *palifermin* (16, 18). Bir çok etki mekanizması vardır: Proinflamatuvar sitokinlerin azaltılması, epitel hücrelerinde DNA hasarı ve apoptozisin baskılanması ve epitel hücrelerinin büyümesi, farklılaşma ve migrasyonunu uyarma gibi. Klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında yüksek doz tedavi verilen malign hastalarda mukozayı koruyucu etkisi ve ciddi mukoziti önlediği gösterilmiştir. Paliferminden başka geliştirilen insan fibroblast büyüme faktörü *repifermin* ve *velafarminin* de etkinliği klinik çalışmalarda bildirilmektedir (18).

Pek çok malign hastalıkta glutamin düzeyleri azalmakta ve bu da kanser tedavisinde daha fazla hücre hasarına neden olmaktadır (16, 18). Glutamin kullanımı bu etkileri önleyebilir ve radyoterapi veya kemoterapi ile hasar gören mukoza hasarından korunmaya yardımcı olabilir. Sistemik glutamin kullanımının toksisiteyi nedeni ile son zamanlarda glutaminin özel bir sistemle kullanımını sağlayan teknoloji ile *AES14* üretilmiştir. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimi kullanan hastalarda Saforis (*AES14*; L-glutaminin özel bir sistemle ağızdan verilimi) ile yapılan tek bir faz III çalışmada OM azalttığı gösterilmiştir. Ancak çalışma dışı kullanımı henüz Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından onay almamıştır.

Diğer bir çalışılan ajan bir N-asetilsistein olan RK-0202'dir (16). Radyoterapi verilen baş-boyun kanserli hastalarda faz-II çalışmada OM sıklığını azaltmada etkinliği gösterilmiştir.

Diare ve konstipasyon

Diare ve konstipasyon kanser tedavisinin en iyi bilinen yan etkileridir. Ancak bu konuda oldukça az çalışma bulunmaktadır. Diare patogenezinde bir çok mekanizma yer alırken, konstipasyon patogenezindeki mekanizmalar diare kadar açık değildir. Kemoterapilerin neden olduğu diare mekanizmasında yalnızca epitel yüzeyindeki hasar değil, ayrıca bazı kemoterapötiklerin neden olduğu kolinerjik veya osmotik etkide buna yol açabilir (19, 20).

Normal bağırsak fonksiyonu ağızdan gıdaların alımı, Gİ yola sekresyonlar, Gİ içinde sıvının yeniden emilimi ve metabolizma arasında bir dengededir (19). Bağırsak açılmaları, genellikle bireylerin diyetlerine bağlı olarak günde 3 ile 3 günde bir arasında oldukça değişkendir. Gİ yolun normal aktivitesi (hem ince hem de kalın bağırsak) günde bir kez gerçekleştirilen feçes atılım miktarında önemli rol oynar. İnce bağırsak enterositlerinin fırçası kenarında enzimler ile yiyeceklerin emilimini sağlarlar. Bu yol bozulursa, artan katı ve sıvılar kalın bağırsağa geçer. Kolonun esas fonksiyonu sıvının yeniden emilimidir. Eğer emilim kapasitesi aşılsa diare meydana gelir. Gİ duvarda sıvı akışı klorid emilimini takip eden su, elektrolit ve çözülmüş gıdalar ile sağlanır.

Diare ve konstipasyon normal bağırsak fonksiyonunun iki farklı fonksiyonudur. Diarede barsak hareketlerinin sıklığı artar ve bağırsak içeriğinin kıvamı azalır. Buna kan, mukus veya ağrı eşlik edebilir. Konstipasyonda ise barsak hareket sıklığı azalır ve kıvam artar, kan ve ağrı eşlik edebilir. Şiddetini değerlendirmek için genellikle Ulusal Kanser Enstitüsünün toksisite

Tablo 8. Diare için Ulusal Kanser Enstitüsü Kriterleri

1	2	3	4	5
Günde < 4 dışkılama; günlük aktiviteyi kısıtlamamaktadır.	Günde 4-6 kez dışkılama; iv sıvı gereksinimi 24 saatden az; günlük aktiviteyi kısıtlamamaktadır.	Günde ≥ 7 dışkılama; inkontinans; iv sıvı ihtiyacı ≥ 24 saat; hospitalizasyon; günlük aktiviteyi kısıtlamaktadır.	Yaşamı tehdit eden sonuçlar (örn: hemodinamik kollaps)	Ölüm

