

## عفونتهای مخاط دهان در بیماران نوتروپنیک (پروفیلاکسی و درمان)

نویسندگان: دکتر آزاده ابراهیم زاده<sup>۱</sup>، دکتر سیدهدای اخباری<sup>۲</sup>

### خلاصه:

لکوپنی و نوتروپنی یکی از یافته‌های مهم در بیماران مبتلا به سرطان هماتولوژیک و نیز عارضه درمانهای کلیه بدخیمی‌ها است چرا که رادیوتراپی و کمرتراپی هر دو منجر به افت سلولهای خونی و خصوصاً گرانولوسیتها می‌شوند. نوتروپنی بیمار را مستعد انواع عفونتهای خطرناک و صعب‌العلاج می‌سازد و چون دهان شایعترین محل عفونت در این بیماران است و از سویی، با وجود پراکندگی مطالب علمی در این باب، سعی شد با بررسی کلیه رفرانسه‌های موجود در این مورد، خط‌مشی ساده و عملی، درمانی پیشگیری بصورت یک دی‌اگرام مرحله به مرحله، طرح ریزی نمائیم.

کلید واژه: نوتروپنی، استوماتیت، پیشگیری، درمان

### مقدمه:

تقریباً تمام بیمارانی که رادیوتراپی سرگردن می‌شوند و ۴۰٪ آنهايي که کموتراپی می‌شوند، به درجاتی و در زمانی دچار عوارض دهانی می‌شوند. لذا قبل از درمان سرطان، توصیه می‌شود یک ارزیابی گسترده دهانی و در صورت نیاز پیشگیری و محدود کردن منبع عفونت، انجام شود. به دلیل آنکه در صورت بیماری پرودنتال زمینه، خطر افزایش می‌یابد (۱).

ساده‌ترین توجه این است که اولسراسیونهای مخاط دهان و شکنندگی حاصل از درمانهای فوق، بوسیله فلور اوروفارنکس که در آن زمان هم گرم منفی و هم بیهوازی است، کلونیزه شده منجر به تهاجم و انتشار و نهایتاً سیتیسمی می‌شود (۱، ۴).

### نقش دهان در عفونت نوتروپنیک‌ها:

شایعترین محل عفونت در بیماران گرانولوسیتوپنیک، عبارتست از: پرودنتوم و

اوروفارنکس (۳) بطوریکه درصد شیوع عفونت در دهان ۲۵٪، فارنکس ۲۰٪، ریه ۲۰٪، پوست ۱۵٪ عفونت کاتتر ۱۵٪، پری آنال ۱۰٪ ادراری ۵٪، گوارشی ۵٪ می‌باشد (۳).

### فلور میکروبی دهان:

۸۰٪ و شایعترین فلور میکروبی دهان عبارتست از: لاکتوباسیلوس، استریتوکوکهای بیهوازی، پیتواستریتوکوک، کورینه باکتریوم و اکتینومایسیس درصد کمتری را باکتریوئیدهای پیگماتته مثل Provetella و فوزوباکتریومها شامل می‌شود (۳، ۴). باسیلهای گرم منفی در صورت بیماریهای زمینه‌ای شدید مثل کهولت سن، الکلیک‌ها، ایمنوساپرسیوها و بستری شدن در بیمارستان نیز جزو فلور دهان خواهند بود. این باسیلهای گرم منفی عبارتند از: اشرشیاکولی، پروتوس، کلبسیلا، پسودومونا، سراشیا، انتروباکتر (۳).

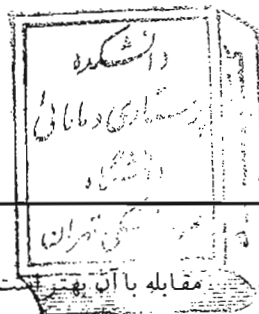
استافیلوکوک نیز در صورت بیماریهای ناتوان کننده و شدید به پاتوژنهای قبلی افزوده می‌شود (۳).

### سیستم دفاعی در دهان:

- ۱- بزاق که حاوی لاکترفین، لیزوزیم، B لیزین، لاکتوپراکسیداز، گلیکوپروتئین‌ها و پلی‌پپتیدهای غنی از هیستیدین می‌باشد. این مواد از طریق رقابتی، چسبیدن ارگانسیم را به اپیتلیوم دهانی در رسپتورهای مخصوص، مهار می‌کنند.
- ۲- سیستم ایمنی هومورال شامل IgA ترشحی.
- ۳- سیستم ایمنی سلولی.
- ۴- لنفوسیت، ماکروفاژ و گرانولوسیت که در لامینا پروپریا زیاد است (۳، ۴).

