

Çocukluk Çağı Kansерlerinde Kemoterapi ile İlişkili Mukozit Tedavisinde Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktörün Ağız Bakımındaki Yeri

Makbule EREN*, Canan AKYÜZ**, Bilgehan YALÇIN**, Ali VARAN**, Tezer KUTLUK**, Münevver BÜYÜKPAMUKÇU**

* Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

** Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Rekombinan insan Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktörün (rhGM-CSF) oral mukozit tedavisindeki etkinliğini prospektif olarak araştırmak amacıyla bu çalışma yapıldı.

Çalışma kanser tanısı alıp kemoterapi alırken veya aldıktan sonra oral mukoziti gelişen 35 hastanın 61 kemoterapi siklusu ile yapıldı. Hastalar randomize olarak iki gruba dağıtıldı. Otuziki kemoterapi siklusunda rhGM-CSF ile ağız bakımı verilirken 29 siklusta %0.2'lik klorheksidin, %1'lik sodyum-bikarbonat, mikostatin, vitamin E, ranitidin'den oluşan standart ağız bakımı uygulandı. Her iki gruba da ağrı kontrolü için novacain-gliserin içeren lokal anestetik solüsyonu verildi. rhGM-CSF solüsyonu 300 mikrogramlık molgramostim (Leukomax-Novartis/Shering Plough Corp.) 60 cc serum fizyolojik içinde çözülerek hazırlandı. Solüsyon günde dört kez gargara şeklinde uygulandı. İlk beş gün içinde hiç klinik yanıtı olmayan hastalarda tedavi sonlandırıldı. Beşinci günden önce cevabı olan hastaların ağız bakımlarına tam iyileşme sağlanana kadar devam edildi. Bulgular: İki grup arasında mukozit evresi, mukozit süresi açısından fark yoktu. Çalışma grubunun mukozit süresi ortalama 5 gün iken kontrol grubunda mukozitin 4 günde iyileştiği görüldü. Kontrol grubunun %62.1'i çalışma grubunun %81.3'ü tedaviye tam iyileşme şeklinde yanıt verdiler (p=0.095). Ağır mukoziti olan hastalarda rhGM-CSF ile daha yüksek oranda tam iyileşme sağlandı (p=0.023). Nötropeni evreye ve mukozit süresine etki eden risk faktörü olarak görülmedi.

Bu çalışma ile rhGM-CSF'li gargara kemoterapi sonrası mukoziti gelişen hastalarda klorheksidinli gargara uygulamasına kıyasla mukozit süresini, evresini azaltmamasına rağmen ağır mukozitlerde daha fazla hastada tam iyileşme sağlanması, ağır mukoziti olan hastalarda kullanılabilir sonucuna varılmakla beraber tanısı daha homojen daha geniş hasta popülasyonları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GM-CSF, Oral mukozit, Çocuk

ABSTRACT

Effectiveness of rhGM-CSF Mouthwashes on Chemotherapy Induced Mucositis in Childhood Solid Tumors

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of granulocyte macrophage colony stimulating factor mouthwashes on the reduction of Chemotherapy induced oral mucositis.

Thirty five children with different solid tumors were studied through 61 chemotherapy courses. In 32 courses patients were randomized to receive rhGM-CSF mouthwashes, whereas in 29 courses, patients were randomized into the control arm to receive a standart mouthwash composed of 0.2% clorhexidine, 1% sodium-bicarbonat, vitamin E, mycostatin and ranitidine seperate solutions. rhGM-CSF solution was prepared as 300 microgram of rhGM-CSF in 60 ml of isotonic saline and administered four times in a day. Treatment was continued at least for five days.

There was no difference between two groups regarding the grade and mean duration of oral mucositis. In the control and treatment groups, 62.1% and 81.3% of mucositis ended up with complete healing ($p= 0.095$). In case with severe mucositis, rhGM-CSF mouthwashes were found more effective than clorhexidine solution ($p= 0.023$). Mean mucositis duration was not different between two groups (Control group= 4.1 days, rhGM-CSF treated group= 5.2 days). Neutropenia was not found to be a determinant factor for the grade of mucositis.

