

# Oralni mukozitis

---

**Kostešić, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:447212>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-16**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Kostešić

# **ORALNI MUKOZITIS**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren u: Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Božana Lončar Brzak, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Anđelka Aščić, prof. hrvatskog jezika i knjiž., fonetičar rehabilitator

Lektor engleskog jezika: Gea Pandžić, magistra engleskog jezika i književnosti i lingvistike

Sastav povjerenstva za obranu diplomskog rada:

- 1.
- 2.
- 3.

Datum obrane rada:

Rad sadrži: 35 stranica

2 tablice

3 slike

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drugačije navedeno sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. *Božani Lončar Brzak* na pomoći, sugestijama i usmjeravanju tijekom pisanja diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, svim bliskim ljudima prijateljima i kolegama *što su mi pomagali, olakšali i uljepšali moje studentske dane.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, mom prvom redu podrške, na bezuvjetnom strpljenju i motivaciji, što su moj najveći oslonac i bez kojih ovaj moj put ne bi bio moguć.*

## ORALNI MUKOZITIS

### Sažetak

Mukozitis je bolna, ulcerozna upala koja nastaje uslijed citotoksičnog učinka kemoterapije i radioterapije na epitelne stanice sluznice te zahvaća sluznicu gastrointestinalnog sustava, kojem pripada i sluznica usta i ždrijela. Prezentira se najčešće kao eritem, atrofija ili ulceracija sluznice. Pojavljuje se u gotovo svih pacijenata koji primaju terapiju zračenjem u području glave i vrata, u 20 do 40 % pacijenata na kemoterapiji te 60 do 85 % bolesnika koji idu na transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica. Mukozitis se razvija nekoliko dana nakon početka terapije, najčešće između prvog i drugog tjedna, prisutan je dok traje terapija te prestaje dva do četiri tjedna nakon završetka terapije. Podatci iz literature pokazuju da je 19 % pacijenata liječenih kemoterapijom i zračenjem u području glave i vrata hospitalizirano uslijed razvoja teškog oblika oralnog mukozitisa. Posljedično, odgađa se antineoplastična terapija dok ne nastupi poboljšanje stanja, smanjena je kvaliteta života, lošija prognoza osnovne bolesti i rastu troškovi liječenja pacijenta. Ključno je informirati pacijenta o ovoj mogućoj nuspojavi terapije karcinoma i o dostupnim načinima liječenja koji će olakšati simptome i omogućiti neprekinuto provođenje liječenja osnovne bolesti, za optimalan terapijski učinak.

**Ključne riječi:** oralni mukozitis, kemoterapija, radioterapija, karcinom

## **ORAL MUCOSITIS**

### **Summary**

Mucositis is a painful, ulcerative inflammation that occurs due to the cytotoxic effect of chemotherapy and radiotherapy on the epithelial cells of the mucosa and affects the mucosa of the gastrointestinal system, which includes the mucous membranes of the mouth and throat. It is most commonly presented as erythema, atrophy, or ulceration of the mucosa. It occurs in almost all patients receiving radiation therapy of the head and neck, in 20-40% of patients on chemotherapy and 60-85% of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Mucositis develops a few days after the start of therapy, usually between the first and second week, lasts the entire duration of the therapy and stops two to four weeks after the end of therapy. Data from the literature show that 19% of patients treated with chemotherapy and radiation of the head and neck area were hospitalized due to the development of severe oral mucositis. Consequently, antineoplastic therapy delayed until the condition improves. The quality of life is reduced; poorer prognosis of the underlying disease is given, and the cost of treating the patient increased. It is crucial to inform the patient on this possible side effect of cancer therapy and on the available treatments that will alleviate the symptoms and allow continuous treatment of the underlying disease, for optimal therapeutic effect.

**Key words:** oral mucositis, chemotherapy, radiotherapy, cancer

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Liječenje oralnog karcinoma i komplikacije terapijskog zračenja u području glave i vrata .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Što je oralni mukozitis?.....</b>	<b>4</b>
<b>2. ORALNI MUKOZITIS.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Dijagnoza oralnog mukozitisa .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Patogeneza oralnog mukozitisa .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Prevencija i liječenje.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.1. Oralna njega .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3.2. Kontrola boli.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.3. Protuupalna i antimikrobna sredstva .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3.4. Laserska terapija .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.5. Krioterapija .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.6. Preparati na bazi meda.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.7. Faktori rasta i citokini .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.8. Uloga stomatologa u liječenju pacijenata zračenih u području glave i vrata .</b>	<b>19</b>
<b>2.4. Oralni mukozitis kao najčešća nuspojava kod liječenja karcinoma djece.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5. Ekonomski utjecaj terapije karcinoma .....</b>	<b>20</b>
<b>2.6. Čimbenici koji pospješuju nastanak oralnog mukozitisa – povezani s pacijentima .....</b>	<b>21</b>
<b>2.7. Čimbenici koji pospješuju nastanak oralnog mukozitisa–povezani s terapijom... </b>	<b>22</b>
<b>3. RASPRAVA.....</b>	<b>24</b>
<b>4. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>27</b>
<b>5. LITERATURA .....</b>	<b>29</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>34</b>

## **Popis skraćenica**

WHO – engl. World Health Organisation – Svjetska zdravstvena organizacija

OMAS – engl. Oral Mucositis Assessment Scale – ljestvica za procjenu oralnog mukozitisa

OAG – engl. Oral Assessment Guide – vodič za procjenu oralnog stanja

OMI – engl. Oral Mucositis Index – indeks oralnog mukozitisa

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

MAPK – engl. mitogen-activated protein kinase – mitogenom aktivirana protein-kinaza

TNF- $\alpha$  – engl. tumor necrosis factor alpha – tumorski faktor nekroze alfa

BOC – engl. basic oral care – osnovna oralna njega

MASCC – engl. Multinational Association of Supportive Care in Cancer – Međunarodno udruženje za pomoć oboljelima od karcinoma

ISOO – engl. International Society of Oral Oncology – Međunarodno društvo za oralnu onkologiju



## 1. UVOD

## **1.1. Liječenje oralnog karcinoma i komplikacije terapijskog zračenja u području glave i vrata**

Više od 90 % raka usne šupljine i orofarinksa čini karcinom pločastih stanica. Karcinom koji je dijagnosticiran u početnom stadiju liječi se kirurškom ekscizijom, dok se uznapredovali oblici liječe kombinacijom više modaliteta liječenja – kirurškim zahvatom, zračenjem i/ili kemoterapijom, uz nižu stopu uspješnosti (1, 2). Unatoč napretku dijagnostičkih i terapijskih metoda te dostupnosti usne šupljine pregledu, većina oralnih karcinoma dijagnosticira se u uznapredovalom stadiju, što podrazumijeva kompleksnije liječenje.

Karcinom usne šupljine najčešće je lokaliziran na jeziku, dnu usne šupljine i retromolarnom području, što formira oblik potkove i tu se razvija više od 80 % karcinoma. Doza zračenja koju će pacijent dobiti tijekom liječenja ovisi o lokalizaciji i tipu zloćudne promjene. Većina pacijenata s karcinomima glave i vrata primi ukupnu dozu od 60 do 70 Gy u razdoblju od 5 do 7 tjedana. Najčešće se primjenjuju dnevne frakcije od 2 Gy, pet puta tjedno.