### انواع استوماتیت در بیماران

۱- متخصص بیماریهای عفونی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بیرجند.  
۲- متخصص بیماریهای داخلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بیرجند.



نوتروپنیک:

۱- آنتی بیوتیکها: مصرف آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، ایجاد اریتم و اولسر مخاط دهان می کند (۱، ۷، ۹).

۲- کمبود ویتامین: کمبود Vit A، لکوپلاکی و کمبود Vit B<sub>12</sub>، اریتروپلاکی ایجاد می کند. کمبود Vit E هم ایجاد اولسر می کند (۴، ۶).

۳- بیماریهای ایمنونولوژیکه: مثل پمفیگوس ولیکن پلان (۷، ۹).

۴- بیماریهای روماتولوژیکه: مثل بهجت و لوپوس (۷، ۹).

۵- بدخیمی ها: همراه کانسر اولیه، بیمار ممکن است مبتلا به کانسر دهان باشد. کانسر دهان ۳٪ از کل کانسرهاست بجز در هند که این آمار به ۴۰٪ می رسد.

زخمهای بدخیم بصورت لکوپلاکی = White Patch یا اریتروپلاکی Red Patch = است که حالت اولسروفیروز دارد و به بافتهای زیرین چسبیده که با یا بدون لنفاد نوباتی است.

اریتروپلاکی در ۷۰-۹۰٪ و لکوپلاکی در ۷۰-۶۰٪، کارسینوم insitu است. سیگار، ریسک را تا ۵ برابر افزایش می دهد. مصرف توأم الکل و سیگار، اثر سینرژسم دارد.

سایر علل اریتروپلاکی: لوپوس، آثریوم، تلاژکنازی، پلی سیتی، کمبود Vit B<sub>12</sub>.

سایر علل لکوپلاکی: نارسایی مزمن کلیه، کاندیدا، سیگار کشیدن، کمبود Vit A (۷ و ۱۰، ۶).

۶- اختلال خونی: آنمی، لکوپنی، لوسمی و دیسکرازیهای خونی، اغلب در مراحل پیشرفته و یا در صورت مقاومت به درمانها، ایجاد اولسرواویوزیون و وزیکول در تمام مخاط دهان می کنند (۷، ۶).

۷- رادیوتراپی: رادیوتراپی ایجاد آتروفی مخاط و فیبروز غدد بزاقی می کند. تغییرات آتروفیک در اپیتلیوم و کاهش سلولها، موکوزیت می دهد که بصورت اولسر و ناراحتی است و در عرض ۳-۲ روز، خودبخود محو می شود. برای

مقابله با آن بهتر است غذای اسیدی نخورند و

بهداشت دهان رعایت شود. عده ای نقش PGE<sub>2</sub> را در ضایعات مطرح کردند و لذا مهار کننده پروستاگلاندین مثل ایندومتاسین ۲۵ میلی گرم،

۴ بار در روز، درمان مناسبی است و عده ای برعکس به نقش PGE<sub>2</sub> در درمان تأکید دارند. استفاده از دهان شویه کلرگزیدین نیز مؤثر

است اما موجب تغییر رنگ قهوه ای دندان، تغییر در طعم و مزه، ناراحتی و سوزش می شود.

Benzy damin Hch که یک ضد التهابی غیراستروئیدی است. در اروپا و کانادا بعنوان درمان موکوزیت ناشی از رادیوتراپی و کموتراپی، پیشنهاد شده است (۱، ۹).

۸- کموتراپی: عوارض دهانی ناشی از کموتراپی، با ۲ مکانیسم است:

۱- اثر مستقیم استوماتوتوکسیستی (روی مخاط).

۲- اثر غیرمستقیم استوماتوتوکسیستی (روی مغز استخوان).

فاکتورهای مؤثر یکسری وابسته به داروست و یکسری وابسته به بیمار.

وابسته به دارو:

الف: دوز دارو چون اثر داروها، وابسته به دوز است لذا باید از دوز کمتر استفاده شود و نیز بوسیله تغییر روش تریقی از تجویز Bolus بصورت منقسم کردن از عوارض آن کاست.

