

# 5-Fluorouracil'in Albino Fare Derisine Etkisi

Dr. Perihan Çambel\* / K. Kemal Karabiber\*\*

Heidelberger<sup>1</sup> 1957 de 5-fluorouracil'i (5-FU) uracil'in fluorenlle halogenizasyonu ile sentetize etti. Bu, thymidine'in antagonisti ve anti-metaboliti olan yeni bir sitostatiktir (Şekil 1). Kompetisyon, yani rekabetle etki icra eder.

Klein<sup>2</sup>, ondan sonra Sinclair<sup>3</sup>, bu sitostatiği süspanسیون ve merhem biçimlerinde soler kerotozlarda, deri prekanserözlerinde, carcinoma in situ'da, basaliomlarda ve derinin yaygın yüzey kanserlerinde kullandılar. Tennessee'yi pilot bölge olarak alan bir projede 5-FU merhemi bu gibi lezyonların tedavisinde başarı ile kullanıldı.<sup>4</sup> Jablonska et al.<sup>5</sup> bir kaç lezyonu karsinoma dönüşen bir epidermodysplasia veruciformis olayında 5-FU kullandılar.

Dermal kanserozların radyoterapisi, Türkiye'de çoğunluğu köylü olan erkek ve kadın hastaların yer değişimini gerektirir. Böylelikle yazın tarlalardaki çalışmaların sürekliliği engellenir. Bu durumlar ailelere ve devlete malî yükler bindirir. Bundan dolayı Çambel<sup>6</sup>, bu gibi hastalarda uzamış yer değişiklikleri gerektirmeyen daha ekonomik bir tedavi için pilot bir projenin uygulanmasını önerdi.

Klein et al.<sup>7</sup> sürekli tedavi süresinde deride ekskoryasyonların meydana gelişini, ancak, sikatrislerin doğmadığını tarif ettiler. Jussewal<sup>8</sup> ve Honda<sup>9</sup> bu gözlemleri penil lezyonlarda Hindistan ve Japonya için konfirme ettiler. Bu nedenle biz, 5-FU nun etkisini İsviçre albino farelerin (Bulay-Çambel Ankara türü) derisinde incelemek istedik.

## Materyaller ve Metodlar

Efudex merhemi (Hoffmann La Roche) No. 4 kalınlıktaki bir deve tüyü resim fırçası ile 59 erkek ve dişi farenin kılları makasla kesilmiş sırtsal

\* Ankara Nümune Hastanesi Patoloji Profesörü.

\*\* Biyolog.

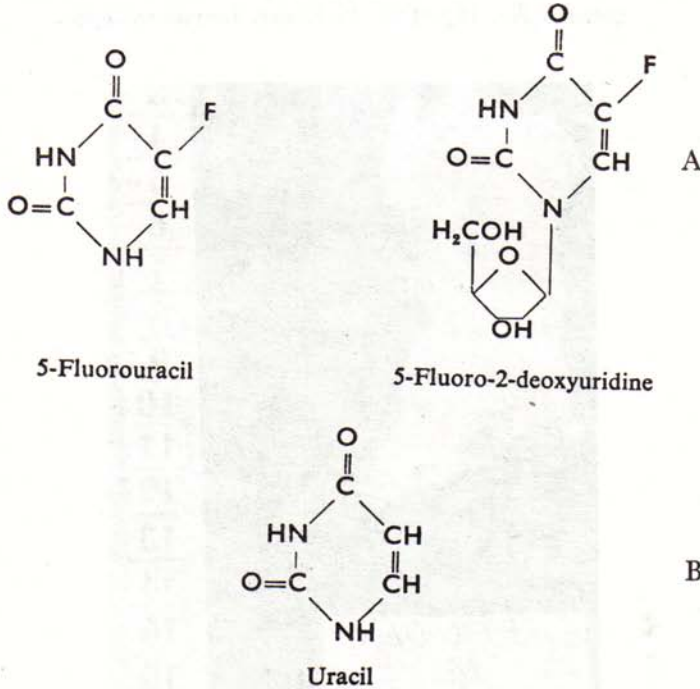
derilerine uygulandı. 10 fareye bir tek sürüş yapıldı (sadece histopatolojik inceleme amacı ile). 49 fareye tekrarlanan, pazarları yapılmayan sürüşler 62 güne kadar yapıldı. Bunların 14 ü erkek, 20 si dişi, bunların da 15 i gebe veya anne farelerdi. Bu son grupta 2 gebe, 13 doğurmuş anne vardı.

### Sonuçlar

Sırt derileri genellikle atrofiye uğradı. Kesilen tüyler, bir kısmında bilinen kıl örnekleri halinde yeniden bitti.

Bir erkek farede (No.12) sırt derisi altında kanamalar, bunlarda pıhtılaşmalar ve deride sanki dikenli pürtüklülük izlendi.

Farelerin 21/49 inde ekskorye fokuslar daha önceki epilasyonlarından sonra oluştu (% 43). Bunlar uygulama süresinde az çok büyüdüler. Lezyonlar çok zaman kuyruk sokumuna yakındı. Çok zaman tek, nadiren multipildiler. Çapları 0.2x0.2 sm. den 2.8x1.8 sm.ye kadar değişiyordu (Şekil 2 ve 3). Yukardaki orantının dışındaki farelerde ekskoryasyonlar izlenmedi (Şekil 2. Fare No. 18).



Şekil 1

Uracil'in, 5-fluorouracil ile 5-fluoro-2-deoxyuridine türevlerinin açık formülleri (Sellei, Eckhardt ve Nemeth, 1970).



