

KANSER KEMOTERAPÖTİKLERİ VE AĞIZ MUKOZASI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Ergun YÜCEL*

Ertan DELİBAŞI*

Mustafa TÜRKER**

GİRİŞ

Kemoterapötikler olarak da adlandırılan Antineoplastik ajanlar günümüzde kanser uzmanı hekimler gözetiminde kullanılmakta olan preparatlardır. Diş hekimleri bu grup ilaçları hastalarına vermemelerine rağmen çoğu kez konunun uzmanı hekimler tarafından ilaçların ağız ve çevre dokularında gözlenen yan etkileri nedeniyle bilgilerine başvurulabilmektedir, bundan dolayı meslektaşlarımızın adı geçen bu ajanların etkileri, kullanım şekilleri ve yan etkileri hakkında olduğu kadar kanser kemoterapisi ve tedavinin Dişhekimliği ile ilişkisi konusunda da bilgi sahibi olmasının gerekli ve yararlı olacağı kanısındayız.

Antineoplastik preparatlar geçmiş dönemlerde neoplazik oluşumların; cerrahi yol, radyoterapi veya bu iki tedavinin kombinasyonu ile kontrol edilemediği durumlarda kullanılmaktaydı, günümüzde ise başlıca olarak: **1** — Malign hastalıklarda primer tedavi yöntemi olarak, **2** — Diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak, **3** — Cerrahi ya da radyoterapi öncesinde tümör boyutlarının küçültülmesini amaçlayarak giderek artan bir sıklıkta kullanılmaktadır (**1**).

Kanser kemoterapisi, hücre yaşam siklusu üzerine etki temeline dayanan bir ilaç tedavisidir, bu nedenle hücre yaşam siklusundan burada kısaca bahsetmek yararlı olacaktır. Tüm normal ve anormal hücreler **5** gelişme dönemi ya da fazı yoluyla gelişimlerini gerçekleştirirler. Bu gelişim dönemleri kısaca G₀,

(*) Gazi Üniv. Dişhek. Fak. Ağız - Diş - Çene Hast. ve Cerr. Anabilim
Dalı Araş. Gör.

(**) Gazi Üniversitesi Dişhek. Fak. öğretim Üyesi.

G₁, S, G₂ ve M fazları olarak gösterilmekte, herbir dönemde de o faza özgün metabolik aktiviteler oluşmaktadır (2). G₀ döneminde, proliferasyon veya bölünme ile ilgili olan işlevlerin dışında tüm hücrel aktiviteler görülmektedir, bu dönemdeki hücreler «Dinlenme Safhasındaki Hücreler» olarak da gösterilmektedir, bazı tümörlerde hücrelerin büyük çoğunluğu G₀ düzeyinde bulunabilmektedir. G₀ dönemini izleyen G₁ fazında protein ve RNA sentezi gerçekleşmekte, 3. dönem ya da S fazı süresince DNA sentezlenmektedir. DNA sentezi tamamlandığında hücre G₂ fazına geçmekte, bu fazda da daha büyük oranlarda RNA ve protein sentezlenmektedir. Son dönem olan M fazında ise Mitoz veya hücre bölünmesi oluşmaktadır.

Hücre yaşam siklusunun tamamlanabilmesi için geçen süre, aynı zamanda «Generasyon zamanı veya süresi» olarak da adlandırılmaktadır.

Tüm kanser kemoterapilerinde temel nokta, normal hücreleri mümkün olduğunca koruyarak kanser hücrelerini tahrip etmektir. Antineoplastik ajanlar en yoğun olarak hücre siklusunun proliferasyon dönemlerinde, bir ölçüde de G₀ fazındaki hücreler üzerinde etkili olmaktadır (3,4).