ب) نوع دارو: با وجود آنکه کلیه داروهای کموتراپی، اولسر دهانی می دهند اما در صدر آنها، ۵ فلورواوراسیل، متوتروکسات و بلثومایسین است.

وابسته به بیمار:

الف - تیپ بدخیمی: بدخیمی های هماتولوژیک مثل لوسمی و لنفوم، ۳-۲ برابر تومورهای Solid شانس اولسر دارند که شاید بدلیل میلو ساپرنش آنها باشد.

ب - سن: در سنین کمتر، ریسک بیشتر است بطوریکه بین ۲۰-۱۰ سالگی ۹۰٪ و در

سنین بالای ۶۰ سالگی ۲۰-۱۸٪ ریسک اولسر دهانی داریم که شاید به دلیل بالا بودن ریت بدخیمی های هماتولوژیک در این گروه سنی باشد و یا اینکه در سنین بالا، قدرت تجدید سلول سازی کم می شود.

ج - سطح بهداشت دهان قبل از درمان: در صورت وجود دندانهای تیز و شکسته و تحریک پذیری، خطر افزایش می یابد (۱، ۹، ۶).

استوماتوتوکسیستی مستقیم: اثر داروها روی میتوز سلولی است. سلولهای دهانی از جمله سلولهای هستند که قدرت رژنراسیون سریع دارند. بدلیل موکوزیت، کاهش تغذیه و سوء تغذیه ایجاد می شود که خودش بعلت اولیه افزوده و آنرا شدید می کند (نمودار شماره ۱).

مخاط دهان لبها و کف دهان و نرم کام، از محلهای شایع درگیر است. ضایعه بصورت اولسرهای مجزا از هم است که بعداً بهم می چسبند و در عرض ۳-۲ هفته، بدون اسکار خوب می شود. اغلب در عرض ۷-۵ روز اول بعد از درمان دیده می شود. فقط دارای علائم موضعی مثل درد و ناراحتی است ولی علائم سیستمیک ندارد. لذا استفاده از اسپری گزیلوکائین به تنهایی کافی است. موکوزیت ناشی از ۵ فلورواوراسیل بوسیله آلورینول که یک مهار کننده اوروتیدین ۵ فسفات دکربوکسیلاز است درمان می شود (۱).

استوماتو توکسیستی غیر مستقیم: این اثر ناشی از کموتراپی روی سلولهای مغز استخوان است. اغلب در روزهای ۱۴-۱۲ بعد از درمان شروع می شود. به دو فرم بروز می کند: خونریزی و عفونت. شدت و طول مدت نوتروپنی، عامل مهمی است. موکوزیت شامل ژنژیویت و مشکلات دهانی در ۸۵٪ بیماران لوکمیک رخ می دهد. کموتراپی زمینه را برای باکتری، قارچ و ویروس جهت اضافه شدن، فراهم می کند (۱ و ۱۰).

۹- عفونی: الف: باکتریال، ب: ویرال، ج:

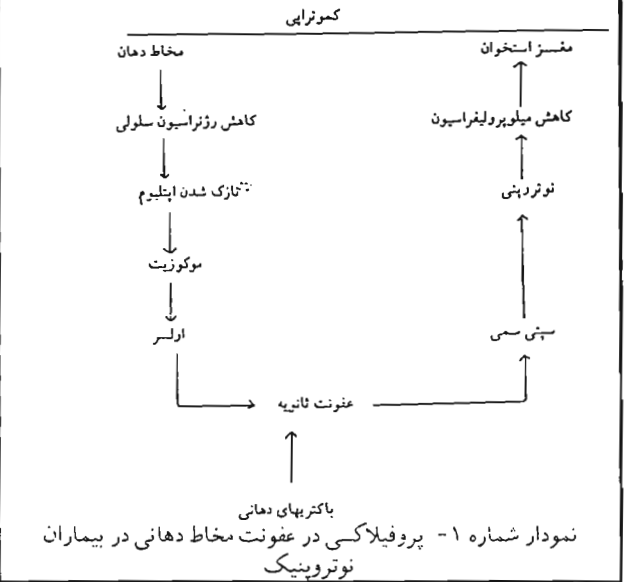
طبخ و نگهداری در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد

