

KANSER HASTALARINDA KULLANILAN KEMOTERAPOTİK İLAÇLARIN ORAL MUKOZA VE LABİYAL MİNÖR TÜKRÜK BEZLERİ (LMT) ÜZERİNE OLAN UZUN SÜRELİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI*

Serhat Yalçın*, Ergun Uçmaklı**, Mustafa Yaylacı***, Necdet Üskent***

Yayın kuruluna teslim tarihi: 6. 1. 1993

ÖZET

Kemoterapotik ilaçlar çeşitli tümörlerde tedavi edici amaçla veya hastayı radyoterapiye ya da cerrahi girişime hazırlamak amacı ile kullanılırlar. Bu ilaçların kullanımı ile oral mukoza ve labial minör tükürük bezlerinde (LMT) direk veya indirek etki ile % 40-80 oranında değişikliklere neden olabilirler. Bu araştırma daha önce oral mukoza ve labial minör tükürük bezi (LMT) üzerine uzun süreli etkileri hiç araştırılmamış olan Cisplatin ve 5-Florourasil gibi kemoterapotiklerin etkilerini saptamak için, çeşitli kanser tiplerinden dolayı ortalama 3 ay önce tedavi edilmiş 13 kanser hastası üzerinde yapıldı. Hastalardan sağlanan doku örneklerinde oral mukozada çeşitli oranlarda parakeratoz, akantoz, displazi, atipi, mononükleer infiltrasyonu, fibrozis ve atrofi gözlenirken LMT'de de mononükleer infiltrasyon, atrofi, sekresyon da azalma, intersitisiyel fibrozis saptandı. Çalışmanın sonucunda, kemoterapotik ilaçlarla tedavi edilen kanser hastalarının oral mukoza ve LMT bezlerinde tedaviden 3 ay geçmiş olmasına rağmen, halâ bu ilaçların etkilerinin sürdüğü tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Kanser kemoterapisi, oral mukoza, labial minör tükürük bezi.

GİRİŞ

Kemoterapotik ilaçlar, çeşitli tümörlerde tedavi edici veya hastayı radyoterapiye ya da cerrahi girişime hazırlamak amacı ile kullanılırlar. Bu sırada malign hücreler üzerinde direk ya da indirek etkiyle sitotoksitaya neden olurlar. Aynı zamanda organizmada proliferen olan hücrelere de (kemik iliği stem hücreleri, oral ve intestinal mukoza hücreleri gibi) toksik etkileri olmaktadır.

LONG TERM ASSESSMENT OF CANCER CHEMOTHERAPEUTICS ON ORAL MUCOSA AND MINOR LABIA SALIVARY GLANDS

ABSTRACT

Chemotherapy has been indicated for the cure of various tumors or prior to radiotherapy and surgery. These therapeutics may lead to directly or indirectly changes on oral mucosa and minor salivary glands at a rate of % 40-80. This study is carried out on chemotherapeutic drugs such as Cysplatin and 5-Florourasil which has not been investigated in regards with their effects on oral mucosa and labial minor salivary glands on patients who received cancer chemotherapitics for a period of 3 mounths. In the tissue samples of these patients various rates of parakeratosis, fibrosis and atrophy has been observed. In their oral mucosa whereas, labial minor salivary glands samples showed mononuclear infiltration, atrophy, decreased secretion and interticiel fibrosis. It is concluded that despite three mounths after the termination of chemotherapy, oral mucosa and labial minor salivary gland samples of these patients have still been displayed the effects of medication.

Key words: Cancer Chemotherapeutic, oral mucosa, labial minor salivary gland.

Kemoterapotik ilaçlar % 40-80 oranında oral komplikasyonlara yol açarlar (1,3,21). Bu komplikasyonlar ilaçların direk ya da indirek etkilerine bağlı olarak gelişir. Direk etki ile bazal epitel hücrelerinin yenilenmesinin engellenmesi, indirek etki ile de miyelosupresyon sonucu immünosüpresyona bağlı olarak ağızda mukositis, atrofi, ülserasyon, ağız enfeksiyonları, dişeti kanamaları gibi patolojilere neden olmaktadır (1,6,14,15,19,20).