The role of rhGM-CSF mouthwashes had no objective effect on reducing the severity and duration of Chemotherapy-induced mucositis in our small group of patients. But it was found to be superior to clorhexidine solution regarding complete healing in grade 3 and 4 mucositis. So it may be recommended in cases with severe mucositis.

Key Words: GM-CSF, Oral mucositis, Child

GİRİŞ

Oral mukoza ve normal tükürük aktivitesi mikroorganizmaların invazyonunu engelleyen iki önemli bariyerdir. Ancak mukoza kemoterapi sırasında yüksek mitotik aktivitesi nedeniyle birçok kemoterapötik ajandan etkilenir. Standart doz kemoterapilerin %40'ında, yüksek doz kemoterapilerin %50'sinden fazlasında oral mukozit görülür. Özellikle 5-Flourourasil (5-FU), Doksorubisin, Etoposid, Vinblastin ve Metotreksat gibi ilaçlarla yapılan tedavide bu oran %90'na kadar çıkar (1,2). Mukozanın hasarı sonucu gelişen ülserler üzerindeki bakteriyel kontaminasyon sistemik enfeksiyon için ciddi risk oluşturur (3). Bazı çalışmalarda ciddi septisemilerin %25-50'sinde oral odak gösterilmiştir (3). Bu durum hastanın tedavisinde kısıtlayıcı olup tedavi programında aksamaya yol açarak tümör kontrolünde başarısızlığa neden olabilir. Bu nedenle oral mukozit başa çıkılması gereken önemli bir komplikasyondur. Uzun yıllardan beri mukozit tedavisi üzerine araştırmalar yapılmasına rağmen optimal yaklaşım hala bulunamamıştır. Sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin mukozit insidansını azalttığı ilk olarak Gabilove ve arkadaşları (4) tarafından mesane kanseri olup Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosamid tedavisi alan yetişkin hastalarla yaptıkları çalışmada ve daha sonra Bronchud ve arkadaşlarının (5) Doksorubisin alan hastalarda yaptıkları çalışmada gösterilmiştir.

Böylece Granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün (GM-CSF) lokal veya sistemik kullanımı gündeme gelmiştir (6-10). Ancak halen başarısı ve kullanım yolu konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca çalışmaların çoğu erişkin hastalar ile yapılmıştır. Burada sunulan çalışmanın amacı rhGM-CSF'ün (Leukomax-Novartis/Shering Plough Corp.) lokal uygulamasının oral mukozit tedavisinde çocuklardaki etkinliğini belirlemektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma kemoterapi sırasında veya sonrasında oral mukoziti gelişen hastalar ile prospektif olarak yapıldı. Çalışma grubuna rhGM-CSF ile hazırlanmış solüsyon ve novakain-gliserin solüsyonu; kontrol grubuna ise klorheksidin, bikarbonat, novakain-gliserin, mikostatin, vitamin E, ranitidin içeren, hastanemizde uygulanan standart ağız bakımı uygulandı.

Absolu nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük olan hastalar nötropenik olarak kabul edildi. Tedavi sırasında nötropeni geliştiren ancak nötropeni süresi 10 günden az olan, herhangi bir nedenden dolayı parenteral büyüme faktörü tedavisi almayan hastalar çalışmaya dahil edildiler. Nötropeni süresi 10 günden uzun süren, eş zamanlı kültür ile belirlenmiş oral fungal enfeksiyonu olan; oral lezyonu klinik olarak monilyaziz ve herpetik vezikül ile uyumlu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

rhGM-CSF Gargarasının Uygulanması

Çalışmada rhGM-CSF (molgramostim-Leukomax-Novartis/Shering Plough Corp.) preparatı seçildi. Üçyüz mikrogramlık flakon 60 ml serum fizyolojik içerisinde çözülerek mililitresinde 5 mikrogram olan solüsyon hazırlandı (11). Hazırlanan bu solüsyon her defasında 15 ml olmak üzere günde dört kez gargara veya infantlara, atuşman şeklinde servis hemşire ekibi veya hemşire gözetiminde refakatçısı tarafından lezyon klinik olarak tesbit edilmez en geç altı saat içinde uygulandı. Gargara ve atuşman şeklinde uygulanan rhGM-CSF 3-5 dakika arasında ağızda tutuldu ve gargara şeklinde verilmişse sonrasında, tüm gastrointestinal sistem hasarına etkili olabilmesi için hastalara yutturuldu. Ayrıca 0.3 g novakainin 30 g gliserin içinde çözülmesi ile elde edilen lokal anestetik solüsyon günde 3 kez, yemeklerden 30 dakika önce lokal atuşman veya gargara şeklinde uygulandı.