Unatoč terapijskom djelovanju zračenja na tumorske stanice, ionizacijsko zračenje uzrokuje mitotičku smrt stanica formirajući slobodne radikale, te tako uništava i tkivo koje je u blizini lokacije koja je zračena. Najprije budu pogođena ona tkiva koja imaju visok stupanj mitotičke aktivnosti (2). Neizbježan je nastanak nuspojava i komplikacija u području usne šupljine i orofarinksa, i to zbog više razloga: najprije zbog visoke mitotičke aktivnosti stanica oralne sluznice, zatim zbog kompleksne oralne mikroflore i naposljetku zbog oštećenja oralne sluznice tijekom mastikacije (2). Gotovo svi pacijenti zračeni u području glave i vrata razvit će neku od komplikacija u usnoj šupljini (2). Intenzitet i jačina tih komplikacija ovisit će o nekoliko faktora, a to su: lokalizacija i volumen ozračenog tkiva, ukupna doza zračenja, veličina i broj frakcija, dob pacijenta, njegovo opće stanje i dodatna primjena kemoterapije (3).

Komplikacije u području usne šupljine izazvane radioterapijom dijele se na akutne i kronične. Akutne se pojavljuju za vrijeme radioterapije i traju nekoliko tjedana, a u njih ubrajamo oralni mukozitis, kserostomiju i poremećaj okusa. Kronične komplikacije nastaju tek nakon nekoliko tjedana, mjeseci, pa čak i godina, a to su trizmus, radijacijski karijes i osteoradionekroza.

Kod pacijenata koji su na terapiji zračenja usne šupljine produkcija sline može biti ireverzibilno promijenjena i može doći do hiposalivacije, odnosno kserostomije. Promjene se mogu dogoditi već pri zračenju od 10 Gy, a na 30 Gy može doći do ireverzibilnih promjena žlijezda slinovnica (4). Gubi se serozna komponenta sline jer su serozni acinusi osjetljiviji na djelovanje zračenja.

Pacijenti koji primaju visoke doze zračenja trebaju biti obaviješteni o posljedicama i gubitku zaštitne uloge sline te načinu očuvanja zdravlja usne šupljine (4). Slina djeluje antimikrobno, vlaži usnu šupljinu i omogućuje formiranje zalogaja, ima ulogu u govoru, žvakanju, prevenciji nastanka karijesa i infekcija usne šupljine. Kod nedostatka sline sluznica je vulnerabilnija, češći su oralna kandidijaza, gingivitis, ozljede sluznice, karijes. Radijacijski karijes razvija se u cervikalnim područjima zuba te brzo napreduje i uzrokuje gubitak zuba, stoga je nužno informirati pacijente o važnosti temeljite oralne higijene, topikalne fluoridacije i nadoknade sline kako bi se sačuvali preostali zubi.

Poremećaj okusa česta je nuspojava zračenja u području glave i vrata te se javlja u oko 70 % pacijenata (3). Česti čimbenici koji mogu utjecati na promjenu u okusu jesu okolišni faktori u usnoj šupljini, primjerice higijena, oralne infekcije, nedavni unos hrane ili pića. Važnu ulogu imaju i kirurški zahvati koji su provedeni u usnoj šupljini, lijekovi koje pacijent uzima te oštećenje uzrokovano učinkom zračenja na okusne pupoljke i žlijezde slinovnice koje luče viskoziju slinu. Pacijenti koji su na kemoterapiji također vrlo često navode promjenu okusa te ga opisuju kao metalni okus po kemikalijama (5). Poremećaj okusa može perzistirati i nakon završetka liječenja zbog oštećenja okusnih pupoljaka. Podaci iz literature navode da se pacijenti obično oporave 60 do 120 dana nakon prestanka zračenja (3).

Nadalje, pacijenti koji su na terapiji zračenjem u području glave i vrata trebaju biti upućeni u mogućnost razvoja radijacijskog fibroznog sindroma koji se manifestira u obliku mišićne osjetljivosti, boli i trizmusa (4). Prevalencija trizmusa varira zbog toga što njegova pojava ovisi o načinima procjene trizmusa, mjestu samog tumora, veličini tumora i metodama liječenja karcinoma, tj. području zračenja (4). Simptomi koje pacijenti osjećaju jesu osjetljivost mišića, trigeminalna neuralgija uzrokovana zračenjem, trizmus, disfagija, dizartrijska, limfedem (4). Pacijente treba na vrijeme naučiti kućne vježbe koje će provoditi u svrhu prevencije (4). Vježbe se provode tijekom terapije zračenja i nakon njezina završetka.

Osteoradionekroza je ozbiljna komplikacija kod pacijenata zračenih u području glave i vrata od koje je prisutan doživotan rizik. Očituje se kao vidljiva kost u području koje je bilo izloženo radijaciji (4). Pacijenta treba informirati o mogućnosti razvoja te nuspojave te minimizirati rizik izbjegavajući invazivne zahvate u područjima koja su bila izložena visokim dozama zračenja nakon tzv. perioda prozora, koji traje četiri do šest mjeseci od završetka zračenja. Preporučuje se obaviti sve nužne invazivne zahvate u području usne šupljine najkasnije dva tjedna prije

početka liječenja karcinoma ili unutar četiri do šest mjeseci od završetka zračenja. Nakon tog perioda krvne žile obliteriraju i kost je slabije prokrvljena te je u slučaju potrebe za invazivnim zahvatom nužno pridržavati se preporučenih mjera prevencije osteoradionekroze.

Radijacijski karijes zahvaća pacijente koji su prošli terapiju zračenja glave ili vrata te spada u kronične komplikacije koje nastaju tek nakon nekoliko tjedana, pa i mjeseci po završetku terapije karcinoma. Radijacijski karijes posljedica je djelovanja zračenja na slinovnice (6) i na dentin, koji postaje osjetljiviji na demineralizaciju (7). Zahvaća labijalne i cervikalne plohe te vrlo brzo napreduje i uzrokuje gubitak zuba ako se ne poduzimaju preventivne mjere.

Nastanku karijesa, osim suhoće i utjecaja zračenja na dentin, pogoduje i oralni mukozitis i bol koji se javljaju za vrijeme liječenja jer onemogućuju pravilno provođenje oralne higijene. Zbog mukozitisa je otežano uzimanje krute hrane, pa se pacijenti vrlo često hrane mekanom ljepljivom hranom bogatom ugljikohidratima, tzv. kariogenom hranom (6). Radijacijski karijes ima velik potencijal destrukcije čitavog zubnog tkiva te se rapidno širi, što rezultira gubitkom mnogo zuba u vrlo kratkom periodu (6). Sve navedeno dovodi do smanjene kvalitete života pacijenta.

## **1.2. Što je oralni mukozitis?**

U jednu od najčešćih komplikacija radioterapije i kemoterapije spada i oralni mukozitis. Može se definirati kao ulcerozna vrlo bolna upala sluznice usta i ždrijela koja uzrokuje disfagiju, promjenu okusa, gubitak težine, poteškoće u govoru i svakodnevnom funkcioniranju te dovodi do sekundarnih infekcija (8, 9).

