

Uloga antiseptika koji sadrže alkohol u nastanku oralnog karcinoma

Nataša Žorac¹

Dr. sc. Danica Vidović Juras²

Gabrijela Vonsović, dr. med. dent.³

[1] Studentica 6. godine

[2] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[3] Dom Zdravlja Zagreb - Centar

Antiseptici (grč. anti–protiv, septikos-izazivajući truljenje) su površinska antimikrobna sredstva s bakteriostatskim ili baktericidnim, fungicidnim i/ili virucidnim djelovanjem. U stomatološkoj praksi primjenjuju se na cijelu sluznicu usne šupljine, gingivu, gingivni sulkus, parodontne džepove ili zubnu alveolu nakon ekstrakcije zuba. Koriste se kao pomoćna sredstva za redukciju mikroorganizama kod raznih bolesti usta, no ipak najčešće u svrhu prevencije i redukcije plaka i gingivitisa (1).

Uloga alkohola u antisepticima

U sastavu mnogih svakodnevno ordiniranih i primjenjivanih antiseptika za usta, uz jednu ili više aktivnih tvari (npr. klorheksidin, sangvinarin, fenoli, kvarterni amonijevi spojevi), koriste se okusa, adstringense (limunska kiselina, cink-klorid) i vodu, nalazi se i alkohol (2). Alkoholna komponenta ima ulogu otapala za druge supstance, a najčešće se koristi etilni alkohol. U koncentracijama 10 – 12% alkohol je također i konzervans te antiseptički i kaustični sastojak (3). Volumni udio alkohola često primjenjivanih antiseptika vidljiv je u Tablici 1.

Moguće nuspojave antiseptika koji sadrže alkohol

Kao i gotovo svi drugi preparati i antiseptici koji sadrže alkohol imaju moguće nuspojave. Poznato je da visoke koncentracije alkohola u antisepticima djeluju kaustično i dehidracijski uzrokujući povećanu permeabilnost i oštećenja sluznice usne šupljine. Primjena antiseptika s višim koncentracijama alkohola može rezultirati odvajanjem oralnog epitela, keratozom, ulceracijama sluznice, gingiviti-

som, petehijama i bolovima u području primjene (1, 3).

Također, alkoholni antiseptici mogu biti opasni ukoliko dođe do ingestije, osobito kod male djece. Intoksikacija dovodi do mučnine, povraćanja, glavobolje, vrtoglavice, acidoze, ovisno o ingestiranoj količini i tjelesnoj težini (2).

Potencijalne nuspojave primjene alkoholnih antiseptika nisu česte niti jako ozbiljne pa nisu niti razlog za strah od primjene tih preparata ili pak njihovo izbjegavanje. Međutim, antiseptici o kojima govorimo sadrže alkohol, a publicirani su znanstveni dokazi da je učestala konzumacija alkohola poznati rizični čimbenik razvoja oralnog karcinoma. Stoga se postavlja pitanje može li korištenje alkoholnih antiseptika pogodovati i razvoju oralnog karcinoma.

Povezanost oralnih antiseptika koji sadrže alkohol i oralnog karcinoma

Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) Svjetske zdravstvene organizacije objavila je 2007. godine da konzumacija etanola sadržanog u alkoholnim pićima predstavlja kancerogeni rizik. Zloporaba alkohola povezuje se s karcinomom usta te s karcinomom ždrijela, grkljana i jednjaka (4).

Zloćudne novotvorine usne šupljine širom svijeta čine 3 - 5% svih zloćudnih tumora. Petogodišnje preživljenje kod dijagnosticiranja planocelularnog karcinoma usne šupljine je oko 50% što ih svrstava u ozbiljne bolesti s relativno lošom prognozom (3). Konzumacija alkohola se, uz pušenje i žvakanje duhana ili betel oraha te loše preh-

rambene navike (prehranu siromašnu svježim voćem i povrćem), smatra glavnim etiološkim čimbenikom u pojavnosti oralnog karcinoma. Međutim, postoje i drugi poznati čimbenici rizika kao što su primjerice pozitivna anamneza, postojeće prekancerozne lezije, neadekvatna higijena usta, kronične ozljede, virusi HPV i EBV te *Candida albicans* (3, 5, 6, 7).