Klorheksidinli ağız bakımının uygulanması: Hibiskrapın %4'lük çözeltisinden 50 cc alınarak 100 cc distile su ile sulandırılarak hazırlanmış olan %0.2'lik klorheksidin, 0.3 g novakaini 30 g gliserin içinde çözülerek elde edilen lokal anestetik solüsyon ve toz halindeki 1 gr sodyum-bikarbonat 100 cc distile su içerisinde çözülerek hastane eczanesi tarafından hazırlandı. Vitamin E (300 mg/ 2 ml, ampul) ve ranitidinin (50 mg/ 2 ml, ampul) hazır preparatları kullanıldı. Sabah akşam E vitamini (2x 150 mg), uygulamasından 20 dakika sonra ranitidine (2x 25 mg), klorheksidin yemeklerden yarım saat sonra, sodyum-bikarbonat ise yemek aralarında gargara veya atuşman olacak şekilde günde üç kez uygulandı.

Mukozitin Saptanması ve Değerlendirilmesi

Mukozit evrelemesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit evreleme sistemi kullanıldı (12) (Tablo 1). Bir tedavi siklusu sırasında oluşan en yüksek evre hastanın mukozit evresi olarak kabul edildi. Evre 1 ve 2 hafif, evre 3 ve 4 ağır mukozit olarak gruplandırıldı.

Günlük tedavi farklarını ve mukozanın tutulum yüzdesini belirlemek amacıyla oral kavite dokuz bölgeye ayrılarak muayene edildi. Bölgeler; alt ve üst gingiva, sert damak, yumuşak damak, sağ ve sol yanak mukozası, dil altı, dil üstü ve orofarinks şeklinde belirlendi.

İyileşmenin Değerlendirilmesi

Mukoziti tesbit edilip ağız bakımına başlanan hastaların beşinci günün sonunda hiç bir bölgede lezyonlarda gerileme olmamışsa hasta cevapsız kabul edilip izlemiden çıkarıldı. İyileşme belirtisi gösteren hastaların tedavisine tam iyileşme sağlanana kadar devam edildi. Çalışma sırasında nötropeniye giren hastalar nötropeni süreleri 10 günden uzun sürmediği sürece çalışma içinde bırakıldılar.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS paket programı yardımıyla yapıldı. İki grup arasında niteliksel olarak belirtilen değişkenlere Ki-kare testi uygulandı. Kontrol ve çalışma grubu ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek amacıyla "Student-t test" uygulandı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Subgrupların ortalamalarının farklılıkları "Mann-Whitney U" Testi ile yorumlandı. 2x2 Ki-kare düzleminde gözlerdeki frekanslardan en az %50'si < 5 veya en az bir frekans < 2 olduğu durumlarda Fisherin kesin Ki-kare testi uygulandı.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit evreleme sistemi.

Evre	
1	Mukozal eritem ve ağrı hissi vardır.
2	Ülserasyon, yanma ve disfaji; sıvı ve yumuşak katı gıdaları yutabilir
3	Ülserasyon disfaji sadece sıvı gıdaları yutabilir
4	Kanama ve nekroz, parenteral tedaviye ihtiyaç duyulur

BULGULAR

Çalışma 01.04.2001 ile 01.02.2002 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde tanısı önceden belli olan veya yeni tanı almış olup kombine kemoterapi uygulaması sırasında veya sonrasında mukoziti gelişen toplam 35 hastanın 61 kemoterapi siklusunda yapıldı. Hastalar 16 hasta çalışma grubunda ve 19 hasta kontrol grubunda olmak üzere randomize edildi. Dosya numarası tek sayı olan hastalar çalışma grubuna alınırken, dosya numarası çift sayı olan hastalar kontrol grubuna alındı.