* 10. Ulusal Patoloji Kongresinde Sunulmuştur. (Kıbrıs - 1992)

** İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

*** GATA, Haydarpaşa Eğt. Hast. Patoloji Servisi.

Yukarıda sayılan akut etkiler birçok araştırmaya konu olmasına karşın (1,2,4,5,11), bu ilaçların ağız mukozası ve labial minör tükürük bezleri (LMT) üzerine olan uzun süreli etkileri henüz incelenmemiştir (21). Çalışmamızın amacı kemoterapotik ilaçların insan ağız mukozası ve labial minör tükürük bezi üzerine olan uzun süreli etkilerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi Onkoloji kliniği tarafından takip edilen 6'sı erkek 7'si kadın, yaşları 21 ile 81 arasında değişen (Ort. 53.3), ortalama 3 ay önce çeşitli kemoterapotik ilaçlardan oluşan bir protokolle tedavi edilen ve alt ön bölgede çeşitli nedenlerden dolayı diş çekimi gerekli olan, 13 gönüllü hasta üzerinde yapıldı.

Hastalar dikkatli bir klinik ve radyolojik muayene neden geçirildi ve oral dokular üzerinde gözle görülür herhangi bir değişiklik olup olmadığına bakıldı. Düzenli olarak ilaç kullanan ve kadın hastalardan menapoz döneminde olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Oral mukoza ve minör labial minör tükürük bezi örnekleri, diş çekimi sırasında, aynı hastahanesinin diş kliniği tarafından alındı. Doku örnekleri lokal anestezi altında 3% prilocaine hydrochloride ve fenilpressin (Citanest) içeren bir lokal anestetik madde kullanılarak alt dudak iç mukozasından ve alt ön kesici dişlerin uyduğu bölgeden, yaklaşık 1-1,5 cm ölçülerinde oral mukoza ve LMT bezlerini de içine alan iğ şeklindeki bir enzisyon yardımı ile sağlandı. Yara kenarları 3/0 atravmatik ipek iplik kullanılarak kapatıldı ve diş çekimleri yapılarak uygun antibiyotik verildi.

Elde edilen materyaller % 96'lık alkolde tespit edildikten sonra rutin işlemlerden geçirilerek parafin bloklara alındılar. Mukozaya ait parafin kesitlere Hematoksilen Eosin, Masson Tricrom boyaları; LMT kesitlerine ise Hematoksilen - Eosin, Masson Tricrom, gümüş ve Alcian Blue pH 1,0 ve pH 2,5 boyaları uygulandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Hastalardan kontrol amacı ile tedavi öncesi materyal alınmadı. Bunun nedeni hastaların kesin teşhisi konduktan en kısa zaman içinde tedaviye başlama-

Tablo 1: Tedavi ve kemoterapi sürelerinin olgulara göre dağılımı

NO	YAŞ	CİNS	TANI	T.B.Z.	TEDAVİ
1	21	K	LEİOMYOSARKOM	3 AY	5-FLOROURASİL, VEPECİD
2	47	E	HODGKİN HAST.	4 AY	MUSTİN ONKOVİN, ADRIOMİSİN BLEOMİSİN, DETRAN
3	43	K	MEME CA	4 AY	5-FLOROURASİL, SİKLOFOSFAMİD ADRIOBLASTİN
4	68	E	AML	3 AY	LARVİS, ALERCAN, DEMOBLASTİN
5	55	K	HODGKİN HAST.	4 AY	VİNKRİSTİN, PREDNİZON, PROKARBAZİN
6	65	K	OVER CA	2 AY	CYSPLATİN
7	21	E	AKCİĞER CA.	2 AY	CYSPLATİN, HOLOMER, MİTOMİSİN
8	70	E	SEMİNOM	3 AY	CYSPLATİN, BLEOMİSİN, VEPECİD
9	71	K	OVER CA	4 AY	CYSPLATİN
10	62	K	OVER CA	2 AY	CYSPLATİN
11	20	E	TROİD MEDÜLLER CA.	2 AY	CYSPLATİN
12	81	K	MESANE CA	3 AY	CYSPLATİN
13	70	E	MESANE CA	3 AY	CYSPLATİN