Şekil 2

5-FU pomadı sürüşlerinden sonra ekskoryasyon göstermeyen ve en büyük çaptakini gösteren No. 18 ve No. 16 fareler. Lezyon soliterdir.



Şekil 3

5-FU sürüşlerinden sonra bir kaç ekskoryasyon gösteren fare No. 17.

Fare eniklerinin çoğu sıksa kaldı. Bunlar ölmedikleri halde annelerinin kanibalizminin kurbanı olduklar.

Ekskoryasyonların orantıları gebe dişiler ve anneler için 5/15 ten 1/3, dişi fareler için 5/5 ten 1/1, erkek fareler için 10/14 den 2/3 olduğuna göre hem seksler arasında, hem de dişi farelerle gebe ve anne olanlar arasında orantı ayrıntıları belli ediyorlardı (Tablo I). Gebe dişiler için 1/2 den orantı 1/2, annelerde 4/13 den 1/3 di. Ancak, gebe sayısı çıkarım için değerli değildir.

Üçüncü ve 4. sürüş haftaları içinde fareler, 5-FU merhemi sürülmesinden sonra değişen şiddette kaşınıyorlardı. Bu nedenle sürüş başlamadan önce bile ve sürüşte bazıları bağırsıyor, çırpınıyorlardı. Bu uygulama onları genellikle huzursuz ediyor, sinirlendiriyor, hatta korkutuyordu.

### Tartışma

Bicknell ve Prescott<sup>10</sup> riboflavin eksikliğinin insanda eksfolyatris ve ülseratif bir keiloz, yani cheilitis (keilit) doğurduğunu izlediler. Sullivan ve Nichols, sıçanın nütrisyonel dermatozlarında riboflavin eksikliğini yazdılar.<sup>11</sup> Öte yandan Güre<sup>12</sup> Vitamin B12 nin besi komprimelerine katılmasıyla anne farelerde kanibalizmin engellendiğini izledi.

TABLO I  
5-FU ile Makroskopik Lezyonlar

Seks	Sayı	Deri		Ekskoryasyon	
		atrofisi	Epilasyon Fokusu	Soliter	Multipl
Erkekler	14	14	10 (2/3)	9	1
Dişiler	5	5	5 (1/1)	4	1
Gebe ve anne dişiler	15	15	5 (1/3)	4	1
Gebe dişiler	2	2	1 (1/2)	1	-
Anne dişiler	13	13	4 (1/3)	3	1

Bu nedenlerle 5-FU nun, ekskoryasyon izlenen farelerde riboflavin ve Vitamin B12 de bir düşüş veya malabsorpsiyon yapıp yapmadığı tartışılabilir.

Deneylerimizden, 5-FU nun anne farelerden sütle eniklere geçtiği belirgindir, çünkü anne farelerdeki ekskoryasyon oranıtı, gebe olan veya anne olmayan dişi farelerdekine oranla daha düşüktür. Enikler de sitostatigin toksisitesi ile etkilenmişlerdir.

Erkek ve dişi fareler arasındaki orantı ayrıntısı bir seks ayrıntısı düşündürmekle beraber, mekanizması aydınlatılmalıdır.

### Özet

49 Bulay-Çambel türü İsviçre albino farelerinin kılları kesilen sırt derilerine 62 güne kadar günde (pazarların dışında) 5-FU merhemi sürüldü.

61.67 % oranında soliter, az sayıda multipel ekskoryasyonlar, 5-FU nun anne sütü ile eniklere geçişi, bunlarda kaşeksiye varabilen zayıflama, annelerde kanibalizm izlendi.

5-FU'nun deride riboflavin'e ve B12'ye etkisi tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin and J. Scheiner: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature*, **179**: 633, 1957.
2. E. Klein, H. L. Stoll, H. Milgrom, R. W. Case, H. L. Traenkle, S. Graham, Y. Lahor and F. Helm: Tumors of the skin. IV. Double blind study of effects of local administration of antitumor agents in basal cell carcinoma. *J. Invest. Dermat.* **44**: 351, 1965.
3. M. H. Sinclair: 5-fluorouracil in skin cancer. *The Cancer Bull.* **21**: 56, 1969.
4. E. W. Rosenberg and Z. W. Zagula-Mally: Prevalence and medical management of solar keratoses. University of Tennessee. Memphis, Tennessee, 1970.
5. S. Jablonska, J. Dabrowski and K. Yakubovicz: Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res.* **32**: 583, 1972.
6. Perihan Çambel: Deri prekanserözlerinde profilaktik, deri karsinomlarında terapötik yönlerden topikal 5-fluorouracil tedavisi üzerine tartışma. *Dirim*, (İstanbul) **XLVIII/9**: 395, 1973.
7. E. Klein, H. L. Stoll, H. Milgrom, F. Helm and R. V. Case: Local chemotherapy for premalignant skin lesion. *The Cancer Bull.* **22**: 42, 1970.
8. Jussewal: personal communication 1973.
9. Honda: personal communication 1973.
10. F. Bicknell and F. Prescott: The vitamins in medicine. William Heinemann Medical Books, Ltd. London, 1942. Pp. 240-243.
11. M. Sullivan and J. Nichols: Nutritional dermatoses in the rat. IV. Riboflavin deficiency. *J. Invest. Dermat.* **4**: 181, 1941.
12. Ataman Güre: Farelerde yavru yemeyi önleme bakımından B12 vitamininin etkisi. Doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Enstitüsü. Ankara, 1971.