Oralni mukozitis pojavljuje se u gotovo svih pacijenata koji primaju terapiju zračenjem u području glave i vrata, u 20 do 40 % pacijenata na kemoterapiji te 60 do 85 % bolesnika koji idu na transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (10). Razvija se nekoliko dana nakon početka terapije, najčešće između prvog i drugog tjedna, prisutan je tijekom terapije te prestaje dva do četiri tjedna nakon završetka terapije (8). Podaci iz literature pokazuju da je 19 % pacijenata liječenih kemoterapijom i zračenjem u području glave i vrata hospitalizirano uslijed razvoja teškog oblika oralnog mukozitisa. Posljedično, odgađa se antineoplastična terapija dok ne nastupi poboljšanje stanja, smanjena je kvaliteta života, lošije su prognoze osnovne bolesti i

rastu troškovi liječenja pacijenta (10). Kod nekih pacijenata potrebno je uvesti parenteralnu prehranu kako bi se terapija mogla dovršiti do kraja.

Mukozitis zahvaća cijeli gastrointestinalni trakt, uključujući i usnu šupljinu te oštećenjem sluznice povećava opasnost od lokalne i sustavne infekcije već narušenog zdravlja bolesnika.

Međutim, razvoj oralnog mukozitisa ne ovisi samo o načinu liječenja karcinoma, dozama i ciklusima zračenja, nego i o pacijentovim karakteristikama. Općenito, starija životna dob, ženski spol, prekomjerna tjelesna težina, slabija bubrežna funkcija te genetska osjetljivost (10), ali i vrlo mlada životna dob, pušenje, smanjeno lučenje sline i slabija oralna higijena faktori su koji pogoduju nastanku oralnog mukozitisa (11).

Svrha je ovoga rada prikazati kliničku sliku, nastanak, stupnjevanje i mogućnosti liječenja oralnog mukozitisa.

## **2. ORALNI MUKOZITIS**

Mukozitis je bolna, ulcerozna upala koja nastaje uslijed citotoksičnog učinka kemoterapije i radioterapije (Slika 1). Klinički se očituje kao eritem i upala koja se pojavljuje na sluznici ždrijela i usne šupljine. Rani klinički znak je zamućeni, bjelkasti izgled sluznice koji se pojavljuje na kraju prvog tjedna terapije. Potom u trećem tjednu nastaju ulceracije koje su praćene jakim bolovima, zbog čega je nekim bolesnicima potrebna parenteralna prehrana (8).



Slika 1. Oralni mukozitis. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu s dopuštenjem doc. dr. sc. Božane Lončar Brzak

## 2.1. Dijagnoza oralnog mukozitisa

Dijagnoza oralnog mukozitisa postavlja se na temelju anamneze i kliničkog pregleda. Promjene koje ukazuju na pojavu oralnog mukozitisa očituju se kao crvenilo i upala na sluznici usne šupljine i ždrijela, a potom su vidljive i ulceracije (Slika 2). Kod osoba koje primaju kombinaciju radioterapije i kemoterapije javlja se teži oblik bolesti (8).



Slika 2. Oralni mukozitis - crvenilo i upala na sluznici usne šupljine i ždrijela. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu s dopuštenjem doc. dr. sc. Božane Lončar Brzak

Postoji više ljestvica kojima se nastoji procijeniti intenzitet mukozitisa, a razlikuju se po parametrima koje uzimaju u obzir. Mogu se razvrstati u dvije velike skupine, a to su opće ljestvice i ljestvice koje uključuju više varijabli (8). Općim ljestvicama mogu se bilježiti simptomi koje ima pacijent, znakovi koji ukazuju na bolest te tegobe koje bolesnici osjećaju, a najčešće imaju četiri ili pet stupnjeva (8). Neke od najčešće korištenih općih ljestvica jesu: klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organisation , WHO),



klasifikacija Nacionalnog instituta za karcinom i klasifikacija Onkološke skupine za terapiju zračenjem (8).

Ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije ima objektivne kriterije evaluacije na temelju kliničke slike i funkcionalnog statusa pacijenta, odnosno promjena na sluznici i mogućnosti uzimanja hrane (8). Prvi stupanj ljestvice uključuje samo vidljivi eritem na sluznici; drugi stupanj ljestvice podrazumijeva eritem s ulceracijama, no pacijent i dalje može konzumirati krutu hranu; treći stupanj podrazumijeva sličan klinički nalaz kao i drugi stupanj (eritem s ulceracijama), no pacijent ne može jesti krutu hranu dok četvrti stupanj ljestvice obuhvaća stanje kada je potrebna parenteralna prehrana.

Klasifikacija Nacionalnog instituta za karcinom podrazumijeva pet stupnjeva intenziteta mukozitisa te također uključuje klinički nalaz oralne sluznice i simptome koje izaziva uzimanje hrane. Prilično je slična klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, no sadrži i peti stupanj koji označava smrt zbog toksičnosti (8).

Opće ljestvice učestalije su u primjeni upravo zbog svoje jednostavnosti i brže provedbe, međutim one imaju i nedostatke. Naime, nemaju čvrste kriterije za pojedini stadij te procjena jačine upale ovisi o subjektivnom dojmu kliničara; procjena opsega lezije nije dovoljno precizna; ponekad stupanj mukozitisa ne korelira s prisutnim simptomima, a zbog upotrebe različite terminologije primjena ljestvice može biti komplicirana (8).

Ljestvice koje prate više varijabli kombiniraju klinički nalaz i subjektivne tegobe te stanje bolesnika, a ukupna vrijednost ljestvice dobiva se zbrojem svih bodova. Zbog preciznosti u određivanju opsega i vrste lezija te funkcijskih promjena prikladnije su za kontrolirana klinička istraživanja, iako njihova primjena zahtijeva više vremena i veće iskustvo kliničara (8).

Najpoznatiji su predstavnici iz te grupe: ljestvica za procjenu oralnog mukozitisa (engl. Oral Mucositis Assessment Scale, OMAS), vodič za procjenu oralnog stanja (engl. Oral Assessment Guide, OAG) te indeks oralnog mukozitisa (engl. Oral Mucositis Index, OMI) (8).

Ljestvica za procjenu oralnog mukozitisa (OMAS) bilježi promjene u obliku ulceracije i eritema u pet regija usne šupljine (usnice, obrazna sluznica, ventrolateralna strana jezika, dno usne šupljine, nepce) od kojih se u četiri regije pojedinačno vrednuje i da li su promjene prisutne jednostrano ili obostrano, na gornjoj ili donjoj usnici te na tvrdom ili mekom nepcu (8). Prisutnost ulceracija bilježi se kao vrijednost od 0 do 3, prilikom čega 0 znači da je ulceracija

odsutna, 1 označava da je ulceracija manja od 1 cm<sup>2</sup>, 2 označava da je njena površina 1-3 cm<sup>2</sup> dok 3 označava da je površina ulceracije veća od 3 cm<sup>2</sup>. Eritem se vrednuje kao vrijednost 0, 1 ili 2 prilikom čega vrijednost 0 označava odsutnost lezija, 1 označava da eritem nije jako izražen dok vrijednost 2 označava jako izražen eritem.

Indeks oralnog mukozitisa boduje intenzitet mukozitisa prema prisutnosti eritema, ulceracije, atrofije i edema koji mogu biti izraženi od 0 do 3, prilikom čega vrijednost 0 označava odsutnost promjena, dok vrijednost 3 označava jaki intenzitet promjene (11).