T.B.Z.: Tedavinin bitiş zamanı

ları ve bilinen akut reaksiyonlara ilaveten bir de biopsi ile hastalara fazla bir travma vermek istemeyişimizdir.

BULGULAR

Kemoterapi uygulanan olgulardan, kemoterapi uygulandıktan ort.3 ay sonra alınan biopsilerin ışık mikroskopunda değerlendirilmesinden elde edilen bulgular Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Dudak mukozasından alınan biopsilerde 13 olgunun 8'inde parakeratoz ve akantozun yanı sıra, yüzey epitelinde displazi, 3'ünde hücrelerde atipik değişiklikler ve yine 3 olguda basal tabakada mitoz izlenmiştir. Submukozada ise 7 olguda ödem, 4'ünde hipovaskularite, 5'inde fibrozis ve 8 olguda mononükleer inflamasyon, 3'ünde de mukozada atrofi izlenmiştir. Atrofi izlenen olguların submukozasında belirgin hyalinizasyon ve hipovaskularite gözlenmiştir (Resim 1a, b, 2a, b).

Tablo 2: Kemoterapi uygulanan olgularda kemoterapi sonrası ağız mukozasındaki değişiklikler n= 13

BULGU	OLGU SAYISI	%
Parakeratoz	8	61
Akantoz	8	61
Dispiazi	8	61
Diskaryozi	5	38
Atipi	3	23
Mitoz	3	23
Vakuolizasyon	1	8
Submukozada hipovaskularite	4	30
Mononükleer inflamasyon	8	61
Ödem	7	53
Hyalinizasyon	5	38
Ekzostoz	3	23
Atrofi	3	23

Tükürük bezindeki değişikliklerde ise, 5 olguda mononükleer inflamasyon, 7'sinde fokal atrofi, atrofiye uğramamış 6 olgunun 2'sinde çatıda bozulma, 5'inde glandüler sekresyonda belirgin azalma, 7 olguda ise intertisyel fibrozis gözlemlendi (Resim 3a, b, c, 4a, b). Hastaların hiçbirinde kemoterapi haricinde oral mukoza ve LMT'de değişikliğe neden olabilecek bir başka sebep tespit edilemedi.

TARTIŞMA

Kemoterapötik ilaçların yan etkileri; kemik iliği aktivitesinin baskılanması, gastrointestinal bozukluklar, kütanöz reaksiyonlar, hepatotoksite, nefrotok-

Tablo 3: Kemoterapi sonrası tükürük bezi değişiklikleri n= 13

BULGU	OLGU SAYISI	%
Mononükleer inflamasyon	5	38
Atrofi	7	53
Çatıda bozulma	2	15
Sekresyonda azalma	5	38
İntersitisiyel Fibrozis	7	53

site, immün yetmezlik, steriliteye yol açan oogenesis veya spermatogenesis'in inhibisyonu ve oral dokular üzerine yan etkiler şeklinde sınıflandırılabilir (1).

Mukositis, ağız epitelinin hızlı bölünen hücrelerin mitosis'i üzerine kemoterapik ilaçların nonspesifik inhibitör etkisinin bir sonucu olarak gelişmekte ve bunun sonucunda basal epitelin yenilenme hızı düşmekte ve mukozada atrofik değişiklikler ve ülserasyonlar oluşmaktadır (8,10,21,22).