Günümüzde uygulanan kemoterapi metotlarında farmakolojik olarak 5 ana grupta toplanabilecek etkin preparatlar kullanılmaktadır. Bunlar; 1 — Alkilleyici Ajanlar 2 — Antimetabolitler 3—Antibiyotikler 4— Bitkisel Alkaloidler 5 —. Diğer Çeşitli Bileşiklerdir (5, 6). Bu preparatların etkilerine göz atacak olursak; alkilleyici ajanlar DNA formasyonunu önleyici etkiye sahiptirler, bu ilaçlardaki alkil kökü hücre siklusunun tüm dönemlerinde DNA ile reaksiyona girerek bu yolla hücreleri tahrip etmekte, bölünme ve çoğalmayı önlemektedir. Bu gruptan kullanılan ilk preparat Nitrogen Mustard (Mechlorethamine hydrochloride) dir, yine bu gruptan Cyclophosphamide (Cytosan) oral yolla da kullanılabilirdiğinden dolayı bugüne kadar oldukça sık kullanım alan bulmuştur. Antimetabolitler hücre siklusunun yalnızca S dönemi üzerine etkilidirler, bu gruptan en çok bilinen ilaçlar 5-Fluorouracil (5-FU) ve 6-Mercaptopurir (6 MP) dir. Antibiyotikler DNA ve RNA formasyonunu inhibe ederler, bu gruptan Actinomycin D (Dactinomycin), üzerinde oldukça geniş çaplı araştırmalar yapılmış bir preparattır, Daunomycin (Daunorubicin) ve Mithramycin (Mithracin) üzerindeki klinik araştırmalar ise halen sürdürülmektedir (10). Bitki-

sel alkaloidler hücre bölünmesini M fazının Metafaz döneminde durdururlar, bu gruba örnek olarak Vincristine sülfat, Vinblastin sülfat gösterilebilir. Diğer bileşiklere örnek olarak da, Sentetik Organik Preparatlar ve Hormonlar verilebilir. Sentetik organik bileşiklerden Procarbazine hydrochloride (Matulane) DNA'yı, ionize radyasyonun etkisine benzer şekilde inhibe eder. Hormon grubundan kullanılan Adrenal kortikosteroidler ise hücre siklusunu d fazında durdurmaktadırlar.

Tüm bu yukarda söz edilen ilaçlar genellikle kombine şekilde kullanılmaktadır, böylece malign hücrelerin yok edilmesi hızlanmakta, toksik yan etkilerde azalmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar genellikle belirli aralıklarla da uygulanmaktadırlar. Bu da normal hücrelerin yenilenmesine olanak tanıyıcı bir etken olmaktadır. Kemoterapötik preparatların tümü oral komnliVac. yonlara yol açmamaktadır, tabloda da görüldüğü gibi en çok stomatotoksik etkiye sahip olanlar Antimetabolitler, Bitkisel alkaloidler, Antibiyotikler ve bazı sentetik organik ilaçlardır.

Organizmada bulunan normal dokuların birçoğu yüksek proliferasyon yeteneğine sahiptirler, öyle ki bazılarında bu yetenek malign hücrelerle rekabet edebilir ve hatta bunlardan daha da üst düzeylerde bulunabilirler. Kemoterapötik ilaçların çok sayıdaki toksik etkilerinin büyük yükünü kemik iliği, saç follikülleri, gastro-intestinal kanal epiteli gibi bu tip normal yapılar taşımaktadır (7). Ağız mukozası özelliği, işlevi nedeniyle sürekli olarak yıpranmakta ve belirli bir düzen içinde de yenilenmektedir. Oral mukoza hücrelerinin normal siklusu 7 gün sürmekte ve bu ritm gelişim dönemi boyunca bu şekilde sürmektedir, bu nedenlerle ağız mukozası hücreleri kanser kemoterapötiklerinden sürekli şekilde etkilenebilme şansına sahiptir (8). Kemoterapinin ağızdaki etkileri genellikle ilacın son uygulamasını izleyen 7. ve 14. günler arasında görülmektedir. Kemoterapinin ağız mukozası üzerindeki etkilerini direkt ve indirekt olarak iki bölüme ayırabiliriz. Direkt etkilerinden en önemlisi; ilacın toksisitesine bağlı olarak hücre çoğalması ve yenilenmesindeki bozulmadır, bu histolojik olarak tedaviden ortalama 7 gün sonra izlenebilmektedir. Ağız mukozası atrofiye uğramakta, incelmekte, ileri dönemde yüzey kaybı gerçekleşmektedir. Hücre yıkımı sonuçta Mukozit veya Stomatit olarak adlandırılan inflammatuar bir reaksiyonun başlatılmasına neden olmaktadır." Mukozit yada stomatit granüler, inflammatuar bir reaksiyon olarak başlamakta, daha sonra yavaş bir değişim süreci iz-

KANSER KEMOTERAPİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Alkilleyici Ajanlar

Busulfan (Myleran)
Chlorambucil (Leukeran)
Cyclophosphamide (Cytosan)
(Endoxan)
Methlorethamine hydrochloride
(Nitrogen mustard)
Melphalan (Alkeran)
Triethylenethiophosphoramide
(Thiotepa)