Nedavno objavljen rad koji je uspoređivao primjenu triju najčešće korištenih ljestvica za određivanje intenziteta oralnog mukozitisa (ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije, engl. World Health Organization; ljestvica Onkološke grupe za terapiju zračenjem, engl. Radiation Therapy Oncology Group; ljestvica zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje, engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) na 200 pacijenata s karcinomom usne šupljine i orofarinksa koji su podvrgnuti radioterapiji i kemoterapiji te su evaluirani dva puta tjedno pokazao je podudarnost svih triju ljestvica kod samo 57 % pacijenata (12). Zaključak je rada da odabir ljestvice nije toliko presudan ako se gleda samo prisutnost mukozitisa kao primarni ishod, no važan je u preciznom opisivanju kliničke putanje oralnog mukozitisa te učestalosti i utjecaja u njegovim najtežim oblicima.

## **2.2. Patogeneza oralnog mukozitisa**

Razvoj mukozitisa ovisi o nizu događaja koji slijede jedan nakon drugoga, a podijeljeni su u pet stadija sistematiziranih u Tablici 1. Ozljeda sluznice, nazvana i stadijem inicijacije mukozitisa, uzrokovana je radioterapijom ili kemoterapijom (10). Ta se faza pojavljuje nakon početka terapije. Sistematska radioterapija i kemoterapija uzrokuju oštećenje tkiva otpuštanjem reaktivnog kisika. Potom se oštećuje DNK jer slobodni radikali ireverzibilno ometaju njegovu replikaciju. Dolazi do poremećaja biokemijskih procesa u stanici, gubitka regulacije staničnog ciklusa i stanične smrti bazalnih i suprabazalnih epitelnih stanica. Aktivira se apoptotički proces koji je reguliran genom p53, a posljedica toga je da mrtve stanice otpuštaju molekularne obrasce povezane s oštećenjem (engl. damage-associated pattern molecules, DAMPs) (10). Molekularni obrasci povezani s oštećenjem jesu molekule unutar stanica koje su sastavni dio

urođenog imunološkog odgovora koji se oslobađa iz oštećenih ili umirućih stanica zbog traume ili infekcije patogenom.

Taj primarni odgovor na oštećenje karakteristika je druge faze razvoja mukozitisa. Jezgreni faktor –  $\kappa B$  (engl. nuclear factor- $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ ) glavni je medijator za transkripciju proupalnih citokina, koji induciraju oštećenje vezivnog tkiva i endotela te pospješuju smrt epitelnih bazalnih stanica, tj. samo pojačavaju upalni signal (10). Istovremeno se aktiviraju i drugi mehanizmi kojima se primarna šteta smanjuje mehanizmima povratne sprege. Otpuštanjem TNF- $\alpha$  aktivira se mitogenom aktivirana protein-kinaza (engl. mitogen-activated protein kinase, MAPK) (10). MAPK sudjeluje u usmjeravanju staničnih odgovora na raznoliku lepezu podražaja i u isto vrijeme suzdržava NF- $\kappa B$  od aktivnosti (10). Tijekom te faze pacijenti pokazuju malo simptoma i na sluznici se ne vide nikakve makroskopske ozljede (10).

Kliničke manifestacije oralnog mukozitisa zamjetne su u četvrtom stadiju upalnog procesa, a to je stadij ulceracije (Slika 3). Tijekom te faze narušen je integritet mukoze i submukoze te se pacijenti žale na bol i potrebna im je terapija (10). Lakši je prodor mikroorganizama kroz oštećenu sluznicu, oni invadiraju tkivo te uzrokuju upalni odgovor i stvaranje novih proupalnih citokina, pojačavanje ekspresije proapoptičkih medijatora i jače oštećenje tkiva (10).



Slika 3. Stadij ulceracije oralnog mukozitisa. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu s dopuštenjem doc. dr. sc. Božane Lončar Brzak

Mnogim studijama posljednjih godina zaključeno je da je mukozitis zapravo kulminacija mnogih kompleksnih bioloških interakcija koje se zbivaju u sluznici (13).

Pacijenti koji imaju neutropeniju mogu vrlo često razviti bakterijemiju koju uzrokuju stafilokoki i streptokoki, a koja pospješuje oralni mukozitis (14). Mukozitis je obično akutni problem koji se najčešće samorješava po završetku radioterapije ili kemoterapije (10). Nakon te faze počinje proces ozdravljenja.

Tablica 1. Pet stadija razvoja mukozitisa.

STADIJ 1	Stadij inicijacije, započinje otpuštanje reaktivnog kisika, oštećuje se DNK
STADIJ 2	Aktiviranje apoptotičkog procesa reguliranoga genom p53, otpuštanje staničnog faktora kB
STADIJ 3	Otpuštanje i amplifikacija tumorskog faktora nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukina
STADIJ 4	Stadij ulceracije i upalnih promjena, pacijenti osjete bol te im je potrebna terapija, otpuštaju se proupalni citokini
STADIJ 5	Stadij u kojem započinje zacjeljivanje, odnosno ozdravljenje

### 2.3. Prevencija i liječenje

Prevencija i liječenje oralnog mukozitisa predmet je aktivnog istraživanja u dentalnoj medicini. Prije započetog liječenja pacijentima se savjetuje da obave kontrolni pregled kako bi se saniralo sve što bi moglo uzrokovati poteškoće tijekom liječenja karcinoma te kako bi se dale detaljne upute o održavanju oralne higijene. Međunarodno udruženje za potporu oboljelima od

karcinoma (engl. Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) napisalo je smjernice za pacijente o tome kako voditi brigu o sebi prije, za vrijeme i nakon završetka zračenja glave i vrata te kako se brinuti o svojim ustima za vrijeme aktivne kemoterapije. Smjernice su dostupne na njihovoj stranici na više jezika, pa tako i na hrvatskome (15).

Održavanje oralne higijene važan je dio u prevenciji mukozitisa. Preporučuje se koristiti mekanu zubnu četkicu koja je nježnija prema oralnoj sluznici ili pak dodatno omekšati četkicu ispiranjem vrućom vodom. Savjetuje se izbjegavati vruću hranu i piće, kao i alkohol i pušenje, što je ključno u smanjivanju incidencije i težine pojave oralnog mukozitisa (16). Također se preporučuje ispiranje usne šupljine otopinom pripremljenom od jedne čajne žličice sode bikarbone, jedne čajne žličice soli i četiri čaše vode (15).

Svaki prekid liječenja osnovne bolesti uslijed razvoja mukozitisa ide na štetu samog pacijenta i smanjuje djelotvornost terapije, stoga je cilj informirati pacijente o toj nuspojavi koja je prolaznoga karaktera te im pomoći da je prevladaju.

Pacijentima koji su na radioterapiji ili kemoterapiji treba regulirati i prehranu kako bi mogli jesti, s obzirom na to da mukozitis uzrokuje bol, otežano gutanje i disgeuziju. Nužno je primjereno savjetovati pacijenta o prehrani kako ne bi došlo do malnutricije pacijenta, što bi samo produžilo zacjeljivanje i onemogućilo nastavak liječenja osnovne bolesti, u konkretnom slučaju karcinoma.

Aplikacija lokalnog anestetika i prehrana bazirana na mekšoj i tekućoj hrani s mnogo kalorija i proteina može biti od velikog značenja (16). Kontrola boli i oralne kandidijaze pomaže u poboljšanju i olakšavanju prehrane pacijenata. Međutim, kod izraženijih oblika mukozitisa uz sve navedene korake za prevenciju i olakšanje boli ponekad pacijent nije u mogućnosti primjereno se hraniti zbog prevelike boli, stoga je u težim slučajevima indicirana parenteralna prehrana.