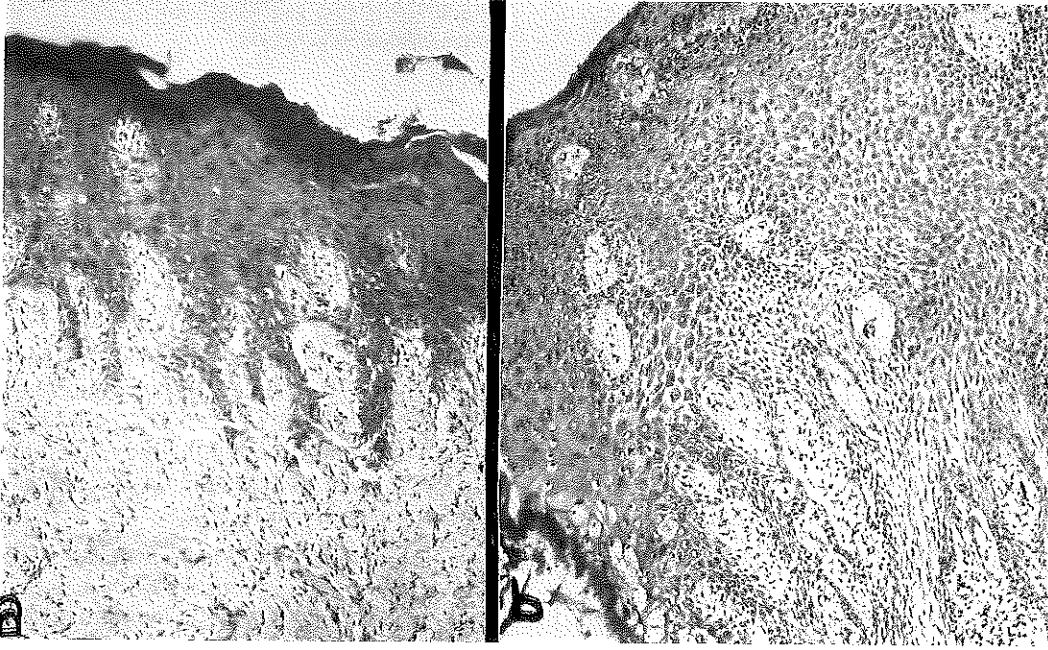
Kemoterapiden 2-3 hafta sonra ağız epitelinde en sık görülen anomali hiperplazi ve parakeratozdur (10,11). Bizim olgularımızda kemoterapiden ort. 3 ay geçmiş olmasına rağmen % 61 olguda parakeratoz ve akantoz mevcuttu.

Mukositis, ilaç alınımından yaklaşık 5-7 gün sonra genellikle yanak, dudak, yumuşak damak, dilin yan yüzeyi ve ağız tabanındaki nonkeratinize mukozayı etkilemekte (20) ve tedavinin bitiminden yaklaşık 10,14 gün sonra kaybolmaktadır (14). Sonis ve ark. (20) Duperon'un aksine (7) 5-Flourourasil uygulanan sıçanlarda deneysel olarak mukositis oluşturmayı başarmıştır. Sıçanlarda tespit edilen epitelial devamlılığın bozulmasını ilacın direk stomatotoksik etkisinden dolayı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

