İSTANBUL UNIVERSITY PRESS

Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(2):203-206
DOI: 10.26650/jchild.2021.746643

DERLEME / *REVIEW*

Kanserli Çocuklarda Nötropeni ve Oral Enfeksiyonlar

Neutropenia and Oral Infections in Children with Cancer

Şifa Şahin[1], Serap Karaman[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ş.Ş. 0000-0001-7402-8944; S.K. 0000-0002-7428-3897

Citation/Atıf: Sahin S, Karaman S. Kanserli çocuklarda nötropeni ve oral enfeksiyonlar. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(2):203-206. https://doi.org/10.26650/jchild.2021.746643

ÖZ

Son yıllarda sağ kalım oranlarındaki artışa rağmen, çocukluk çağı kanserleri ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Oral ve sistemik enfeksiyonlar, yoğun tedavi protokolleri ile tedavi edilen kanserli hastaların yönetiminde önemli sorunlardan biridir. Kanserli hastalarda sepsisin en önemli ve en sık görülen kaynak yeri ağızdır. Mikroorganizmalar, normal mukoza bariyerinin bozulduğu mukozit gibi durumlarda dolaşıma katılarak sistemik enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir. Tedavi sırasında oral enfeksiyonlar, hastaların %40-90'ında görülebilir. Enfeksiyonla ilişkili risk faktörleri; nötropeni/nötrofil fonksiyonlarında bozukluk, lenfopeni/lenfosit fonksiyonlarında bozukluk, mukozit, ağız kuruluğu, yetersiz beslenme, kötü oral hijyen, kanserin tipi, evresi ve tedavi protokolü, önceki oral/oral dışı enfeksiyonların öyküsü, geçirilmiş pulpal, periodontal hastalık, perikoronit ve endodontik tedavi öyküsü olarak sayılabilir. Kanser tanısı konulan hastalar, tedavi öncesi diş hekimi tarafından görülmeli, tedavi öncesi yeterli zamanı varsa, diş dolgusu, çekimi, periodontal bakım ve tedavisi planlanmalıdır. Ancak çocuklarda büyüme hızı yüksek tümörler görüldüğünden tanı ve tedavide daha hızlı yaklaşım gereklidir ve çoğu kez yeterli zaman yoktur.

Sonuç olarak kanserli çocuklarda oral enfeksiyonlar, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ağız ve diş muayenesi, kanser tanısı alan çocuklarda tedavi öncesi değerlendirilmeli, tedavi sırasında da rutin muayenenin bir parçası olmalıdır. Hasta ve ailelerine bu konuda düzenli eğitim verilmelidir. Şüpheli lezyonlardan kültür ve/veya biyopsileri yapılmalı ve uygun tedavi gecikmeden başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, çocuk, oral enfeksiyon, nötropeni

ABSTRACT

Despite the increase in survival rates, childhood cancers are among the leading causes of death. Oral and systemic infections are one of the most important problems in the management of cancer patients treated with intensive treatment protocols. The most important and common source of sepsis in patients with cancer is the mouth. Microorganisms can contribute to the development of systemic infections. The absence of a normal barrier facilitates sepsis in cases such as mucositis. Oral infections during treatment can be seen in 40-90% of patients. Risk factors associated with infection are neutropenia/ neutrophil dysfunction, impairment in lymphopenia/lymphocyte functions, mucositis, dry mouth, malnutrition, poor oral hygiene, type of cancer, stage, and treatment protocol, history of previous oral/non-oral infections, history of previous pulpal and periodontal disease, pericoronitis, and endodontic treatment. Patients diagnosed with cancer should be seen by the dentist before treatment, and if there is enough time before treatment, dental filling, extraction, and periodontal care and treatment should be planned. However, because tumors with a high growth rate are observed in children, a faster approach is required in diagnosis and treatment. Often, there is not enough time.