Çalışma grubunda toplam 32, kontrol grubunda toplam 29 kemoterapi siklusu sırasında mukozit tesbit edildi ve ağız bakımı verildi.

Gruplar arasında cinsiyet açısından fark olmayıp çalışma grubunda 16 hastadan 12'si erkek, 4'ü kız hasta idi. Kontrol grubundaki 19 hastanın 4'ü kız 15'i erkek hasta idi (p=0.78).

Yaş ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak farksız olup, çalışma grubunda 7.6 ± 4.5 , kontrol grubunda 9.7 ± 4.5 yıl olarak bulundu (p= 0.36)

Her iki grubun tanı dağılımı ve uygulanan antineoplastik ilaçlar Tablo 2'de verilmiştir. Gruplar perioral hastalık mevcudiyeti, nötropeni gelişimi, mukozit gelişimi, mukozit evresi ve süresi açısından istatistiksel olarak birbirinden farksızdı (Tablo 3).

Çalışma grubunda 26 (%81.3) siklusta tam iyileşme sağlanırken kontrol grubunda 18 (%61.2) siklusta iyileşme sağlanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında fark yoktu (p=0.09) (Tablo 3).

Mukozit evresinin cevap oranına etkisi

Tüm hastalar içinde hafif mukoziti olanların %82.9'u tam olarak iyileşirken ağır mukoziti olanların %50'sinde tam iyileşme sağlandı (p=0.007). Çalışma grubunda 10 (%31.3) siklusta, kontrol grubunda 10 (%34.5) siklusta ağır mukozit gelişti (p=0.78), (tablo 3). Bu onar sikludan çalışma grubunda sekizi tam iyileşme ile sonlanırken kontrol grubunda iki siklusta tam iyileşme gözlemlendi (p= 0.023) (Tablo 3). Çalışma grubundaki 10 sikludan yedisinde hastalar nazofarinks kanseri nedeniyle 5-FU tedavisi aldı ve nötropenik evreye girmedi.

Nötropenin mukozit ve iyileşmesi üzerine etkisi

Kontrol grubunda nötropeni eşlik etmeyen siklusların %23.1'inde ağır mukozit gözlenirken. Nötropeni olan siklusların %43.8'i ağır mukozit geçirdi (p= 0.24). Çalışma grubunda ise nötropeni olmayan siklusların %44.4'ünde ağır mukozit gelişirken nötropeni olanların %14.3'ünde ağır mukozit gelişti (p= 0.06) .

Kontrol grubunda nötropenik olanların %43.8'i tam iyileşme gösterirken nötropenik olmayanların %84.6'sı tam iyileşme sağladı (p= 0.024). Çalışma grubunda ise nötropenik olanların %57.1'i cevap verirken nötropenik olmayanların %100.0'ü cevap verdi (p= 0.003). Nötropenik sikluslar kendi içinde değerlendirildiğinde tam iyileşme açısından rhGM-CSF uygulaması klorhexidin uygulamasına üstünlük göstermedi (p= 0.46)

Kontrol grubunda mukozit süresi nötropenik olanlarda ortalama 4.5 gün iken nötropenik olmayanlarda ortalama 3.7 gün olarak bulundu (p= 0.38). Çalışma grubunda nötropenik olanların ortalama mukozit süresi 2.2 gün iken nötropenik olmayanların ortalama mukozit süresi 6.6 gün olarak bulundu (p= 0.004).

Yan etki olarak çalışma grubunda 6 (%18.8) siklusta bulantı kusma görülürken kontrol grubunda 3 (%10.3) siklusta gözlemlendi (p= 0.47).

TARTIŞMA

Kemoterapi alan hastaların %50'sinden fazlasında oral mukozit geliştiği bildirilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü mukozitlerin %10'nunun ağır mukozit (evre 3 ve 4) olduğunu açıklamıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda %65.5 ve çalışma grubunda %68.8 oranında ağır mukozit tesbit edilmiştir. Bu yüksek oran hastalarımızın çocuk olmasına ve çocuklarda uygulanan protokollerin daha yoğun ve yüksek dozlarda olmasına bağlanabilir.