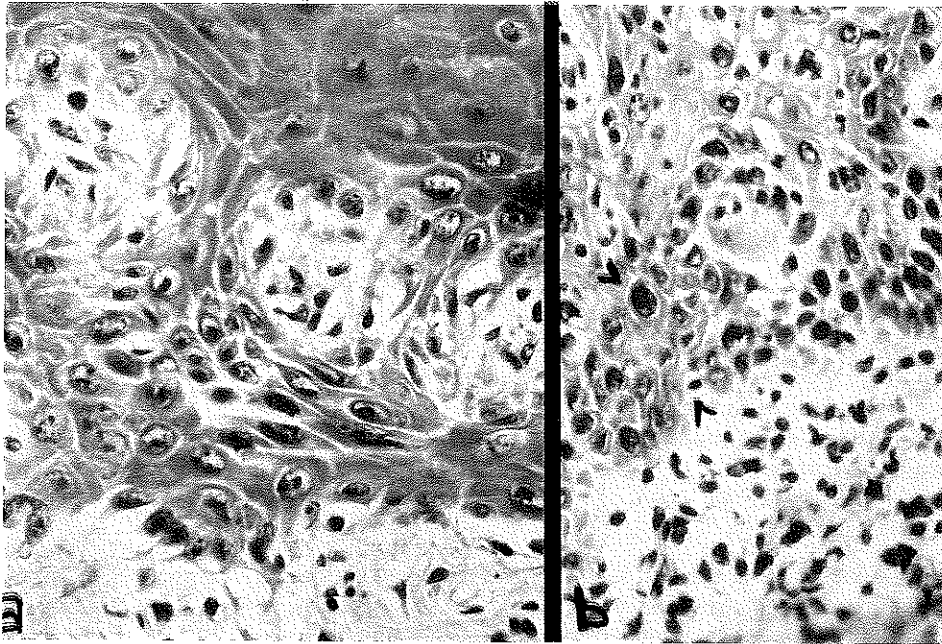
Lockhart ve Clark (10), hastaların tedavilerinin ilk kürü sonrasında hastaların % 57'sinde orta, % 38'inde de ileri derecede mukositis geliştiğini tespit etmişlerdir ve antitümoral ilaçlardan dolayı oluşan histolojik değişiklikleri kollegen dejenerasyonu, epitelial atrofi ve displazi olarak tanımlamıştır. Biz çalışmamızda olguların % 61'inde mononükleer hücre infiltrasyonu (mukositis) saptadık. Ayrıca yine % 61 olguda displazi, % 23 olguda da atrofi ve % 38 olguda kollegen dejenerasyonu tespit ettik.

Drizen (3), kemoterapi gören hastalarda oral komplikasyonların gelişip gelişmemesindeki predispozal faktörlerin yaş, cinsiyet ve alışkanlıklarla ilişkisi olmadığını ileri sürmüştür. Bizim olgularımızda da değişik yaş ve farklı cinslerde olmasına karşın, bu

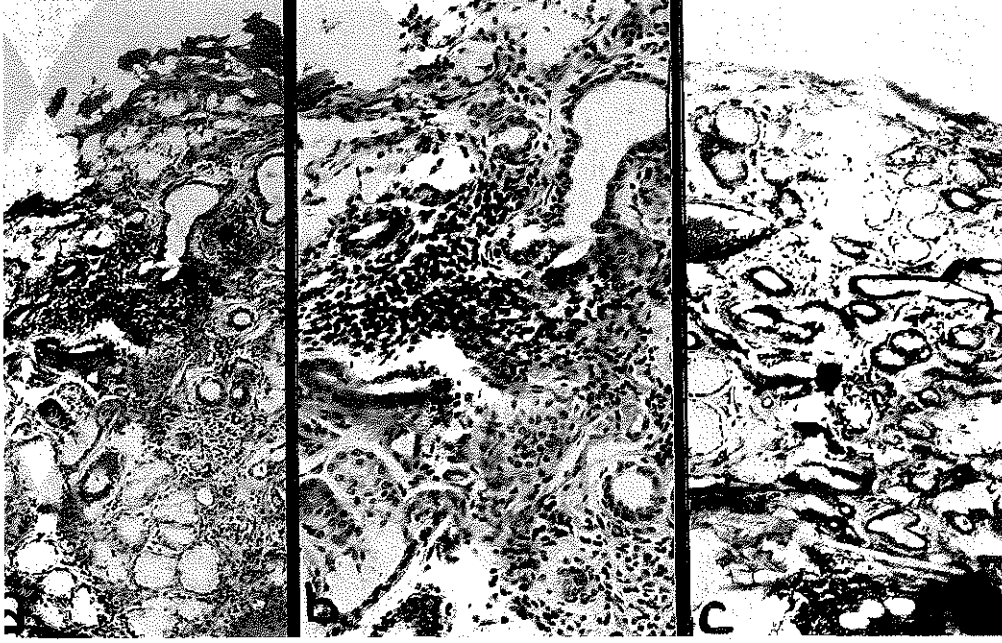
**Resim 1. a) Mukozada parakeratoz ve atrofi ile submukozada belirgin hyalinizasyon (H&E X200).
b) Mukoza ve submukozada belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E X200).**