۱- اگر بیمار از نظر HSV، آنتی بادی مثبت است ← پروبیلاکسی با آسیکلویر خوراکی با دوز ۴۰۰

میلیگرم ۲ بار در روز (۳)

۲- اگر بیمار  $PMN < 200$  یا  $CD4 < 100$  ← پروبیلاکسی با نیتاتین با دوز ۴-۱ سانتی متر مکعب ۲ بار در روز (۱ و ۳)

۳- در کلیه بیماران نوتروپنیک ← دهان شویه با کلر هگزیدین ۰.۱۲٪ دو بار در روز (۱ و ۹ و ۱۰)



فونگال

### باکتریال:

بصورت ژنژیویت نکروزان در زمینه ژنژیوای اریتماتوست که شایعترین عامل آنها بیهوازی ها است. عفونت بصورت اولسر عمقی با مرکز نکروتیک سفید زرد با کناره ای برآمده است که حالت اریتماتوی آفت را ندارد. اندازه آنها متفاوتست. شروع آن حاد است. از اطراف یک یا دو دندان شروع شده و بعد پیشرفت می کند. کناره ضایعه نامنظم است. فرم شدید آن بصورت ژنژیویت حاد زخمی شونده (Acute Ulcerotizing Gingivitis) است که عامل آن فوزوباکتریوم نوکلئاتوم و بورلیا و نسان است که ضایعه بسیار مستعد خونریزی است و نیز تندرئس شدید دارد و علامت مهم آن بوی بد دهان (halitosis) است. پیروکسی و لفساد نوپاتی و به حالی شدید دارند. در افراد ایمنوساپرسیو و دچار سوء تغذیه و سل و مالیگننسی، بنام گانگرنوز استوماتیت یا noma یا Carcum oris گفته می شود که با گانگرن سریع و عفونت ثانویه استاف و استرپتوکوک،

عارضه دار شده است. از اطراف لثه شروع شده منجر به تخریب کف دهان می شود.

### ویرال:

در شرایط فوق باید کشت خون و اسمیر و کشت ترشحات دهان تهیه شود. در هر بیمار با تب و نوتروپنی ( $PMN < 1000$ ) با یک ضایعه دهانی، باید علت تب را ضایعه دهانی فرض کرد و آنتی بیوتیک وسیع الطیف ضد گرم منفی و بیهوازی شروع شود (۳، ۵، ۹). درمان باید ادامه یابد تا بیمار تبش قطع شود و WBC count افزایش پیدا کند یا

شایعترین ویروسهای عامل HSV و VZV است. در موکوزیت هرپسی، اغلب علائم پرودرمال بصورت تب، بد حالی، بی اشتها و تحریک پذیری داریم. ضایعه بصورت ژنژیویت منتشر با وزیکولهای متعدد است که بعداً تبدیل به اولسرهایی بیضوی ۳-۱ میلیمتری می شود. تشخیص با خراشیدن ضایعه و دیدن سلولهای ژانت چند هسته ای است. شروع آن حاد است، ضایعه بسیار تند و مستعد خونریزی با بوی بد، از مشخصات آن است که در محل اتصال موکوکوتانوس شروع می شود. ضایعات خارج دهانی می توانند عفونی شوند.

ضایعه محو شود. از دهان شویه هایی مثل هیدروژن پراکساید، کلر هگزیدین کلوکونات ۰.۱۲٪ می توان استفاده کرد که به دلیل سوزش ناشی آن، بهتر است با آب زیاد رقیق شود (۱، ۹).

این نکته قابل توجه است که در درمان بیماران نوتروپنیک در صورتیکه از نظر بالینی حالشان خوب باشد، می توان ۷-۵ روز پس از قطع تب، درمان را قطع کرد. حتی اگر  $PMN < 500$  بتعری که بیمار جزو گروه high risk نباشد (۳) (گروه high risk: بیمارانی که دارای  $PMN < 100$  هستند و یا دوره نوتروپنی آنها بیش از ۱۰ روز باشد) (۳).

اما در صورت وجود ضایعه موکوزال با  $PMN < 500$  یا  $PMN > 500$ ، باید آنتی بیوتیکها را ادامه داد تا یکی از این دو شرط حاصل شود.

۱- ضایعه بطور کامل محو شود.  
۲- شمارش لکوسیتی افزایش یابد و به بالای ۵۰۰ برسد و بیمار بدون تب شود (۳) (نمودار شماره ۲).