Mukoziti olan hastalarda artmış sepsis insidansı nedeniyle bu komplikasyonun tedavisi önem kazanmaktadır (14,16). Mukoziti olan hastaların üçte birinde oral kültürde oral flora bakterisinin ürediği görülmüştür. Bunların 1/3'ünde kan kültüründe de aynı mikroorganizma tesbit edilmiştir (15).

Tablo 2. Tanı ve uygulanan antineoplastik ilaçlar

Tanılar	Çalışma grubu				Kontrol grubu				Uygulanan Kemoterapi
	Hasta		Kemoterapi siklusları		Hasta		Kemoterapi siklusları		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Non- Hodgking lenfoma	11	68.7	21	65.6	12	63.1	19	65.5	COP, COPADM1
Nazofaringial kanser	2	12.5	7	21.8	-	-	-	-	MTX*, sisplatin*, 5-FU*
Ewing sarkomu	1	6.2	1	3.1	-	-	-	-	MMR
Rabdomiyosarkom	1	6.2	2	6.2	1	5.2	1	3.4	MMR
Retinoblastom	1	6.2	1	3.1	1	5.2	1	3.4	RBL
Neuroblastom	-	-	-	-	1	5.2	2	6.8	MMR
Osteosarkom	-	-	-	-	1	5.2	3	10.3	MTX**, ADR**
Burkit lenfoma	-	-	-	-	1	5.2	1	3.4	COP,
COPADM1									
Gastrointestinal adenokarsinoma	-	-	-	-	1	5.2	1	3.4	5-FU,
Irinotekan									
Wilms tümörü	-	-	-	-	1	5.2	1	3.4	“Poor risk wilms tumor protokolü”

MTX: Methatroksat, VCR: Vinkristin, CYT: siklofosfamid, PRED: Prednison, ADR: Adriamisin, CDDP: sisplatin, 5-FU: 5-Flourourasil, VP-16: Etoposid

MTX*: 120 mg/m², sisplatin*: 100 mg/m², 5-flourourasil*: 1000 mg/m²

COP: VCR: 1 mg/m² i.v, CYT: 200 mg/m² i.v, PRED: 60 mg/m² p.o, MTX 15 mg/m² İT, PRED 30 mg/m² İT içermektedir.

COPADM1 : VCR: 2 mg/m² i.v , CYT: 500 mg/m² i.v, ADR: 60 mg/m² i.v, MTX: 3 g/m² i.v,

Rescuvalin: 15 mg/m² i.v, MTX: 15 mg/m² İT, PRED 60 mg/m² p.o, PRED 30 mg/m² İT içermektedir.

MMR :VCR 1.5 mg/m² i.v, CDDP: 90 mg/m² i.v, ADR: 30 mg/m² i.v, CYT: 10 mg/kg i.v içermektedir.

RBL protokolü : CDDP: 100 mg/m², e 100 mg/m², VCR: 1.4 mg/m², CYT: 800 mg/m² içermektedir .

Poor risk Wilms tumor protokolü: VCR: 1.5 mg/m² i.v, Aktinomisin D: 15_/kg i.v, ADR: 20 mg/m² i.v, siklofosfamid 10 mg/kg i.v. içermektedir.

GM-CSF’in ekstramyeloid elemanlardan da üretildiği, non-myeloid hücrelerin sitokinlere cevap verdiği ve epitele olan direk etkisi öğrenildikten sonra yara iyileşmesinde lokal GM-CSF uygulamaları gündeme gelmiştir (16).

Bazı çalışmalarda GM-CSF gargarasının mukozit süresini kısalttığı ve evreyi azalttığı bildirilse de (17,18) gargaranın etkisiz olduğunu gösteren yayın-

lar da vardır (19-21). Dazzi ve arkadaşlarına göre yüksek doz protokoller sırasında verilen GM-CSF gargarası mukozit gelişimini engellemekte ve süreyi kısaltmamaktadır (22). Benzer şekilde Lilie ve arkadaşları da GM-CSF gargarasını etkili bulmuşlardır (20) . Buna karşılık Nicolatou ve arkadaşları baş-boyun bölgesi kanseri olan ve 5-FU (800 mg/m), Sisplatin (20 mg/m), Lökoverin (90 mg/m)