**Resim 2. a) Atrofi bulguları gösteren mukozada atipik değişiklikler (H&E X400).
b) Mukoza ve submukozada mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu bulunan bir olgumuzda mukozada belirgin atipik değişiklikler ve mitoz (H&E X400).**



Resim 3. a) Labial minör tükürük bezinde mononükleer inflamasyon ve kısmi atrofi (H&E X100).
b) Labial minör tükürük bezinde mononükleer inflamasyon ve kısmi atrofi (H&E X200).
c) Labial minör tükürük bezinde kısmi atrofi ve interglandüler fibrozis (Masson-Trichrom X100).



farklılık sonuçta bir özellik göstermemektedir. Biz gözlenen değişikliklerle yaş arasında bir bağlantı kuramadık. 21 yaşındaki bir hastamızda tarif edilen değişikliklerin hepsi izlenirken, 70 yaşındaki bir hastamızda mukozaya normal olup, tükürük bezinde çok daha az değişiklikler izledik. Sonuçta olguların çoğunda tükürük bezinde kısmi atrofi, interglandüler fibrosis ve inflamasyon görüldü.

Guggenheimer (8), ölümlerinden 1-3 hafta önce birden fazla doz kemoterapik kullanan 216 hastada yaptığı otopsi sonucunda, hastaların % 86'sında belirgin bir patolojik değişikliğe rastlamazken, % 14'ünün ağız epitelinde atrofi, % 52'sinde morfolojik değişiklikler gözlemlemiştir. Bizim çalışmamızda ise, olguların 3'ünde epiteliyal atrofi tespit edebildik. Diğer bulgular (inflamasyon, hyalinizasyon ve fibrosis gibi) ise ileride atrofi ile sonuçlanacak türden değişikliklerdendi.

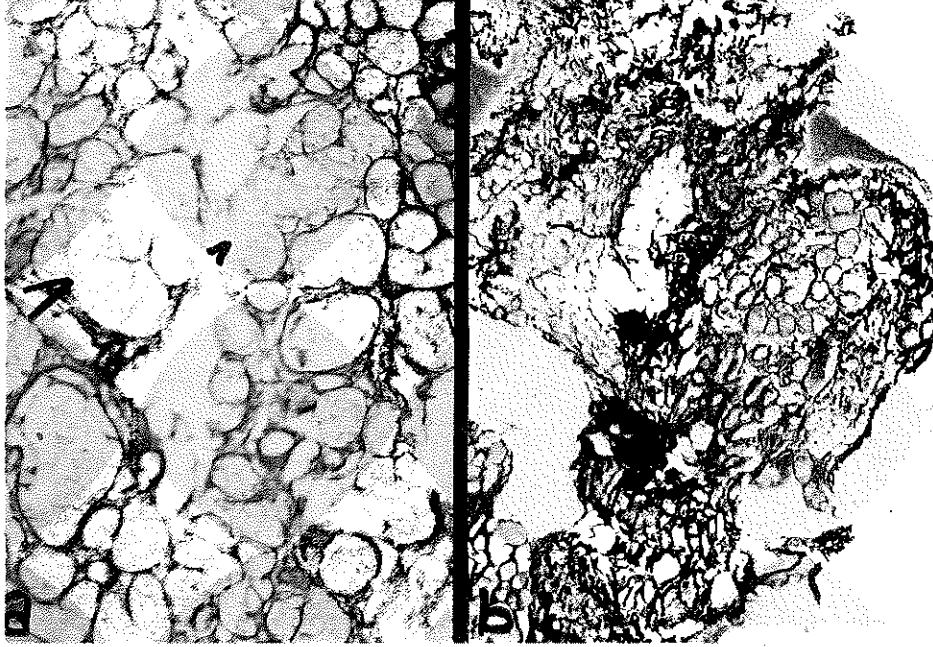
Rosenberg'e (16) göre oral komplikasyonlar hem hastalığın immünolojik özelliğinden hem de tedavinin immünoşüpresif etkisinden dolayı lösemili ve lenfomalı hastalarda daha sıkça ortaya çıkmaktadır. Lösemili ve lenfomahlarda bu oran % 48 iken solid kanserlerde % 26,5 oranındadır. Bizim lösemili 1 olgumuz mevcuttu ve bu olguda mukositis saptarken diğer olguların çoğunda da aynı türde değişiklikler