As a result, oral infections are an important cause of morbidity and mortality in children with cancer. Oral and dental examination should be evaluated before treatment in children diagnosed with cancer. During treatment, they should also be part of the routine examination. Patients and their families should be given regular training in this regard. Culture and/or biopsies should be performed from suspicious lesions and appropriate treatment should be initiated without delay.

Keywords: Cancer, child, oral infection, neutropenia

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Şifa Şahin **E-mail:** sifasahiin@gmail.com

Başvuru/Submitted: 28.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.10.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 06.01.2021 • **Kabul/Accepted:** 13.07.2021

This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Kanser, çocukluk çağında ölüm nedenleri arasında 2. sıklıktadır. Son yıllarda yoğun tedavi protokolleri ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler nedeniyle çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranları artmıştır. Ancak tedaviye bağlı yan etkiler, hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu etki, tepeden tırnağa kadar birçok sistemde görülebilir. Oral kavite başta olmak üzere gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği hücreleri gibi hızlı yenilenen dokular tedaviden en çok etkilenen dokulardır. Oral komplikasyonlar arasında mukozit, periodontal sorunlar, dişetlerinde ağrı ve kanama, tat kaybı, ağız kuruluğu ve oral enfeksiyonlar sayılabilir (1). Bu yazıda oral enfeksiyonlara değinilecektir.

Oral enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştıran faktörler vardır. Kanser nedeniyle gelişen bağışıklık sistemindeki hücresel ya da humoral yetmezlik tedavi ile daha da belirgin hale gelir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Tedaviye bağlı gelişen derin ve uzamış nötropeni ile nötrofil fonsiyonlarındaki bozukluklar (azalmış fagositoz, azalmış bakterisidal ve fungisidal aktivite, granülosit göçünde bozukluklar vb.) ciddi enfeksiyonların görülmesine zemin hazırlar. Lenfopeni ve lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluklar nedeniyle özellikle mantar ve viral enfeksiyonlara duyarlılık artar. Enfeksiyon riski, mutlak nötrofil sayısı ve nötropeni süresiyle pozitif orantılıdır. Nötropenik hastalardaki en önemli özellik enfeksiyonlara karşı savunmasız olmaları ve lökosit sayısının düşüklüğü nedeniyle enfeksiyona ait bulguların az olmasıdır. Bu hastalarda bakteriyemi, yumuşak doku enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları görülebilmektedir. Oral-faringeal enfeksiyonların görülme oranı ise %10 ile %50 arasındadır (2).

Normalde oral mukoza, yüzey tabakasının dökülmesiyle kolonize olan oral mikroorganizma düzeylerini azaltır ve bariyer özelliğiyle epitele penetrasyonunu sınırlar. Normal tükürük salgısı da sağlıklı mukozaya destek olur. Kemoterapilerin sitotoksik etkileri nedeniyle gelişen oral mukozit, oldukça sık rastlanan bir yan etkidir. Ağız kuruluğu da oral enfeksiyon riskini arttırabilir. Kemoterapiye bağlı olarak mukozaların bütünlüğü bozulduğundan, bozulan mukoza bariyeri mikroorganizmalar için bir giriş kapısı oluşturur. Endojen floradaki bakterilerin veya fırsatçı patojen mikroorganizmaların diğer bölgelere invazyonu kolaylaşır ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar gelişebilir. Oral mukozit, süper enfeksiyonlarla komplike hale gelebilir. Derin ve uzun süren nötropeninin de etkisiyle bakteriyemi ve sepsis gelişebilir. Mukozitli hastalarda oral enfeksiyon görülme sıklığı yaklaşık %35'tir. Bu enfeksiyonların yaklaşık %35'i fungal, %25'i herpes simpleks virüsleri, %15'i gram (-) ve %10 gram (+) koklar tarafından oluşturulmaktadır (3). Kemoterapi ve radyoterapi sonrasında ağız florası gram (+) etkenlerden, gram (-)'lere geçiş yapmaktadır.