Table 3. Kontrol ve çalışma grubunun sonuçları.

	rhGM-CSF		Kontrol		p
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Nötropeni	14	43.8	16	55.2	0.37
Periodontal hastalık	21	65.6	18	62.1	0.77
Ortalama mukozit evresi	2.0±1.1	-	2.1±1.1	-	0.78
Tam iyileşme	26	81.3	18	61.2	0.09
Ortalama mukozit süresi- aralık	5.3±4.09 (1-15)	-	4.1±1.95 (2-8)	-	0.84
Ağır mukozit	10	31.5	10	34.5	0.78
Ağır mukozitlerin tam iyileşmesi	8	80	2	20	0.023

tedavisi alan 17 yetişkin hastaya 4 mikrogram/kilogramdan oral rhGM-CSF gargarası uygulamışlar ve mukozit evresinin azaldığını ancak mukozit süresinin değişmediğini göstermişlerdir (23). Hejna ve arkadaşları (17) ortalama mukozit evresi 2 olan 5-FU kemoterapisi sonrası oral mukoziti gelişen 31 yetişkin hastayı amfoterisinli solüsyon ve GM-CSF'li ağız bakımı alanlar olarak randomize ettiklerinde mukozit süresinin rhGM-CSF grubunda kısa olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda ortalama evre, hem kontrol hem de çalışma grubunda, 2.1 olarak bulunmuştur. Ancak Hejna ve arkadaşlarının (17) çalışmasından farklı olarak, evre ortalamasının eşit olmasına rağmen, mukozit süresinde klorheksidinli bakım alanlara göre azalma tesbit edilmemiştir. İbrahim ve arkadaşları (18) kemoterapi sonrası %76 (erkek hastalar) ve %54 (bayan hastalar) oranında ağır mukoziti gelişen 26 yetişkin hastaya GM-CSF gargarası uygulamışlar ve mukozit süresinin kıaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da ağır mukozitlerde mukozit iyileşmesi daha belirgin olarak izlenmiştir. Ancak mukozit süresi değişmemiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre sistemik rhGM-CSF'in tedavi edici etkisi; nötrofillerin sayısı ve fonksiyonunu artırmasına, epiteli direk etkilemesine, enfeksiyonu engellemesine bağlanabilir.

Mukozitin nötropenin süresine ve derinliğine paralel olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur

(24,18). Lieschke ve arkadaşları (24) kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastaların ağız yıkama sularında nötrofilleri saymışlar ve gargara suyunda nötropenik dönemde nötrofillerin ölçülemeyecek düzeyde olduğunu, nötrofillerin perifere çıkmasından hemen önce ağız yıkama suyunda belirlediğini göstermişlerdir. Ayrıca daha sonra yapılan çalışmalarda oral epitel hücrelerinin, sitotoksik tedavi sonrası, proliferasyon yeteneğini tekrar kazanmasının kemik iliği hücrelerinin toparlanmasına paralel olduğu gösterilmiştir (9). rhGM-CSF'in nötropeni süresini kısaltarak ve nötropenin neden olabileceği, bakteriyel kolonizasyon gibi olumsuz etkileri ortadan kaldırarak mukozit süresini kısalttığı bildirilmiştir (15). Özellikle oral floradaki gram negatif basiller yara içine yerleşip yara uçlarının kontraksiyonunu engeller, fibrinolizisi artırır, kollojen birikimini azaltır (15). Bu da mukozit iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Çalışmamızda nötropenin mukozit evresini etkilemediği ancak iyileşme oranını azalttığı görülmüştür. Mukozit süresi ile nötropeni arasında ise anlamlı bir korelasyon kontrol grubunda kurulamamıştır. Çalışma grubunda nötropenik hastalarda mukozit süresinin daha kısa olarak gözlenmesi ise nötropenik olmayan hastaların daha ağır mukozit geliştirmesinden kaynaklanabilir.