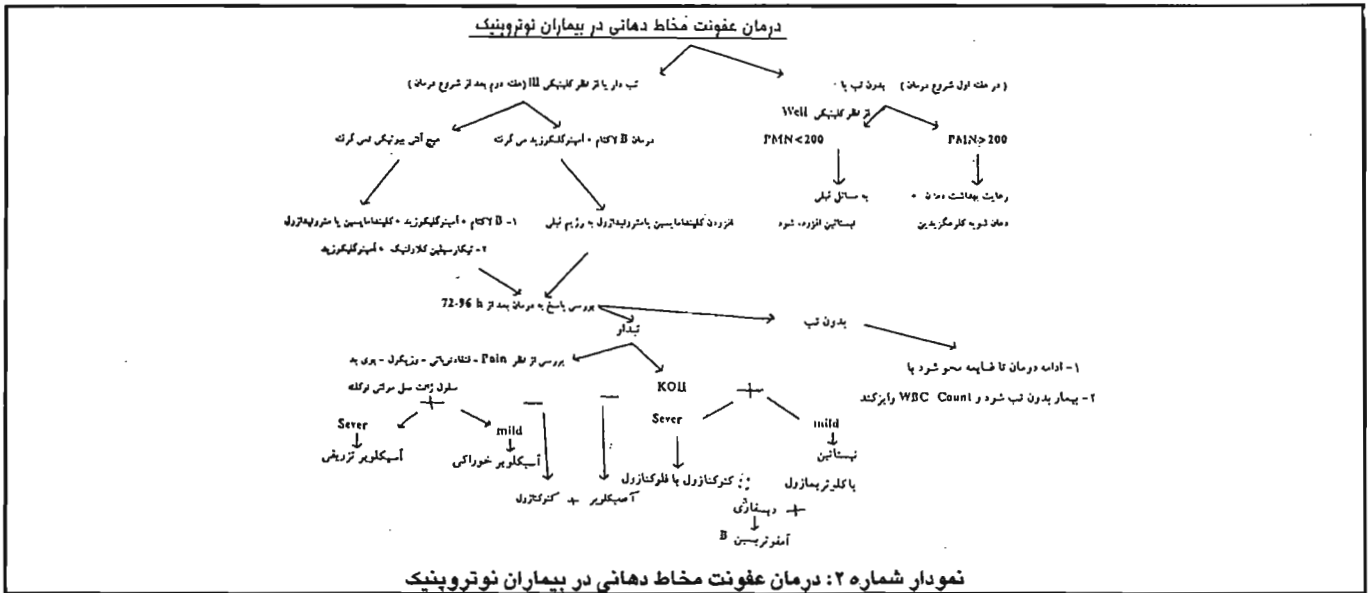
جهت پروبیلاکسی از استوماتیت باکتریال،

بیماران با سرولوژی مثبت برای HSV در ۸۰-۷۰٪ شانس فعال شدن مجدد عفونت را در زمان نوتروپنی دارند. لذا در این پریود می توان از آسیکلویر پروبیلاکسی استفاده کرد (مبحث پروبیلاکسی).

برای درمان از آسیکلویر خوراکی ۴۰۰-۸۰۰ میلیگرم در روز بمدت ۱۰-۷ روز و یا ویریدی بصورت میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز، هر ۸ ساعت بمدت ۱۰ روز، استفاده می شود (۳).

### فونگال:

شایعترین آنها کاندیداست و شایعترین فرم کاندیدا، پسود و مامبرانوی حاد یا thrush است. بصورت پلاکها و Patch های سفید تکه پنیری شامل لکوسیت، فیبرین، باکتری و مواد نکروتیک که تمام دهان را می گیرد بعد از برداشتن پلاک، حالت اریتماتو و خونریزی مشخص است اما حاشیه ضایعه اریتماتونست، با رنگ آمیزی گرم و هیدروکسید پتاسیم KOH بعد از خراش ضایعه، می توان هایفی های قارچ را دید. اغلب بدون علامت است و تب و سایر



علائم سیستمیک ندارد.