Şiddetli oral mukozitli hastalarda oral floranın mikroorganizmalarından viridans grubu streptokok ve *Stomatococcus muciliaginosus*'un neden olduğu enfeksiyonlar gelişebilir. Bunun yanında koagülaz negatif Stafilokok, *Klebsiella pnömoniae, Pseudomonas aeruginosa* ve *Echericia coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlar da görülebilir. *Stenotrophomonas maltophilia*, gram negatif basil olup malignite tanılı, septik şokta ve organ yetmezliği olan hastalarda mortalite oranını yükseltir.

Kanserin tipi ve uygulanan tedavi protokolü ile birlikte tedavi öncesi dişlerin değerlendirilmesi, enfeksiyon riskini belirlemede yardımcı olur. Başta enfeksiyonlar olmak üzere tüm oral komplikasyonlar en sık hematolojik malignitelerde gözlenir. En sık eşlik eden malignitelerin başında ise lösemi ve lenfoma gelmektedir (4). Kemoterapi sırasında dental enfeksiyon/apse prevalansının 1,8 ila 9,7 arasında olduğu bildirilmektedir. Öyküde periodontal hastalık, endodontik tedavi ve yakın dönemde diş çekimi varsa not edilmelidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kanserli çocuklarda çoğu kez ağız hijyeni bozuk olup diş çürükleri ve diş eti sorunları gözlenir. Böyle hastalarda nötropenik dönemde periodontal enfeksiyonlar (gingivitis, periodontitis vb.) daha sık gözlenir..

Pulpal veya periodontal bölgeden kaynaklanan enfeksiyonlarda diş ağrısı, diş etinde şişlik ya da pürülan akıntı gibi bulgular beklenir. Ancak ağır nötropenide bu bulgular baskılanabilir. Posterior maksiller dişlerden kaynaklanan periapikal enfeksiyonlar ise baş ağrısı ve maksiler hassasiyet ile karakterize sinüzite neden olabilir. Periapikal enfeksiyonlarda klindamisin veya amoksisiklin/klavulonat başlanmalıdır. Fluktuasyon gösteren şişlik varlığında drenaj uygulanabilir. İlerlemiş olgularda çene osteomyeliti ve orofasial fistülizasyon gelişebilir. Tedavide polimikrobiyal oral flora etkenlerini de kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilir. Nekrotizan ülsere gingivit ve periodontitte diş etinde ağrılı ülsere alanlar mevcuttur. Hastalar kemoterapiye başlamadan önce dişeti problemleri ve çürük dişler tedavi edilmeli, restore edilemeyecek durumdaki dişler ileride enfeksiyon odağı olabileceği için çekilmelidir.

Orofaringeal kandidiyazis nötropenik hastalarda en sık gözlenen mantar enfeksiyonudur ve ağız mukozası üzerinde sarımsı-beyaz renkli plaklar şeklinde izlenir (Resim 2). Bu plaklar kaldırıldığında altta eritemli, yer yer kanamalı olabilen mukoza görülür. Enfeksiyon daha çok yumuşak damak, tonsil, dil sırtı ve dudak mukozasında görülmekle birlikte ağız boşluğuna yayılabilir. Kanser hastalarında %7,2-50 oranı ile en yaygın görülen oral mukozal enfeksiyondur. Tedavi öncesi %7,5 olan bu oran, tedavi sırasında %39'a kadar yükselebilmektedir. Enfeksiyonların büyük çoğunluğunda etken *C. albicans*'tır (5). Oral kandidiazis'in klinik prezentasyonu asemptomatik taşıyıcılıktan, psödomembranöz plaklar/eritematöz ülserasyonlar, psödomembranöz kandidiasis, eritematöz kandidiasis, hiperplastik kandidiasis, angular keilitis, psödomembranöz kandidiyazise kadar geniş bir spektrumdadır. **Psödomembranöz kandidiyazis**, mukozadan ayrılabilen ve ardında eritemli, hafif kanamalı yüzey bırakan yarı yapışkan, beyazımsı-sarı renkli, yumuşak membranöz plaklar şeklinde kendini gösterir (Resim 1). **Anguler keilitis,** dudak köşelerinde meydana gelen eritemli, fissürlü lezyonlar şeklinde görülür. **Eritematöz kandidiyazisde**, klinik olarak eritemli lezyonlar izlenmektedir. Sert damak ve dil dorsumu en sık etkilenen bölgelerdir. Yumuşak damak ve yanak mukozası da etkilenebilir.