Antimetabolitler

Baker's antifol*
Cycloctidine (Cyclo-C)*
Cytosine arabinoside (Ara-C)*
(Cytosar)
5-Fluorouracil (5-FU)*
6-Mercaptopurine (6 MP)*
(Purinethol)
Methotrexate (Amethopterin)*
6-Thioguanine (6 TG)*

Antibiyotikler

Actinomycin D (Dactinomycin)*
Adriamycin (Doxorubicin)*
Bleomycin sülfat (Blenoxane)*
Daunomycin (Daunorubicin)*
Mithramycin (Mithracin)*
Mitomycin C (Mutamycin)*

Steroidler

Glukokortikoidler :
Prednisone
Östrojenler :
Diethylstilbestrol
Chlorotrianisene (TACE)
Androjenler :
Testosterone
Fluoxymesterone (Halotestin)
Progesteronlar :
Medroxyprogesterone acetate
(Provera)
Hydroxyprogesterone (Delalutin)

Nitrosourea Grubu

BCNU (Carmustine)
CCNU (Lomustine)
Methyl CCNU (Semustine)
Streptonigrin

Enzimler

L-Asparaginase (Elspar)

Bitkisel Alkaloidler

Vinblastin sülfat (Velban)*
Vincristine sülfat (Oncovin)*

Diğer Bileşikler

DTIC (Dacarbazine)
Hydroxyurea (Hydrea)*
Procabazine hydrochloride
(Matulane)*

(*) Stomatotoksik olan preparatlar.

leyerek nodüler, beyaz renkli keratotik bir görünüm kazanmaktadır, bu reaksiyon radyasyon etkisine bağlı olarak görülen lezyonlara çok benzer olup, büyük sıklıkla Alküyeyici ajanlara bağlı olarak gelişmekte ve hastaların % 20'sinde ortaya çıkabilmektedir (9). Tedavide kullanılan birçok preparatın ortak ve sık görülen bir yan etkisinde ülserasyondur. Karakteristik ağız lezyonu olarak geniş, diffüz, eritematöz sınırlara sahip krater görümlü ülserasyonlar izlenebilmektedir. Özellikle 5 - FU ve Methotrexate uygulamaları sırasında ülseratif lezyonların ortaya çıkması, ilacın toksisitesinin bir belirtisi olarak göz önüne alınmalı ve ilacın dozunun azaltılması yada tamamen terk edilmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmelidir (11). Kemoterapötiklerin ağız epiteli hücrelerine olan indirekt etkileri, preparatların myelosüppresif etkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu etki nötropeni, lenfositopeni ve trombositopeni ile karakterize genel bir immünosüpresyona neden olmakta buda özellikle ağız bölgesini enfeksiyon ve kanamaya meyilli hassas bir konuma getirmektedir. Enfeksiyona meyilli olma durumu kemoterapi alanlarda sonuçta ve yüksek sıklıkta olarak gram (—) bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkması gibi bir komplikasyonda beraberinde getirmektedir. Bu tip enfeksiyonlarda etken mikroorganizmalar olarak başlıca; Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus ve Escherichia coli türlerini sayabiliriz. Pseudomonas dışında gram (m) bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu ağız lezyonları esas itibariyle renk, karakter ve prognoz açısından benzer özellikler taşırlar. Bu lezyonlar tipik olarak bej renkli, kabarıklık şeklinde, parlak nonpurulent, bulaşıcı, ağrılı, tabanları kırmızı renkte yüzeysel erozyon veya ülserasyon formunda lezyonlardır. Pseudomonas enfeksiyonlarına bağlı lezyonlar ise tipik olarak kuru, kabarıklık şeklinde, nonpurulent, genellikle ağrısız ve çevredeki mukozadan keskin sınırla ayrılmış durumdadırlar (11). Etken mikroorganizmaların ikinci bir grubunda Funguslar oluşturmaktadır. Hastalarda görülen en yaygın fungal enfeksiyon Candidiasis veya Moniliasisdir, etken mikroorganizma olarak candida albicans birinci sırada olup, bunun yanısıra candida tropicalis, candida parapsilosis, candida guilliermondii gibi türlerde görülebilmektedir. Kemoterapi alanlarda bunların yanısıra viral enfeksiyonlarda gelebilmektedir.