Vodice za usta na bazi morfija korisne su u suzbijanju boli, a samim time smanjuju potrebu za davanjem morfija sistemski (16). U slučaju popratnih infekcija bitno je uzeti bris na gljivice i bakterije da se na vrijeme može krenuti s popratnom terapijom.

Grupa za proučavanje mukozitisa koja djeluje unutar Međunarodnog udruženja za potporu oboljelima od karcinoma povremeno revidira kliničke smjernice za liječenje mukozitisa

evaluirajući dostupne terapijske metode. Smjernice donesene 2019.g. za temeljnu oralnu njegu (Basic oral care – BOC) za vrijeme terapije, odnosno prevenciju oralnog mukozitisa jesu (17):

1. profesionalna oralna skrb koju pružaju doktori dentalne medicine, prije i za vrijeme liječenja karcinoma (17)

2. kombinirani protokoli za oralnu njegu – odnosi se na pacijente same ili njihove negovatelje, a smisao je u podizanju svijesti o dobroj oralnoj higijeni koju pacijenti ili negovatelji mogu provoditi sami i time smanjiti učestalost i težinu pojave oralnih komplikacija (17); obuhvaća višestruki pristup oralnoj higijeni te uključuje vrijeme, učestalost i upute o proizvodima koje pacijenti koriste u vlastitoj oralnoj higijeni

3. edukacija pacijenata – kako bi im pomogli razumjeti važnost oralne higijene i provođenja preporučenih postupaka tijekom terapije karcinoma (17)

4. ispiranje fiziološkom otopinom – korisno je za održavanje higijene i povećavanje osjećaja ugone pacijenta (17)

5. ispiranje natrijevim bikarbonatom – rezultati su pokazali da 5%-tni natrijev bikarbonat pomaže u bržem cijeljenju kod pacijenata koji imaju oralni mukozitis (18)

6. uporaba klorheksidina ne preporučuje se zbog prevencije oralnog mukozitisa pacijentima koji su u terapiji zračenja glave i vrata jer nije dokazana njegova učinkovitost.

Iz navedenog proizlazi da je veoma važan multidisciplinarni pristup doktora opće medicine, doktora dentalne medicine, profesionalnih negovatelja te samih pacijenata u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa.

### **2.3.1. Oralna njega**

Studije pokazuju da dobra oralna njega i briga mogu smanjiti učestalost mukozitisa. Kod pacijenata koji su na terapiji transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica i koji razviju oralni mukozitis tri puta češće dolazi do bakterijemije zbog produženog boravka u bolnici u usporedbi s pacijentima koji nemaju oralni mukozitis (19).

Dobrom oralnom higijenom smanjuje se rizik od razvoja bakterijemije i sepse oralnim i oportunističkim patogenima (20). To je vrlo bitno kod pacijenata koji su imunokompromitirani, a to su zapravo svi pacijenti na radioterapiji i kemoterapiji.

Preporučuje se korištenje mekane četkice za zube, zubnog konca i vodice za ispiranje usta. Pacijenti i njegovatelji trebaju biti educirani o važnosti oralne higijene i trebaju je adekvatno provoditi. Budući da pacijenti s ulceracijama teško podnose vodice za ispiranje s alkoholom, preporučuju se one bez alkohola (20).

### **2.3.2. Kontrola boli**

Kvaliteta života pacijenata na radioterapiji ili kemoterapiji glave i vrata smanjena je i za vrijeme liječenja i nakon liječenja. Bol je nepopustljiva, a hranjenje i pijenje otežano, što je okidač za malnutriciju i dehidraciju. Tako se stvara još kompleksnija situacija jer se prekidanjem trenutnog liječenja može povećati rizik od smrtnog ishoda (21).

Za ublažavanje bolova najčešće se prepisuju analgetici, a pacijentima koji su na transplantaciji matičnih stanica morfij (10). Vodice za ispiranje usta s 0,2%-tnim morfijem također se koriste za ublažavanje bolova (20).

Za smanjenje boli i osjećaja nelagode koriste se i lokalni anestetici, najčešće 2%-tni lidokain (20) u obliku gela ili vodice za ispiranje, za kontrolu upale otopina benzidamin-hidroklorida, a za zaštitu ogoljelih živčanih vlakana gel na bazi polivinil-pirolidona.

Oblažuća sredstva kao što je sukralfat (topikalni ili sistemski) ne preporučuju se za prevenciju i liječenje boli povezane s mukozitisom kod pacijenata s karcinomom glave i vrata ili na kemoterapiji zbog solidnih tumora (22). Ako se jave i oportunističke infekcije, od kojih je najčešća kandidijaza, najčešće se daju antimikotici poput mikonazola i nistatina.

Današnja kontrola boli slijedi smjernice Svjetske zdravstvene organizacije koje manje naglašavaju primjenu opioidnih analgetika (koji imaju ograničen učinak na neuropatsku bol) te daju važnost lijekovima koji imaju centralno djelovanje te strategijama upravljanja boli (23), kao što je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije za kontrolu boli.

Kontrola simptoma	Topikalna sredstva: anestetici, analgetici, neurološki aktivni lijekovi
Analgetici (prostaglandini, cox2)	Nesteroidni analgetici Kombinacija opioidnih sredstava srednje jačine Jaki opioidi
Lijekovi centralnog djelovanja	Antikonvulzivi Antidepresivi Triciklici, gabapentinoidi Anksiolitici
Dodatne tehnike	Akupunktura Terapija niskoenergetskim laserom Psihološke tehnike
Psihološka terapija	Kognitivna, bihevioralna terapija Tehnike distrakcija Tehnike relaksacije Terapija glazbom i dramom Savjetovanje

### 2.3.3. Protuupalna i antimikrobna sredstva

Upalni odgovor na liječenje karcinoma ima važnu ulogu u patogenezi oralnog mukozitisa, stoga su protuupalna sredstva veoma važna.

Benzidamin je nesteroidni protuupalni lijek koji inhibira proizvodnju proupalnih citokina, uključujući TNF-a i IL-1b (24). Također ima lokalno analgetsko i anestetičko djelovanje (24). Preporuka je ispiranje vodicama za usta na bazi benzidamina za prevenciju oralnog mukozitisa kod pacijenata koji su na terapiji zračenja glave i vrata umjerene doze (50 Gy) (24).

Smatra se da sekundarna kolonizacija oralnih ulceracija kod mukozitisa može pogoršati njihovu ozbiljnost. Stoga je testirano nekoliko antimikrobnih sredstava, no rezultati za njih nisu



zadovoljavajući. Smjernice ne preporučuju upotrebu tobramicina, polimiksina, amfotericina B te bacitracina, klotrimazola i gentamicina za prevenciju oralnog mukozitisa (24). Također se ne preporučuju ni vodice za usta s klorheksidinom (24).

#### **2.3.4. Laserska terapija**

Fotobiomodulacijski mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni, međutim utemeljeni su na svojim priznatim terapijskim učincima. Terapija niskoenergetskim laserom (fotobiomodulacija) korisna je kod oralnih, orofaringealnih, facijalnih, egzokrinih žlijezdi i komplikacija koje se javljaju na vratu kod pacijenata na terapiji karcinoma glave i vrata (25).

Određivanje individualnih doza i ostalih parametara preduvjet je za ispravno korištenje te tehnike (25). Nema poznatih nuspojava fotobiomodulacije kod pacijenata koji su zračeni u području glave i vrata.