Resim 1. Dilde çok sayıda beyaz plaklar.



Resim 2. Damakta beyaz plaklar (orofaringeal kandidizis)

Belirgin eritem, ağrı ve erozyon görülmesine rağmen tipik beyaz plaklar yoktur. **Hiperplastik kandidiyazis** ise en nadir görülen formdur. Lökoplakiye benzeyen, mukoza yüzeyinden uzaklaştırılamayan tiptir. En sık etkilenen bölge retrokomissural alandır.

Tükrük; antimikrobiyal, fungistatik ve fungisitik bileşenler içerir. Kemoterapi ve baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, tükrük bezi hipofonksiyonuna neden olur. Bu durum kandidiyazis için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulandığı protokollerde oral enfeksiyon riski en yüksektir (6). Uzun süren ve derin nötropeni, kortikosteroid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süre hastanede yatış da kandidiyazis için risk faktörü oluşturur. Topikal antifungal tedavi hafif ve orta dereceli çoğu vakada yeterlidir. İntravenöz uygulanan flukonazol, vorikonazol veya posakonazol seçili vakalarda gerekebilir (7). Radyoterapi/kemoterapi tedavisi sırasında ve sonrasında genellikle, Candida türlerinin çoğunlukla *albicans*'tan *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis* ve *C. dubliniensis* gibi non-albicans türlere dönüştüğü gösterilmiştir. İyileşmeyen ülserli lezyonlarda *Aspergillus, Zygomyces* gibi etkenler akla getirmelidir. **Mukormikoz,** hızlı ilerleyen invaziv bir fungal enfeksiyondur. Çoğunlukla sert damak tutulumu ile birlikte kemik ve yumuşak doku infiltrasyonu ile birliktelik gösterir. Enfeksiyon ağız boşluğuna lokalize ise, nekrotik lezyon alışılmışın aksine siyah yerine beyaz renkte olabilir (Resim 3). Derin dokuları invaze eden şüpheli bir lezyonun varlığında ayırıcı tanıda hızla düşünülmelidir. Görüntülemede bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yol göstericidir. Antigen spesifik fungal testler, patolojik ve mikrobiyoloji değerlendirme için biyopsi yapılması altın standarttır.



Resim 3. Damakta nekrotik doku (mukormikoz)