Kaynak: National Cancer Institute Common Terminology Criteri v3.0 (CTCAE). August 9, 2006. (<http://ctep.cancer.gov>)

Tablo 9. Konstipasyon için Ulusal Kanser Enstitüsü Kriterleri

1	2	3	4	5
Bazen veya aralıklı semptomlar, bazen gaita yumuşatıcı, laksatif, diyet düzenlemesi veya lavman kullanımı	Düzenli laksatif veya lavman kullanımı gerektiren semptomlar	Günlük yaşamsal aktiviteleri kısıtlayan semptomlar; elle müdahale gerektirmesi	Yaşamı tehdit eden sonuçlar (örn: Obstruksiyon, toksik megakolon)	Ölüm

Kaynak: National Cancer Institute Common Terminology Criteri v3.0 (CTCAE). August 9, 2006. (<http://ctep.cancer.gov>)

kriterleri kullanılır (Tablo 8 ve 9) (14). Kemoterapötik ajanlardan diareye yol açanlar *5-fluorouracil (5-FU)*, *methotrexate*, *irinotecan*, *taxanlar*, *monoklonal antikolar*, *hormonal ajanlardır*. Konstipasyona ise *vinca alkaloidleri*, *platiniumlar*, *thalidomide* ve *hormonal ajanlar* neden olur (19).

Diare

Kemoterapi verilen hastaların yaklaşık % 20-40'ında ciddi düzeyde diare görülebilir (8). Gİ mikroflora ve müsinler kemoterapi ile etkilenirler, ve kemoterapötiklerin neden olduğu diare gelişimi ve şiddetinde önemli faktörler olarak tanımlanırlar.

Normal bağırsak fonksiyonu için doğal bir bağırsak mikroflorası gereklidir (8). Mikroflora hem aerobik hem de anaerobik bakterilerden oluşan oldukça karmaşık bir ekosistemdir. Yaş, cinsiyet, ırk, diyet içeriğine ve ayrıca Gİ kanalın bölümlerine göre değişebilir. Bilirubin, bağırsaktaki müsinler, pankreas enzimleri, yağ asitleri, safra asitleri, kolesterol ve steroid hormonlarının metabolizması ve korunması gibi önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca, besinlerin işlenmesi, anjiyogenezis ve immun fonksiyonda da rol alırlar.

İnce ve kalın bağırsakta bulunan kadeh hücreleri müsin sentez ve sekrete eden ekzokrin hücrelerdir. Mide de ise epitelial hücreler müsin sekrete eder. Müsinler yüksek moleküler ağırlıkta glikoproteinlerdir, epitel yüzeyin korunması ve nemlenmesine ilaveten normal bağırsak florasının idamesini sağlamaktadırlar.

Sitotoksik kemoterapötik ajanlar Gİ kanalda fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olurlar. Hastalık durumlarında ve/veya tedaviler nedeni ile doğal flora bozulabilir. Ayrıca beraberinde Gİ kanalın pH'sı da değişebilir. Bu değişiklikler

Gİ sistemin emilim kapasitesini etkiler. Ayrıca, kemoterapi ve/veya radyoterapi Gİ mukozada ve villuslarda hasara yol açarak emilim yüzeyinin azaltarak GİM gelişimi sonucu diare gelişimine neden olur. Villusların hasarı nedeni ile immatür kript hücreleri villus tabanından ucuna gelir, fırçamsı kenar enzimleri aktifleşmez ve sonuçta su emilimi azalarak diareye yol açar. Bağırsak motilitesindeki artış nedeni ile bağırsak içeriğinin bağırsak duvarı ile teması azalır ve bu da diare oluşumuna katkıda bulunur. Kolon kriptlerinde klorür ile birlikte sıvı emilimi olmaktadır. Eğer kolon kriptlerinde hasar gelişir ise klorür emilimi olamayacağı için su kolon içinde kalacak ve bu da diare gelişimine katkıda bulunacaktır.