tespit ettik. Ayrıca bu olgu histopatolojik kesitlerinde löseminin etkisine bağlı herhangi bir lösemik infiltrasyon tespit edemedik. Çalışmamıza dahil olan solid kanserlerin direkt etkisi ile oral mukozaya ve LMT üzerine herhangi bir değişikliğin oluştuğuna dair herhangi bir bulgu yoktur. Kanımızca da solid tümörlü hastalar ile lösemili hastalar arasındaki histopatolojik değişiklikler, hastalıkların direkt etkilerinden çok kullanılan kemoterapötiklerin farklılıklarına bağlı gibi görülmektedir.

Radyoterapi sonrası tükürük bezlerinde görülen değişikliklerle ilgili çok sayıda araştırma varken, kemoterapötiklerin bu doku üzerine olan etkisi yeterince araştırılmamıştır (9,17,22). Kemoterapi gören hastaların tükürük bezi fonksiyonlarındaki değişiklikler birbirleri ile tutarlı değildir (23). Main ve ark. (12) tükürük akışı, tükürük amilaz ve IgA seviyesinde bir azalma tespit ederken, Schumi ve ark. (18) ise benzer bulgulara rastlamamışlardır. Kemoterapi sonrası, tükürükte azalan alfa amilaz enziminin ya tükürük miktarındaki azalmaya ya da acinar bozulmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (12).

Lochart (10), otopsi yapılan hastaların % 50'sinde kemoterapiden sonra tükürük bezi kanallarında dilatasyon ve asiner dejenerasyon saptamıştır. Araştırmamızda LMT'de % 53 oranında intersitisiyel fibrosis ve

**Resim 4. a) Labial minör tükrük bezinde mononükleer inflamasyon ve kısmi atrofi (H&E X100).
b) Labial minör tükrük bezinde mononükleer inflamasyon ve kısmi atrofi (H&E X200).
c) Labial minör tükrük bezinde kısmi atrofi ve interglandüler fibrozis (Masson-Trichrom X100).**



fokal atrofi olduğunu gözledik. Bunu % 38'le inflamasyon ve sekresyon azalması takip etmekteydi. Tükürük bezi fonksiyonlarında % 38 oranında da sekresyonda azalma tespit ettik. Olgularımızda kemoterapiden sonra çatıda bozulma (asiner dejenerasyon) ve tükürük bezi kanallarında dilatasyon gözledik.

SONUÇ

Bu çalışma kanser tedavisinde kullanılan kemoterapik ilaçların etkisinin 3 aylık bir süre sonunda da-

hi devam ettiğini göstermiştir.