MASCC/ISOO (engl. The Clinical Practice Guidelines of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology) preporučuje fotobiomodulaciju u prevenciji oralnog mukozitisa kod pacijenata koji su na visokim dozama kemoterapije, sa zračenjem ili bez njega (26).

Na temelju saznanja iz različitih istraživanja predložen je sljedeći protokol za liječenje oralnog mukozitisa i mukozitisa koji zahvaća orofarinks: valna duljina 633 do 685 ili 780 do 830 nm, snaga 10 do 150 mW i energije 2 do 3  $J/cm^2$  ne više od 6  $J/cm^2$  na površini tkiva (26). Primjenjuje se dva do tri puta tjedno, a emisija svjetlosti može biti kontinuirana ili pulsirajuća (manje od 100 Hz). Pulsirajuća svjetlost niske frekvencije bolja je za zacjeljivanje rana (26).

Terapija niskoenergetskim laserom pokazala je učinak u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa te se pokazala učinkovitom u nekoliko parametara, uključujući smanjenje upale i boli, reparaciju tkiva te zaštitu i regeneraciju živaca (26).

#### **2.3.5. Krioterapija**

Krioterapija znatno smanjuje jačinu oralnog mukozitisa, vrijeme tijekom kojeg je pacijent na parenteralnoj prehrani i hospitalizaciju (27).

Zaključeno je da je krioterapija korisna u dva slučaja, prvi je nakon primanja bolusa 5-fluorouracila baziranog tretmana za solidne tumore, a drugi nakon primanje visoke doze melfalana kod pacijenata koji su podvrgnuti autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (27).

Oralna krioterapija jednostavno je primjenjiv i financijski pristupačan tretman za kontroliranje oralnog mukozitisa (27).

### **2.3.6. Preparati na bazi meda**

Primjena meda kod oralnog mukozitisa koji je uzrokovan kemoterapijom ili radioterapijom ima pozitivan učinak na epitelizaciju i pospješuje ponovni rast stanica, čime se potiče brži oporavak od gubitka stanica. Iako mehanizam djelovanja meda još uvijek nije u potpunosti jasan, osmolalnost, sadržaj fenola, razina flavonoida, kiselost i oslobađanje vodikova peroksida smatraju se najvažnijim čimbenicima njegove aktivnosti (28). Med može potaknuti i proizvodnju slina, stoga je to još jedna korist njegove upotrebe. Također sadrži i antioksidanse te djeluje protuupalno u lezijama (28).

Iz svega navedenog može se zaključiti da med ubrzava reparaciju i zacjeljivanje kemoterapijom ili radioterapijom oštećenog tkiva, odnosno lezija kod oralnog mukozitisa.

### **2.3.7. Faktori rasta i citokini**

Intravenska primjena čimbenika rasta keratinocita 1 (engl. keratinocyte growth factor 1; KGF-1) preporučuje se za prevenciju oralnog mukozitisa kod pacijenata s hematološkim karcinomima koji idu na liječenje transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica te su podvrgnuti visokoj dozi kemoterapije i zračenju cijelog tijela (29).

Dokazano je da topikalna primjena čimbenika stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) nije učinkovita za prevenciju oralnog mukozitisa kod pacijenata koji idu na transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (29).

### **2.3.8. Uloga stomatologa u liječenju pacijenata zračenih u području glave i vrata**

Stomatolog ima važnu ulogu u multidisciplinarnom liječenju pacijenata s karcinomom glave i vrata. Briga za oralno zdravlje i pravovremena sanacija mogu sačuvati bolesnika od komplikacija koje se javljaju u osjetljivom periodu koji bolesnik prolazi za vrijeme terapije osnovne bolesti, odnosno karcinoma (30).

Međutim, u tom periodu fokus je obično na samoj bolesti, pa pacijenti ne pridaju dovoljno važnosti posjetima stomatologu, stoga dolazi do neželjenih nuspojava koje mogu veoma smanjiti kvalitetu života bolesnika. Važno je uspostaviti dobru interdisciplinarnu suradnju različitih specijalista kako bi svaki pacijent bio pravovremeno upućen na kompletnu stomatološku obradu kojom će se napraviti plan daljnje terapije, ovisno o potrebnim zahvatima.

Sve zube za koje nije dobra prognoza predlaže se ekstrahirati najkasnije dva-tri tjedna prije početka zračenja ili u prvih četiri do šest mjeseci nakon završetka zračenja (31). Ekstrakcije nakon tog razdoblja nose doživotni rizik od nastanka osteoradionekroze te zahtijevaju modifikacije prije i nakon invazivnih zahvata.

Potrebno je ukloniti supragingivne i subgingivne zubne naslage. Ako ima dovoljno vremena, preporučuje se sanirati sve kariozne zube i zagladiti oštre ili odstojeće rubove ispuna. Mobilne proteze koje iritiraju sluznicu treba podložiti ili korigirati.

Pacijentima je vrlo bitno dati detaljne upute o oralnoj higijeni, kao i redovite termine za pregled da se tijekom cijelog liječenja održavaju pod kontrolom. Na mrežnim stranicama MASCC-a moguće je skinuti letke na hrvatskom jeziku s uputama za njegu usne šupljine za pacijente koji idu na kemoterapiju i radioterapiju (15).

Iako neki autori preporučuju da pacijenti u periodu kada imaju mukozitis dolaze na kontrolu svakih tjedan do dva tjedna (32), u praksi Zavoda za oralnu medicinu dobro funkcionira kada pacijenti dođu na pregled jedan do dva puta za vrijeme ciklusa zračenja, radi reevaluacije stanja.

Mjere oralne higijene u tom su periodu iznimno važne jer sprječavaju razvoj sekundarnih infekcija. Savjetuje se četkati mekanom četkicom, a ako su bolovi prejak, prije četkanja premazati sluznicu lokalnim anestetikom. Ako pak ni tada nije moguće četkati, savjetuje se odstraniti naslage gazom namočenom u toplu vodu. Također pomaže korištenje zubnog konca i vodica za ispiranje usne šupljine.

Suhoća usta u tom periodu sanira se korištenjem otopine kuhinjske soli ili sode bikarbone, ili pak preparatima umjetne sline koje pripisuje stomatolog (33).

Nakon završetka zračenja i cijeljenja mukozitisa potreban je doživotan oprez i redoviti pregledi kod doktora dentalne medicine zbog kroničnih komplikacija u usnoj šupljini te rizika od nastanka drugoga primarnog karcinoma usne šupljine.

#### **2.4. Oralni mukozitis kao najčešća nuspojava kod liječenja karcinoma djece**

Jako mlada životna dob, baš kao i starija, također se navodi kao rizični čimbenik koji pogoduje nastanku mukozitisa (11). Kod djece je mukozitis mnogo češći i težeg oblika, pogotovo kod one koja boluju od leukemije (34).

Lezije nastaju jer kemoterapijska sredstva i/ili zračenje napadaju brzodijeleće stanice oralne sluznice. Kod djece su posebno izražene poteškoće u hranjenju i pijenju, oticanje te poteškoće u govoru zbog jako izražene boli uzrokovane ulceracijama u usnoj šupljini koje su posljedica mukozitisa. Kao i kod odraslih, mukozitis i kod djece ima izravan utjecaj na smanjenje kvalitete života te može ugroziti preživljenje.