درمان: نیستاتین بصورت محلول دهان شویه ۴CC هر ۶ ساعت یا کلوتریمازول مکیندی ۱۰ میلی گرم هر ۶ ساعت - در نوع شدید کتوکانازول ۴۰۰-۶۰۰ میلی گرم در روز یا فلوکانازول ۴۰۰ میلی گرم در روز و در صورت همراهی با درد رترواسترنال و ازوفازیت، آمفوتریسین B با دوز ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم توصیه می شود. در صورت نوتروپنی شدید (PMN < 200) باید از پروفیلاکسی نیستاتین استفاده شود (پروفیلاکسی).

۱۰- آفتوز: آفت اغلب بصورت اولسرهایی عود کننده کوچک مشخص می شود که حاشیه مشخص و اریتماتو دارد، کف آن زرد خاکستری

است. تب و لنفادنویاتی دارد، وزیکول ندارد. عوامل مداخله گر عبارتند از کاهش پروژسترون، ضعف ایمنی، تروما، استرس، سیگار، سوء تغذیه، سلیاک و کرون، کمبود فولیک اسید و B<sub>12</sub> و آهن. فولیک اسید و B<sub>12</sub> و آهن.

همراهی با HLA های خاص مثل B<sub>12</sub>A<sub>11</sub> DR<sub>2</sub> دیده شد. و ایمونوگلوبولینها، نرمال است. شاید غذا، توکسین باکتریها و داروها بعنوان آلرژن، سبب واکنش ایمنی شوند.

این بیماران یک پاسخ ایمنی خاص به بافتهای میزبان و فلور غیرپاتوژن دهان می دهند. ضایعات ۲-۳ mm ۱۰-۱۴، ۷ روز می مانند و بدون اسکار خوب می شوند.

به دلایل ناشناخته، آفت در بیماران کانسری و کموتراپی شده، زیاد دیده می شود. توجیه آن این است که شاید، داروهای شیمی درمانی یک آلرژن باشد و یا اینکه ضعف ایمنی، یک فاکتور مساعد کننده است.

اما اینکه آفت، پروکانسروز باشد و شانس کانسرا را افزایش دهد، هنوز معلوم نشده است. درمان با دهان شویه تتراسیکلین بصورت کپسول ۲۵۰ میلی گرم در ۵ آب هر ۶ ساعت بمدت ۵ تا ۷ روز و گاهی کورتون موضعی توصیه می شود.

در موارد شدید، کورتون سیستمیک، تالیدومید و لوامیزول و در موارد راجعه، داپسون استفاده می گردد (۷، ۱۰).

**REFERENCES:**

1- Deveta. Cancer. Principle practice of oncology. 4th ed - 93 (2385-2393)  
 2- Foot. Randomized trial of a Chlorohexidin mouth wash for alleviation of radiation induced mucositis. *g.clin-oncol*-94. Dece (2630-2633)  
 3- Gerald. Mandell. Principle practice of infectious disease. 4th ed. 95 (594,2677-2694)  
 4- Isselbacher. Harrison, S.Principle of

internal medicine. 14th ed. 98. (840-842)  
 5- Loperz. Treatment of mucositis with VitE during administrating of neutropenic antineoplastic agents. *annals. med interal* 94.(405-408)  
 6- Paparella otolaryngology. wth. 3rd. ed. 91(2003-2008)  
 7- Rook, text book of Dermatology 5th. ed. 92.(2700-2740).  
 8- Rubenstein. outpatient management of

febrile episodes in neutropenic cancer patients support care, *cancer* 94.No.2 (369-373).  
 9- Rudwike. Disease of the oral Mucose medicine international *Journal. oral medicine. April* 90(3150-3160).  
 10- Willian. Shaher oral pathology. 4th ed (369-380).

## ABSTRACT

### *Guideline for mucosal oral infections at neutropenic patients (Treatment and prophylaxis)*

*Azadeh Ibrahim zadeh MD<sup>1</sup>, Seyed Hadi Akhbari MD<sup>2</sup>*

neutropenia is one of the most common and important complication at Haematologic malignancia and side effect of chemotherapy and Radiotherapy. Following neutropenia, sever septicemia complicates underlying illness. Mouth is the most common site of sepsis at neutropenic patients.

Because there is not reported guildline for treatment of these patients, we reviewed all references at this subject and report a guildline Diagram for treatment and prophylaxis of mucosal oral infection at neutropenic patients.

*Key Words: Neutropenia, Ostomatitis, Prophylaxis, Treatment.*

1- Specialist in Infections disease, Assistant professor of Birjand Medical University.

2- Internist, Assistant Professor of Birjand Medical University.