Herpes simplex virüsü (HSV) tip 1, immün sistemi baskılanmış hastalarda mukozal lezyonlardan izole edilen en yaygın viral patojendir. Latent bir virüs olup, nötropenik hastalarda reaktive olabilir. Sağlıklı popülasyonun %60-90'ı HSV-1'le karşılaşırlar, ancak bunların sadece %1'i herpetik gingivostomatit ile kendini gösterir. Ancak immunsüprese hastaların %20-40'ında tekrarlayan herpetik enfeksiyonlar görülebilir (Resim 4). Kanserli hastalardaki akut ağrılı oral ülserler, klinik görünümden bağımsız olarak aksi ispat edilene kadar tekrarlayan HSV olarak kabul edilmelidir. Asiklovir ve valasiklovir, kanser hastalarında HSV enfeksiyonlarının önlenmesi, tedavisi ya da reaktivasyonunda etkili bulunmuştur (6). **Varisella-zoster virus (VZV),** primer olarak varisella ve tekrarlayan zona enfeksiyonuna neden olur. Deride veya oral mukozada bir sinir dermatomu boyunca vezikül ve/veya ülseröz lezyonlar ile karakterizedir. İmmünsüprese bireylerde dissemine hastalık, bakteriyel süper enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir ve mortal seyredebilir. Nötropenik hastalar, reaktivasyon için risk grubundadır. Ağız içi zonanın neden olduğu ağrı, odontojenik enfeksiyon ile karışabilir. Ağır nötropenide dissemine enfeksiyon ve bakteriel süperenfeksiyon gelişebilir. Çok sık olmasa da, kanserli çocuklarda EBV ile ilişkili lezyonlar görülebilir. Genellikle kandida ile birlikte görülür. **Sitomegalovirus (CMV),** oral lezyonlarda nonspesifik ağrılı ülserler olarak ortaya çıkar ve mukozal yüzeylerde haftalarca sürebilir. **Human Papilloma virüs (HPV)** nadir görülür. Mukozal yüzeyler üzerinde pembe, ağrısız papiller lezyonların varlığında şüphelenilmelidir. İmmunsüprese hastalarda dişeti, dil ve dudak mukozasında, papillomalara benzeyen pembe, ağrısız, papiller kitleler yapabilir. Tedavi eksizyon olup, kanser de dahil olmak üzere immün yetmezliği olan hasta popülasyonunda nüks sıktır.



Resim 4. Dil ve dudakta aftöz lezyonlar (herpetik gingivostomatit)

Sonuç olarak oral kaviteden kaynaklanan oral ve sistemik enfeksiyonlar, nötropenik kanserli hastalarda önemli klinik sorunlardan biridir. Ağız bakımı için yumuşak bir fırça veya

ağız süngerleri ile düzenli günde 2-3 kez diş fırçalama, 3-4 kez tuzlu su ile ağız çalkalama, ağız kuruluğu varsa ve tükürük sekresyonu yetersiz ise bikarbonatlı ağız bakımı önerilmektedir. Çok sıcak, baharatlı veya asidik gıdalardan sakınarak, yumuşak, kolay çiğnenebilir gıdalar tercih edilmelidir. Çocuk diş hekimi ve çocuk hematoloji onkoloji uzmanının kanser tanısı konduğu dönemden itibaren birlikte çalışması ve oral tedaviye yönelik planlama yaparak tedavi şekli oluşturması önerilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş.Ş., S.K.; Yazı Taslağı- Ş.Ş., S.K.; Son Onay ve Sorumluluk- Ş.Ş., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ş.Ş., S.K.; Drafting Manuscript- Ş.Ş., S.K.; Final Approval and Accountability- Ş.Ş., S.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Elad S. Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y. Basic Oral Care for Hematology-Oncology Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Position Paper From the Joint Task Force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Support Care Cancer 2015:23:223-36.
2. Wilberg P, Hjermstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Oral Health Is an Important Issue in End-Of-Life Cancer Care. Support Care Cancer 2012;20:3115-22.
3. Allen G, Logan R, Gue S. Oral Manifestations of Cancer Treatment in Children: A Review of the Literature. Clin J Oncol Nurs 2010;14:481-90.
4. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of Severe Oral Mucositis in Paediatric Cancer Patients: A Prospective Study. Int J Pediatr Dent 2011;21.211-6.
5. Lalla RV, Latortue M, Hong C, Ariyawardana A, Palumbo S, Fischer D. A Systematic Review of Oral Fungal Infections in Patients Receiving Cancer Therapy. Support Care Cancer 2010;18:985-92.
6. Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FK. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. Support Care Cancer 2010;18(8):979-84.
7. Lerman M, Laudenbach J, Marty F, Baden L, Treister N. Management of Oral Infections in Cancer Patients. Dent Clin N Am 2008:52:129-53.