Pek çok faktör OM'deki gibi alt Gİ kanalda da mukozite neden olur. İmmun durumun bozulması, proinflamatuvar sitokinlerin endojen olarak artışı ve patojen veya fırsatçı enfeksiyonlar, lokal inflamasyonlar ve bağırsak fonksiyonlarının iyi olmaması mukozit sıklığı ve şiddetini artırır. Mikrofloranın içeriği özellikle bakteriler tarafında değiştirilen ilaçlar için önemlidir. Örneğin, *irinotecan* bir topoizomeraz inhibitörüdür (8,21). Gİ kanal için doz-sınırlayıcı toksisitesi vardır. İnce ve kalın bağırsağın yapı ve bütünlüğünü bozarak diareye neden olur. *İrinotecan* aktif anti-tümör faktör olan *7-ethyl-10-hidroxykamptotesine (SN-38)* hidrolize olur. Bu faktörün önemli bir kısmı karaciğerde konjuge olarak inaktif formu SN-38 glukoronide döner. Bu inaktif metaboliti safra ile bağırsağa atılır, ancak bakteriyel beta-glukorinidazlar bu inaktif formu tekrar aktif formu olan SN-38'e çevirerek, Gİ kanalda ciddi toksik etkiler göstermesine neden olurlar. Kemoterapinin neden olduğu diarede genelde ince bağırsakta emilim ve sekresyon arasındaki dengede bozulma vardır. Ancak mukozit dışı yan etkilerle de diareye gelişebilir (20). Örneğin *irinotecan* akut kolinerjik özellikler ile akut başlangıçlı diareye neden olur ve genellikle atropin ile düzeldiği bildirilir.



Kanser tedavisi ile ilişkili farklı diare tipleri vardır (19): Sekretuar, osmotik, malabsorbsiyon, eksudatif ve motilite bozukluğu. Ayrıca yine kanser tedavisi ile ilişkili olabilecek diğer tipleri ise infeksiyöz, inflamatuvar ve steatoredir. Sekretuar diarede mukozanın sekretuar aktivitesi emilim kapasitesini aşar ve sonuç bağırsak sıvı içeriğinde artışıdır. Osmotik diareye lümen içinde osmotik olarak aktif ve emilmemiş maddelerin artışı neden olur. İnfeksiyöz diarede ise esas neden patojenik bir organizmadır, bu tip diarede sekretuar veya osmotik olabilir.

Diarenin klinik görünümü genellikle gastrointestinal sendrom şeklinde başlar. Gİ sendromda kemoterapi ilişkili semptomlar vardır (19). Bu semptomlar bulantı-kusma, anoreksia ve karında kramplardır, ve sıklıkla dehidratasyon, nötrope-ni, ateş ve elektrolit dengesizliğine eşlik eder. Araştırmaların çoğu karında krampların olması diarenin erken bir bulgusu olduğunu gösterir.

Diarede tedavi yaklaşımı

Bu konuda 2004 yılında bir kılavuz yayınlanmıştır, ancak bu kılavuz daha çok solid tümörlerin tedavisi esnasında tedavi ilişkili diarede yaklaşımı içermektedir (22). Tedavide esas amaç diare hacmini azaltmak ve dehidratasyonu tedavi etmektir. Eğer semptomlar devam eder ve hasta nötropenik ise antibiyotik kullanmak gerekir. Diarede önerilen yüksek doz *Loperamide* kullanımıdır. *Loperamide* analjezik olmayan bağırsak düz kasları üzerine etkileyerek bağırsak motilitesini azaltır. Dört mg dozda başlanıp, her iki saatte bir 2 mg kullanılır. *Loperamide*'e dirençli hastalarda *octreotide* kullanımı önerilmektedir. Etkisi serotonin, vazoaaktif intestinal peptid ve gastrin gibi Gİ kanal hormonlarını inhibe ederek, bağırsaktaki geçiş zamanını uzatır, elektrolitlerin emilimini artırır, mezenter kan akımını ve sıvı-elektrolit sekresyonunu azaltarak etki gösterir. Önerilen doz ise günde iki kez 100 mcg'dır. Ancak diare kontrol altına alınıncaya kadar dozu artırılabilir. *Loperamide*'e dirençli hastalarda *budesonid* veya *codein* türevleri de kullanılabilir.

Pelvik ve karın bölgesine radyoterapi hastaların % 50'sinde diareye neden olabilir. Genellikle fraksiyonlar şeklinde verilen radyoterapilerde 3.haftadan itibaren diare gelişir. *Loperomid* ve *diphenoxilate* gibi oral opiatlar hafif yakınmaları olan hastalarda standart yaklaşımdır. Eğer kontrol altına alınamaz ise *octreotide* kullanımı önerilir.