Crawford ve arkadaşları (25) kemoterapi sonrası oral mukoziti nedeniyle subkutan. GM-CSF almış non nötropenik hastalarda da plaseboya göre mukozit insidansının azaldığını göstermişlerdir. Benzer

şekilde Chi ve arkadaşları (26) baş-boyun bölgesi kanseri olan ve 5-FU ve sisplatin aldıktan sonra mukoziti gelişen ancak nötropenik olmayan 20 yetişkin hastaya subkutan rhGM-CSF uygulamasından sonra mukozit evresinin azaldığını ve mukozit süresinin kısaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar “mukozal hasar iyileşmesinde nötropeninin düzelmesinden farklı bir mekanizma mı sorumlu?” sorusunu akıllara getirmiştir. Böylece dikkatler GM-CSF’in epitel üzerine olan direkt etkisine çekilmiştir. Çalışmamızda ağır mukoziti olan hastalarda rhGM-CSF gargarası kullanıldığında, klorheksidine göre daha yüksek oranda tam iyileşme sağlanmıştır. Çalışma grubunda ağır mukozit gelişmiş olan 10 siklustan yedisi 5-FU tedavisi almış olan ve nötropeniden bağımsız olarak aldıkları kemoterapötik ilacın spesifik etkisi nedeniyle mukozit geliştirmiş olan hastalardır. Bu hastaların nötrofil sayılarından bağımsız olarak tedaviden fayda görmüş olmaları rhGM-CSF’in, epitel üzerine olan direkt etkisini desteklemektedir.

Yara iyileşmesinin hemoastazizden sonraki basamağı inflamatuvar cevaptır. Monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler damar endotelinden dışarı sızıp debrisleri temizlemeye başlarlar (27-29). GM-CSF ile yara kapanmasının hızlanması, sitokin matür granülositlerin mikrobisidal fonksiyonunu, doku makrofajlarının fagositik aktivitesini artırmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca rhGM-CSF 5-Lipooksijenaz gen transkripsiyonunu artırarak Lökotrien B-4 üretimini artırıp inflamatuvar bölgenin temizlenmesi için mevcut sitokin kaskadına katkıda bulunur (15).

Yara iyileşmesinde inflamatuvar evrede debris temizlendikten sonra neoangiogenesis safhası başlar. Fibroblast migrasyonu ve kollajen formasyonu olur. Endotel hücreleri üzerinde GM-CSF reseptörleri bulunmuştur (23,24). Bussolino ve arkadaşları (30) ise GM-CSF’in endotel proliferasyonunu artırdığını ve diğer angiogenetik faktörlerin aktivitesini artırarak angiogenesisi etki ettiğini göstermiştir. Ayrıca interlökin (İL)-1 transkripsiyon ve translasyonunu artırıp epitel proliferasyonuna neden olur (22,27). Kaplan ve arkadaşları (31) intradermal GM-CSF enjeksiyonunun keratinosit yapımını artırdığını ve langerhans hücrelerinin oluşumunu hızlandırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı ileri sürmüştür. Bütün bu çalışmalar GM-CSF’ün mukoza üze-

rine direkt etkisinin olabileceğini göstermektedir.

rhGM-CSF’in gargarası sırasında majör bir yan etki görülmemiştir. Gargara işlemi sırasında görülen, gastrointestinal sisteme veya sistemik etkisinden ziyade, gag refleksinin aktive olmasına bağlı olan bulantı ve kusma şikayeti iki grup arasında da eşit olarak görülmüştür. Sonuç olarak rhGM-CSF mukozal uygulaması kemoterapi sonrası mukoziti gelişen hastalarda klorheksidinli gargara uygulamasına kıyasla mukozit süresini, evresini azaltmamasına rağmen ağır mukozitlerde daha fazla hastada tam iyileşme sağlamıştır. Ancak çocuk hastalarda mukozit gelişmeden koruyuculuğunun araştırılması ve tedavi amaçlı uygulamalarda daha kesin sonuçların elde edilebilmesi, topikal uygulamanın sistemik tedaviye üstünlüğünün olup olmadığının araştırılması, topikal uygulamada mekanizmanın aydınlatılması amacıyla vaka sayısı geniş randomize iyi standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis - are there new strategies? Bone Marrow Transplant 24: 1095-108, 1999.
2. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. Br J Cancer 77: 189-95, 1998.
3. Ovilla M., Rubio M., Gonzalez J. GM-CSF mouthwashes as treatment of oral mucositis after intensive chemotherapy with or without bone marrow transplantation. Blood 84: 717. 1994.
4. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. N Engl J Med 318: 1414-1422, 1988.
5. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. Br J Cancer 60:121-125, 1989.
6. von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, Keefe D. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral andgastrointestinal mucositis. Support Care Cancer 14: 519-527, 2006.