Razvijeno je nekoliko poznatih ljestvica za određivanje stupnja mukozitisa za odrasle, međutim za djecu nema univerzalno prihvaćenih ljestvica (34).

Općenite smjernice za oralnu njegu kod mukozitisa primjenjive su i za djecu. Krioterapija se koristi kod starijih kooperativnih pedijatrijskih pacijenata koji od terapije primaju melfalan ili 5-fluorouracil (35). Kod djece koja su podvrgnuta autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica i za pedijatrijske pacijente koji su na terapiji zračenja glave i vrata treba se koristiti intraoralna fotobiomodulacijska terapija.

#### **2.5. Ekonomski utjecaj terapije karcinoma**

Oralni mukozitis znatno pridonosi ekonomskom teretu liječenja karcinoma zbog toga što često zahtijeva prepisivanje određenih lijekova, kliničke preglede, korištenje antibiotika u

profilaktičke svrhe, a kod težih slučajeva i produljenje hospitalizacije, parenteralno unošenje hrane te povećanu potrošnju lijekova za kontrolu boli (36).

## **2.6. Čimbenici koji pospješuju nastanak oralnog mukozitisa – povezani s pacijentima**

Mnogo je faktora povezanih s pacijentima koji povećavaju rizik nastanka oralnog mukozitisa. Neki od tih čimbenika jesu dob, spol, oralno zdravlje i oralna higijena, a povezani su s učestalošću, trajanjem i težinom mukozitisa tijekom terapije karcinoma (36):

1. Dob – djeca i stariji imaju povećan rizik od pojave mukozitisa u usporedbi s ljudima odrasle dobi. Kod djece to može biti povezano s većom proliferacijom stanica oralne mukoze i većom incidencijom malignih hematoloških bolesti (36). Utjecaj godina još uvijek nije potpuno razjašnjen, no smatra se da smanjenje renalne funkcije u starijoj populaciji povećava toksičnost antineoplastičnih lijekova i mijenja njihovu farmakodinamiku (36).

2. Spol – žene imaju veći rizik za razvoj mukozitisa težeg stadija i oblika. Nekoliko studija pokazalo je da među pacijentima koji su na terapiji fluorouracilom od mukozitisa obolijeva veći broj žena nego muškaraca (36).

3. Oralno zdravlje i oralna higijena – nedovoljna higijena i nesanirana usna šupljina dovode do češćeg razvoja oralnog mukozitisa. Kod pacijenata koji boluju od raka, s prethodnim kroničnim parodontnim bolestima, za vrijeme terapije mnogo je češći oralni mukozitis nego kod pacijenata sa zdravom usnom šupljinom.

4. Lučenje sline – ako je ono reducirano, također je predisponirajući faktor za razvoj mukozitisa. Slina ispire sluznicu i bogata je proteinima koji štite oralnu sluznicu, a narušavanjem tih funkcija lakše dolazi do mukozitisa.

5. Genetski faktori – pacijenti s visokom ekspresijom citokina imaju veći rizik za razvoj mukozitisa (36).

6. Indeks tjelesne mase – ako je nizak (za žene je to manje od 19, a za muškarce manje od 20), povećava se rizik od mukozitisa (36). Slab nutritivni status utječe na mukoznu regeneraciju i

smanjuje se mogućnost stanične obnove. Također, neki podatci pokazuju da i povišen indeks tjelesne mase također pogoduje nastanku teškog oblika mukozitisa (37).

7. Smanjena bubrežna funkcija – smanjuje se izlučivanje toksina koji se nalaze u kemoterapiji i samim time dulja izloženost toksinima povećava rizik od nastanka mukozitisa.

8. Pušenje – također se ubraja u faktore koji povećavaju rizik od mukozitisa zbog toga što izravno utječe na sposobnost zacjeljivanja oralnog tkiva, stoga je rizik za pušače mnogo veći nego za nepušače (36).

9. Prethodno liječenje karcinoma – prijašnja antineoplastična terapija čini oralnu i gastrointestinalnu sluznicu ranjivom i vrlo se lako oštećuju stanice.

Na temelju prethodnih čimbenika moguće je pretpostaviti kod kojih je pacijenata veći rizik od nastanka oralnog mukozitisa te ih uključiti u češće kliničke kontrole.

## **2.7. Čimbenici koji pospješuju nastanak oralnog mukozitisa–povezani s terapijom**

Mnogo je faktora povezanih s tretmanom, odnosno terapijom koji povećavaju rizik od mukozitisa. Neki su od njih režim terapije, raspored, doze, istodobna primjena kemoterapije i zračenja (36):

1. Kemoterapijska sredstva – 5-fluorouracil, metotreksat i etoposid uzrokuju veću pojavnost oralnog mukozitisa jer su mukotoksični. Etoposid i metotreksat imaju direktan mukotoksični potencijal te se izlučuju u slini, što bi moglo objasniti njihovu izraženu oralnu mukotoksičnost (36).

2. Doza kemoterapije – veće doze povezane su s većim rizikom i ozbiljnosti oralnog mukozitisa.

3. Zračenje – primijenjeno direktno na glavu i vrat, toraks, abdomen i analno-rektalnu regiju uzrokuje veći rizik od pojave mukozitisa. Terapija zračenjem također može uzrokovati i oralni i gastrointestinalni mukozitis. Rizik i jačina mukozitisa ovise o frakcijama zračenja i ako se radi o kombiniranoj terapiji zračenja i kemoterapije, također je povećan rizik (36).

4. Frakcije zračenja, izmijenjene sheme frakcioniranja, hiperfrakcioniranje i ubrzanje – dovode do povećanog rizika od nastanka oralnog mukozitisa.
5. Kombinirana terapija – upotreba kemoterapije zajedno s radioterapijom povezuje se s povećanim rizikom od nastanka mukozitisa, kao i težeg oblika bolesti (36).





Mukozitis je bolna, ulcerozna upala koja nastaje uslijed citotoksičnog učinka kemoterapije i radioterapije na epitelne stanice sluznice te zahvaća sluznicu gastrointestinalnog sustava, kojem pripada i sluznica usta i ždrijela. Oralni mukozitis javlja se kod gotovo 90 % pacijenata koji boluju od karcinoma glave i vrata te su podvrgnuti liječenju kemoterapijom i radioterapijom, u 20 do 40 % pacijenata na kemoterapiji te 60 do 85 % bolesnika koji idu na transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (10). Bolovi uslijed oštećene oralne sluznice narušavaju kvalitetu života i otežavaju unos hrane i pića. Za određivanje intenziteta mukozitisa primjenjuju se različite ljestvice koje se fokusiraju na određene parametre. Svaka od njih ima svoje prednosti i ograničenja u primjeni. Opće ljestvice su jednostavnije i brže za primjenu i imaju samo četiri ili pet stupnjeva, no nisu toliko precizne što se tiče određivanja opsega lezije na sluznici te su podložne subjektivnoj procjeni kliničara, a stupanj mukozitisa ponekad ne korelira sa subjektivnim simptomima. Ljestvice koje uključuju više varijabli su preciznije, ali i složenije za primjenu te njihovo korištenje zahtijeva više vremena i iskustvo kliničara. Ovaj tip ljestvica prikladniji je za randomizirana klinička istraživanja. Koju god ljestvicu odlučili koristiti za procjenu intenziteta mukozitisa, nužno je da ju provodi iskusan kliničar ili više kliničara koji su međusobno kalibrirani kako bi rezultati bili što pouzdaniji (8).