Konstipasyon

Bağırsak içeriği ince bağırsakta 2-4 saat zaman geçirirken, kalın bağırsağa geçiş genellikle 24-48 saatte veya daha uzun sürebilir (23). Bu zaman süresi hastaneye yatırılan hastalarda 4-12 güne kadar uzayabilir. Her gün bağırsağa 7 litre kadar sıvı sekrete edilir. Bunun en azından 1,5 litresi diyetten gelir.

Bu sıvının büyük kısmı ince bağırsakta, özellikle jejunumda emilirken, 1 litreden fazlası kolona bırakılır. Günlük gaitadaki su içeriği yaklaşık 200 ml'dir. Diare ve konstipasyon arasındaki fark yalnızca 100 ml/gün kadardır.

Kronik konstipasyon için gastroentologların önerdiği tanı kriterleri (Roma 2 Kriterleri) 12 hafta içinde aşağıdaki en az iki bulgunun olmasıdır (20):

- Bağırsak hareketleri sırasında zorlanma,
- Sert dışkı
- Dışkılama sonrası tam olmayan boşalma hissi
- Anorektal blokaj veya obstrüksiyon hissi
- Bağırsak hareketlerinin haftada < 3 olması

Kanser hastalarında konstipasyon gelişiminde doğrudan kanser ilişkili faktörler veya tedavi ilişkili faktörler neden olur (19, 20). Patogenezindeki mekanizma tam bilinmemesine rağmen, genellikle kemoterapötiklerin yan etkileri veya kanserin neden olduğu semptomları kontrol etmede kullanılan ilaçlar, antiemetikler, opioidler, antidepressanlar, alimunyum veya kalsiyum içeren antasidler gibi, konstipasyona neden olur. Malignitenin seyri veya tedavi esnasında gelişen elektrolit bozuklukları, örneğin hiperkalsemi, hiponatremi, hipokalemi ve üremi konstipasyona gelişmesine yol açabilirler (20). Tümör kitlesinin mekanik etkisi ile spinal kanala bası yapması veya Gİ kanalda obstrüksiyon ile de konstipasyon gelişebilir.

Bu konuda oldukça az sayıda yayın vardır. *Thalidomide*, *cisplatin*, *carboplatin*, *vinca* alkaloidleri ve bazı *hormonal tedaviler* konstipasyona yol açtığı bildirilen ajanlardır (19). Bu komplikasyona hastanın yaşı, yatağı bağımlı olup-olmaması ve diyet içeriği de katkıda bulunur.

Örneğin, özellikle *vincristin* verilen yaşlı hastalarda yan etki olarak otonom sinir fonksiyon bozukluğuna neden olarak kolik tarzında karın ağrısı, kabızlık ve adinamik ileus görülür. Başka bir çalışmada da *vincristin* kullanılan hastaların yaklaşık 1/3'ünde konstipasyon geliştiği bildirilir.

Tedavide gıdaların düzenlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, hacimsel laksatifler, osmatik laksatifler (polietilen glikol, laktuloz, magnezyum hidroksid, sitrat ve sodyum sulfat tuzları) veya uyarıcı laksatifler (aloe, sena gibi) ve bağırsak geçiş zamanını artıran prokinetik ajanlar (misoprostol, tegaserod) kullanılabilir (20). Konstipasyon opioid kullanımı nedeni ile gelişti ise, son zamanlarda opioid antagonistleri, *methylal-trexone* and *alvimopan*, ile ilgili klinik çalışmalar vardır (24).

Oral laksatiflere yanıt vermeyen hastalarda lavman veya supozatuar formunda ajanlar kullanılabilir.