7. Rovirosa A, Ferre J, Biete A. Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mouthwashes heal oral ulcers during head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 41: 747-754, 1998.
8. Chi KH, Chen CH, Chan WK et al Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 13: 2620-2628, 1995.
9. Cinat G., Mickiewicz E., Alvaras A. Local use of GM-CSF in the treatment of severe mucositis. A Preliminary trial. *Proc ASCO 33rd Ann Mtg* 1997, 8, 63a, Abstract 216.
10. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A. et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 37: 2003-2009, 2001.
11. Johnston EM, Crawford J. Hematopoietic growth factors in the reduction of chemotherapeutic toxicity. *Semin Oncol* 25: 552-561, 1998.
12. Rovirosa A, Ferre J, Biete A. Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mouthwashes heal oral ulcers during head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 747-754, 1998.
13. Francesco Chiappelli. The Molecular Immunology of Mucositis: Implications for Evidence-Based Research in Alternative and Complementary Palliative Treatments *eCAM* 2; 489-494, 2005.
14. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N. et al. Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15:1005-1010, 1997.
15. Gordon B, Spadinger A, Hodges E, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 12:1917-1922, 1994.
16. Arnold F, O'Brien J, Cherry G. Granulocyte monocyte-colony stimulating factor as an agent for wound healing. A study evaluating the use of local injections of a genetically engineered growth factor in the management of wounds with a poor healing prognosis. *J Wound Care* 4: 400-402, 1995.
17. Hejna M, Köstler WJ, Raderer M, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF. *Eur J Cancer* 37: 1994-2002; 2001.
18. Ibrahim EM, Al-Mulhim FA Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced oral mucositis in non-neutropenic cancer patients. *Med Oncol* 14: 47-51, 1997.
19. Cartee L, Petros W, Rosner GL, et al. Evaluation of GM-CSF mouthwash for prevention of chemotherapy-induced mucositis: a randomised double-blind, dose-ranging study. *Cytokine* 7: 471-477, 1995.
20. Van der Lelie H, Thomas BLM, van Oers RHJ, et al. Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann Hematol* 80: 150-154, 2001.
21. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 37: 2003-2009, 2001.
22. Dazzi C, Cairello A, Giovanis P et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumor undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 14: 559-563, 2003.
23. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, et al. A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 42: 551-556, 1998.
24. Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor MP, et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol* 82: 589-595, 1992.
25. Crawford J, Tomita DK, Mazanet R, et al. Reduction of oral mucositis by filgrastim (r-met-HuG-CSF) in patients receiving chemotherapy. *Cytokines Cell Mol Ther* 5: 187-193, 1999.
26. Chi KH, Chen CH, Chan WK, et al Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 13: 2620-2628, 1995.
27. Valencia IC, Falabella AF, Schachner LA. New developments in wound care for infants and children. *Pediatr Ann* 30: 211-218, 2001.
28. Arnaout MA, Wang EA, Clark SC, Sieff CA. Human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor increases cell-to-cell

- adhesion and surface expression of adhesion-promoting surface glycoproteins on mature granulocytes J Clin Invest 78: 597-601, 1986.
29. Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A, et al. Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis. Clin Cancer Res 5: 3970-3976, 1999.
 30. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P, et al. Granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. Nature 337: 471-473, 1989.
 31. Kaplan G, Walsh G, Guido LS, et al. Novel responses of human skin to intradermal recombinant granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor: Langerhans cell recruitment, keratinocyte growth, and enhanced wound healing. J Exp Med 175: 1717-1728, 1992.

Yazışma Adresi

Dr. Makbule Eren

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Pediatrik Gastroenteroloji, Heptoloji ve Beslenme
Bilim Dalı
ESKİŞEHİR

Tel: (0.222) 239 29 79

Faks: (0.222) 229 00 64

(0.222) 239 37 74

E- posta: makbule99@yahoo.com