Na intenzitet javljanja mukozitisa mogu utjecati čimbenici povezani s pacijentom te čimbenici povezani s načinom liječenja. Kao čimbenici povezani s pacijentom navode se: dob, spol, oralno zdravlje, oralna higijena, lučenje sline, pušenje, bubrežna funkcija, genetski čimbenici, indeks tjelesne mase te prethodno liječenje karcinoma (36, 37). Čimbenici povezani s terapijom koji utječu na intenzitet mukozitisa su vrsta kemoterapeutika, doza kemoterapeutika, modalitet zračenja te kombinacija zračenja i kemoterapije (36).

Prevenција i liječenje oralnog mukozitisa još uvijek je predmet aktivnog istraživanja u dentalnoj medicini. Pojava oralnog mukozitisa može dovesti do prekida antitumorske terapije, što joj izravno smanjuje djelotvornost. Također, zbog postupaka za prevenciju i liječenje posljedica oralnog mukozitisa rastu troškovi liječenja karcinoma.

Nužno je educirati pacijente i njihove njegovatelje kako bi razumjeli važnost održavanja odgovarajuće oralne higijene za očuvanje oralnog zdravlja i kvalitete života. Također im treba pružiti profesionalnu oralnu brigu prije, za vrijeme te nakon završetka liječenja karcinoma (17).

Doktor dentalne medicine važan je član multidisciplinarnog tima koji liječi pacijente s mukozitisom. Pravovremena informacija o mogućem nastanku te komplikacije i načinima

liječenja spriječit će neželjeni prekid terapije. Informativni letci za očuvanje zdravlja usne šupljine pacijenata koji idu na zračenje u području glave i vrata ili dobivaju kemoterapiju dostupni su na hrvatskom jeziku na stranicama MASCC-a (15).

Osim mukozitisa, kao posljedica zračenja u području glave i vrata moguće su i druge rane i kasne komplikacije u usnoj šupljini koje treba imati na umu prilikom stomatoloških zahvata.

Redovite kontrole te briga za oralno zdravlje i pravovremena sanacija sačuvat će zdravlje tvrdih i mekih struktura usne šupljine.



Oralni mukozitis česta je komplikacija koja se razvija kod pacijenata koji su zračeni u području glave i vrata te dobivaju kemoterapiju. Niz je čimbenika koji utječu na nastanak ili pogoršanje simptoma mukozitisa. Cilj objavljenih smjernica iz literature jest poboljšati skrb za pacijente s oralnim mukozitisom preporukama za poboljšanje njege usne šupljine i ublažavanjem simptoma te izbjeći prekid terapije osnovne bolesti uslijed nastanka mukozitisa kako ne bi došlo do smanjenja terapijskog učinka. U literaturi se navode brojne terapijske mogućnosti za prevenciju ili liječenje mukozitisa čija dostupnost ovisi o zdravstvenom sustavu, financijama, zakonskim regulativama i sl., a nekima od njih nije potvrđena učinkovitost na većem broju pacijenata. Pravovremenim stomatološkim tretmanima te edukacijom pacijenata o brizi za oralno zdravlje i oralnoj higijeni pacijentima se može uvelike olakšati njihovo stanje i smanjiti incidencija nastanka komplikacija uzrokovanih liječenjem primarne bolesti, odnosno karcinoma.



1. Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW, Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation- induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 58(8): 1732-1739.
2. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncology.* 2006; 7:175-183.
3. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complication of radiotherapy in the head and neck. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2006;72(5):704-708.
4. Levi LE, Lalla RV. Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018 Jan;62(1):121-130.
5. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012 Nov-Dec;62(6):400-422.
6. Santos-Silva AR, Rosa GB, Eduardo CP, Dias RB, Brandao TB. Increased risk for radiation-related caries in cancer patients using topical honey for the prevention of oral mucositis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Nov;40(11):1335-1336.
7. Nishtha G, Manoj P, Sheh R et al. Radiation- induced dental caries, prevention, and treatment. A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015 Jul-Dec; 6(2):160-166.
8. Mravak Stipetić M, Lončar Brzak B. Ljestvica za procjenu oralnog mukozitisa. *Medix.* 2014; XX. broj:109-110.
9. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jan 22;55(2):25.
10. Pulito C, Cristaudo A, Porta C, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Oct 7;39(1):210.
11. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol.* 2017 May 22; 7:89.
12. Villa A, Vollemans M, De Moraes A, Sonis S. Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation

therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Randomized Controlled Trial. Support Care Cancer*. 2021 Oct;29(10):6061-6068.

13. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*.2004;100(9 Suppl):1995-2025.

14. Mougeot JC, Stevens CB, Morton DS, Brennan MT, Mougeot FB. Oral Microbiome and Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;53: lgz002.

15. Multinational Association of Supportive Care in Cancer [Internet]. Canada [cited 2022 June 09]. Available from: <https://www.mascc.org/oral-care-education>

16. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Sep;273(9):2285-2293.

17. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3949-3967.

18. Cabrera-Jaime S, Martínez C, Ferro-García T, Giner-Boya P, IcartIsern T, Estrada-Masllorens JM, et al (2018). Efficacy of *Plantago major*, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: a feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. *Eur J Oncol Nurs* 32:40–47.

19. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82(11):2275–2281.

20. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan;52(1):61-77, viii.

21. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on

patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2007 Apr;15(4):427-440.

22. Elad S, Fong Cheng KK, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct 1;126(19):4423-4431.

23. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017 Dec;6(12):2918-2931.

24. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014 Apr;58(2):341-349.

25. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2781-2792.

26. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2793-805.

27. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020 May;28(5):2449-2456.

28. Yang C, Gong G, Jin E, Han X, Zhuo Y, Yang S, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019 Jan; 89:80-87.

29. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice



- guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct 1;126(19):4423-4431.
30. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(8):653-660.
31. Tumbas V. Stomatološka skrb pacijenata zračenih u području glave i vrata: diplomski rad. Zagreb: Violeta Tumbas;2008.
32. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Cancer and oral care of the patient. In: *Dental management of the medically compromised patient*. 7th edition. St Louis: Mosby Elsevier; 2008.p. 433-461.
33. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20(1):11-15.
34. Nemes J, Jenei Á, Márton I. A gyermekkori malignus kórképek kemoterápiájának leggyakoribb mellékhatása, az oralis mucositis. Irodalmi áttekintés [Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. *Orv Hetil*. 2018 Apr;159(13):495-502.
35. Patel P, Robinson PD, Baggott C, Gibson P, Ljungman G, Massey N, et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *Eur J Cancer*. 2021 Sep; 154:92-101.
36. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb;20(1):3-10.
37. Pei-Jing L, Kai-Xin L, Ting J, Hua-Ming L, Jia-Ben F, Shuang-Yan Y. Predictive Model and Precaution for Oral Mucositis During Chemo-Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Front Oncol*. 2020; 10:596822.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Lucija Kostešić rođena je 24. lipnja 1996. godine u Puli. Završila je Osnovnu školu Kaštanjer i Opću gimnaziju u Puli. Maturira 2015. godine, te iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu s odličnim srednjoškolskim uspjehom. Tijekom studiranja volontira u ordinacijama dentalne medicine, te sudjeluje na simpozijima, kongresima i radionicama.