Diğer komplikasyonlar

Kemoterapiyi takiben GI kanalda kandida özellikle lenfoma ve akut lösemi tedavisinde önemli bir problemdir. Özellikle uzun süre antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı önemli bir risk faktörüdür (1). GI kanalda yaygın erozyonlar ve ülserasyonlar, yamalı eksudasyonlar görülür. Odinofaji, disfaji, retrosternal ağrı ve üst GI sistemde kanama en sık semptomlardır. Profilaksi ve tedavide oral nistatin solusyonlar, flukonazol, ağır vakalarda amfoterisin B ve caspofungin gibi sistemik antifungal ilaçlar kullanılır. Diğer bir komplikasyon GI kanamadır. Ciddi trombositopeni olmaksızın GI kanama nadiren görülür. Kortikosteroidlerin kullanımı veya GI kanalda gelişen candidiazis kanamaya yol açabilir. Bunun dışında ayrıca NEK de kanama yapabilir. Kemoterapötikler mukozada morfolojik olarak belirgin değişiklik yapmaksızın emilim bozukluğuna neden olabilir ve disakkaridaz aktivitesini azaltabilirler. *Met-hotrexate*, *L-aspariginase* ve *ARA-C* gibi kemoterapötiklerin malabsorbsiyona neden oldukları bildirilmektedir. Radyoterapiler mediastene uygulandı ise uzun dönemde ciddi özafa-

jit ve darlıklara, karın ve pelvik bölgesine uygulandı ise bağırsak obstruksiyonlarına neden olabilirler.

Sonuç

GI toksisite malign hastalıkların tedavisinde ciddi bir komplikasyondur. Bu toksisiteler tedavide doz azaltılması, gecikmeler ve hatta tedavinin sonlandırılmasına neden olabilirler. Günümüzde malignite tedavisinde kombinasyon rejimleri, yüksek doz tedaviler ve hedeflenmiş tedavilerin kullanılması hastalarda uzun dönem hastaliksız sağkalıma ve beraberinde genel sağkalımda düzelmelere neden olmaktadır. Önleyici ve destek tedavilerinin artması, toksisitelerin erkenden tanınip önlenmesi ve tedavilerindeki ilerlemeler de günümüzde kanser tedavisindeki gelişmelere ve olumlu sonuçlara katkıda bulunmaktadır. Gelecekte moleküler teknolojilerdeki gelişmelerin klinik uygulamalara girmesi ile uygulanacak tedaviler hastaya özgü doz ve şemada olması ile bu komplikasyonların sıklığı ve şiddeti de azalacaktır. Sonuçta kanser tedavisinden beklenen yarar, daha az toksisite ile sağlanacaktır.

Kaynaklar

- Mitchell EP. Gastrointestinal Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Semin Oncol* 33:106-120
- Schwartzberg LS. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Clinician and Patient Perspectives. *J Support Oncol* 2007; 5 (suppl 1): 5-12.
- Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, Navari RM, New Approaches to Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting: From Neuropharmacology to Clinical Investigations. *Cancer J*. 2006; 12: 341-347.
- NCI guideline. Nause and Vomiting. Version 4. 2007 (www.nccn.org)
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-2947.
- Duncan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 853-874.
- P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, Amadori S, de Fabritiis P. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92:222-231.
- Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh AS-J, Kefe DMK. Chemotherapy-Induced Mucositis: The Role of Gastrointestinal Microflora and Mucins in the Luminal Environment. *J Support Oncol* 2007;5:259-267
- Stiff PJ. Mucositis: Continuing Progress for a Continuing Need. *J Support Oncol* 2007;5(suppl 2):47-49
- Lalla RV, Peterson DE. Treatment of Mucositis, Including New Medications. *Cancer J* 2006;12:348-354.
- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
- Davilla ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 22:44-47.
- Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy:an overview *Bone Marrow Transp* 2000; 25:1269-1278.
- National Cancer Institute Common Terminology Criteri v3.0 (CTCAE). August 9, 2006. (<http://ctep.cancer.gov>)
- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19:2201-5.
- Kefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31.
- Potting CMJ., Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care*. 2006; 15: 431-439.
- Silverman S. Diagnosis and Management of Oral Mucositis. *Support Oncol* 2007;5 (suppl 1): 13-21.
- Gibson RJ, Kefe DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 890-900.
- Solomon R, Cherny NI. Constipation and Diarrhea in Patients with Cancer. *Cancer J*. 2006; 12: 355-364.
- Wisinski K, Benson AB. Chemotherapy-Induced Mucositis: Focusing on Diarrhea. *J Support Oncol* 2007;5:270-271.
- Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Marterson JA, McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *Clin Oncol* 2004; 22:2918-2926.
- Sykes NP. The Pathogenesis of Constipation. *J Support Oncol* 2006;4:213-218.
- Thomas J. Strategies to Manage Constipation. *J Support Oncol* 2006;4:220-223.