Bu çalışmamızda günümüzde kanser kemoterapisinde kullanılan başlıca preparatları özetle tanıtmaya ve bunların ağız

mukozası üzerindeki toksik yan etkilerini kısaca açıklamayı amaçladık. Bilindiği gibi kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkileri yalnızca mukoza üzerinde ortaya çıkmamakta, diğer ağız ve çevre bölümlerimde ilgilendirebilmektedir. Kemoterapi konusu oldukça güncel bir yöntem olup, tedavi ve kullanılan preparatlar üzerindeki çalışmalar günümüzde yoğun olarak sürmektedir. Konunun diğer önemli bir yanı da Dişhekimliği ile olan ilişkilerinin yeterince ve tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasıdır. Amacımız izleyecek çalışmalarımızda kemoterapi ve tedavinin, sonucunda gözlenen diğer değişimleri, yan etkilerini ve hepsinden önemlisi mesleğimiz açısından kemoterapi gören hastalarda uygulanacak koruyucu ve tedavi edici Dişhekimliği uygulamalarını daha değişik boyutlarda açıklamak ve aktarmaya çalışmak olacaktır.

Ö Z E T

Kemoterapötikler olarak adlandırılan antineoplastik ajanlar günümüzde kanser uzmanı hekimler gözetiminde kullanılan preparatlardır ve Kanser kemoterapisinde kullanılan bu ilaçların birçoğunun ağız mukozası üzerinde gözlenen bir takım yan etkileri mevcuttur. Dişhekimleri hernekadar bu ilaçları hastalarına vermemelerine rağmen, ağız ve çevresinde görülen yan etkileri ve ortaya çıkan bu istenmeyen etkilerin tedavileri nedeniyle bilgilerine başvurulabilmektedir. Bundan dolayı meslektaşlarımızın kanser kemoterapötikleri, yan. etkileri ve diğer ilgili konularda bilgi sahibi olmaları yararlıdır. Bu yazımızda antineoplastik ajanların tanıtılmalarını, kullanımların etki mekanizmalarını ve ağız mukozası üzerindeki direkt ve indirekt etkilerini kısaca incelemeye çalıştık.

S U M M A R Y

«The Effects of Gancer Chemotherapeutics on Oral Mucosa»

Antineoplastic agents, sometimes referred to as «chemotherapeutics», are medications that are presently used almost exclusively by physicians. Many of these drugs used in chemotherapy exhibit side effects on the oral mucosa. Although dentists do not prescribe these drugs, they are frequently asked to evaluate and treat the oral sequelae that may be induced by their use. Therefore, it is important that the dentist be familiar with these agents

as well as comprehend the implications of cancer chemotherapy as it relates to the oral conditions. This paper will provide the information necessary for the latter to be accomplished. Included will be discussion of the uses of antineoplastic agents, their mechanism of action, the direct and indirect effects of these drugs of the oral mucosa.

KAYNAKLAR

1. HOLROYD, S.V.: **Clinical Pharmacology in Dental Practice. The C.V. Mosby Comp., 1978. pp. 173.**
2. PILAPIL, F., STÜDVA, K.: **Cancer Chemotherapy. Cancer Nursing, 1978. pp. 154.**
3. FERRARO, E.: **implications of Antineoplastic Therapy. Dental Survey., 1978. pp. 28 - 33.**
4. DREIZEN, S., BODEY, G., RODRIQUEZ, V. : **Oral Complications of Cancer Chemotherapy. Postgrad. Med., August 1975, pp. 7b.**
5. PILAPIL, F., STÜDVA, K.: **Cancer Chemotherapy, Cancer Nursing. 1978. pp. 157.**
6. DREIZEN, S., BODEY, G., RODRIQUEZ, V. : **Oral Complications of Cancer Chemotherapy., Postgrad. Med., August 1975. pp. 76.**
7. CLINE, M., HASKELL, C. : **Cancer Chemotherapy. Saunders Comp., 1975.**
8. HAM, W.A.: **Histology. Lippincott comp. 1969.**
9. FERRARO, E.: **implications of antineoplastic Therap. Dental Survey. Feb. 78, pp. 32.**
10. FREI, E.: **Clinical use of Actinomycin. Cancer Chemotherapy Reports. 58 (January 1974), 50.**
11. DREIZEN, S., BODEY, G., RODRIQUEZ, V.: **Oral Complications of Cancer Chemotherapy Postgrad. med. August 1975, pp. 80.**