Bu ilaçların ağız mukozası ve LMT üzerine akut dönemde gözlenen etkilerinin devam etmekte olduğu ve bazen de atipik değişikliklere neden oldukları dikkati çekmiştir. Bu sebeplerden dolayı kemoterapi uygulanırken ve uygulandıktan uzun süre sonra bile oral mukoza ve LMT'deki değişiklikler gözlenmeli ve eğer gerekirse biopsi yapılarak muhtemel bir fonksiyon bozukluğu ve malign değişim ihtimal dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bottomley, W.K., Perlin, E., Ross, G.R.: Antineoplastic agents and their oral manifestations. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1977; 44: 527-34.
2. Dreizen, S.: Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. *J. Prost. Dent.* 1978; 40: 650-655.
3. Dreizen, S.: Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr.* 1990; 9: 11-15.
4. Dreizen, S., Bodey, G.P., Valdiviso, M.: Chemotherapy associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1983; 55: 113-120.
5. Dreizen, S., McCredie, K.B., Bodey, G.P., et al.: Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1986; 62: 650-653.
6. Dreizen, S., McCredie, K.B., Bodey, G.P., Keating, M.J.: Mucocutaneous herpetic infections during cancer chemotherapy. *Postgraduate Med.* 1988; 84: 181-190.
7. Duperon, D.: The effect of topical leukovorin of the gingiva of long evens rats undergoing methotrexate therapy. *J. Oral Med.* 1978; 33: 12-6.
8. Guggenheimer, J., Verbin, R.S., Appel, B.N., Schmutz, J.: Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1977; 44: 58-63.
9. Izutsu, K.T., Truelove, E.L., Bleyer, W.A. et al: Whole sa-

liva albumin as an indicator of stomatitis in cancer therapy patients. *Cancer* 1981; **48**: 1450-1454.

10. Lockhart, P.B., Sonis, S.T.: Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J. Dermatol. Surg.* 1981; **7**: 1019-25.

11. Lockhart, P.B., Clark, J.R.: Oral complications following neoadjuvant chemotherapy in patients with head and neck cancer. *NCT Monogr.* 1990; **9**: 99-101.

12. Main, B.E., Caiman, K.C., Ferguson, M.M. et al: The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1984; **58**: 545-48.

13. Matejka, M., Nell, A., Kement, G., et al: Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Br. J. Oral Maxillofac Sur.* 1990; **28**: 89-91.

14. Montgomery, M.T., Redding, S.W., LeMaistre, C.F.: The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Sur. Oral Med. Oral Pathol.* 1986; **61**: 238-42.

15. Pterson, D.E.: Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr.* 1990; **9**: 61-71.

16. Rosenberg, S.W.: Oral complications of cancer chemotherapy - a review of 398 patients. *J. Oral Med.* 1986; **41**: 93-97.

17. Schubert, M.M., Izutsu, K.T.: Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J. Dent. Res.* 1987; **66**: 680-88.

18. Schum, C.A., Izutsu, K.T., Molbo, D.M., et al: Changes in salivary buffer capacity in patients undergoing cancer chemotherapy. *J. Oral Med.* 1979; **34**: 76-80.

19. Shklar, G.: The effect of 4-amino-N 10-methylpteroyl-glutamic acid on oral mucosa of experimental animals. *J. Oral Ther.* 1968; **4**: 374-7 (Kaynak 19'dan alınmıştır).

20. Sonis, S.T., Tracey, C., Shklar, G., Jenson, J., Florine, D.: An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; **69**: 437-43.

21. Sonis, S.t., Sonis, A.L., Lieberman, A. : Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *JADA* 1978, **9**: 169-72.

22. Squier, C.A.: Mucosal alterations. *NCI Monogr.* 1990; **9**: 169-72.

23. Wolff, A., Atkinson, J.C., Macynski, A.A., Fox, P.C.: Pretherapy interventions to modify salivary dysfunction. *NCI Monogr.* 1990; **9**: 87-90.

Yazışma adresi

Dr. Serhat YALÇIN

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve

Cerrahisi Anabilim Dalı

34390 Çapa - İstanbul