Mehanizam kancerogenosti alkohola nije razjašnjen u potpunosti, no pretpostavlja se da su u pozadini izravni utjecaj alkohola na tkiva (sadrži kancerogene i prokancerogene kao što su: etanol preko mutagenog metabolita acetaldehida, nitrozamine, uretan i dr.) i sposobnost alkohola da poveća penetraciju drugih kancerogenih tvari kroz sluznicu. Poznato je da duhan i alkohol djeluju sinergistički u nastanku karcinoma usne šupljine, zbog čega znatno veći rizik za razvoj karcinoma postoji kod osoba koje su i pušači i alkoholičari. Mehanizam ovog djelovanja uključuje dehidrirajuće učinke alkohola na sluznicu, povećanje propusnosti sluznice te učinke kancerogena sadržanih u alkoholu i duhanu. Također, osobe s deficitom alkoholne dehidrogenaze, enzima koji uklanja acetaldehid iz tijela, imaju povećan rizik za razvoj oralnog karcinoma povezanog s teškom alkoholnom ingestijom (7, 8).

Acetaldehid je primarni metabolički produkt etanola i dokazano je mutagen. Međunarodna agencija za istraživanje raka Svjetske zdravstvene organizacije obznanila je 2010. godine da je acetaldehid, sadržan izravno u alkoholnim pićima te koji nastaje i metaboliziranjem alkohola, kancerogen za ljude. Premda se glavnina alkohola metabolizira u jetri, postoje nedvojbeni

dokazi o ekstrahepatičkom metabolizmu alkohola do acetaldehida koji se odvija u usnoj šupljini s posljedičnim nakupljanjem acetaldehida u oralnim tkivima. Veliku ulogu u oralnom metabolizmu etanola ima oralna mikroflora, naročito streptokoki, a što objašnjava nalaz da su ljudi s lošom oralnom higijenom skloniji razviti karcinom usne šupljine (3, 4, 6).

Uzročno - posljedična veza korištenja alkoholnih antiseptika i razvoja oralnog karcinoma je, od 1979. do danas, okosnica brojnih istraživanja (9-19). Četiri studije (Weaver et al., Blot et al., Winn et al., Guha et al.) izvijestile su o pozitivnim rezultatima koji potvrđuju hipotezu da korištenje alkoholnih antiseptika može pogodovati razvoju oralnog karcinoma (11, 13, 14, 15). Rezultati pet objavljenih studija (Wynder et al., Mashberg et al., Young et al., Kabat et al., Winn et al.) opovrgavaju istu hipotezu (12, 16, 17, 18, 19). Nakon detaljne analize svih do sada objavljenih studija koje su istraživale ovu problematiku znanstvena zajednica je obznanila da kontradiktornosti njihovih rezultata proizlaze iz manjkavosti u dizajnu svih navedenih istraživanja. Stoga možemo reći da do danas ne postoji znanstveni dokaz koji bi potvrdio ili opovrgnuo hipotezu da korištenje alkoholnih antiseptika dovodi do razvoja oralnog karcinoma (4).

Američka udruga dentalne medicine, ADA, 2009. godine objavila je da nema dovoljno snažnih dokaza da su alkoholni antiseptici rizični čimbenik za razvoj oralnog karcinoma (4). Istoznačna tome su i izvješća američke agencije za hranu i lijekove FDA (US Food and Drug Administration) i Nacionalnog instituta za istraživanje raka (National Cancer Institute- NCI) Sjedinjenih američkih država. Međutim, svjesna nužnosti razrješavanja ove dileme, ADA apelira da se provedu daljnja istraživanja uzročno - posljedične sveze između upotrebe alkoholnih antiseptika i nastanka oralnog karcinoma te objavljuje smjernice za adekvatno dizajniranje takvih budućih studija (4, 10).

Zaključna razmatranja

Uzmemo li u obzir činjenicu da hipoteza o povezanosti upotrebe alkoholnih antiseptika s razvojem oralnog karcinoma do danas nije dokazana, ali niti opovrgnuta, stomatolozi ne bi trebali bolesnicima preporučivati dugoročno korištenje alkoholnih antiseptika (4, 18).

Ukoliko se koriste prema uputama, alkoholni antiseptici koji se nalaze na našem tržištu zasada se smatraju učinkovitim i sigurnim pomoćnim preparatima za prevenciju i redukciju gingivitisa i plaka. Prilikom savjetovanja pacijenata o njihovoj upotrebi

trebalo bi imati na umu i da su neki ljudi zbog životnog stila i/ili genetskog opterećenja pod većim rizikom za razvoj karcinoma. Pušačima, osobama s alkoholnom intolerancijom (deficijencijom alkoholne dehidrogenaze) i drugim osobama s većim rizikom za razvoj oralnog karcinoma bilo bi mudro preporučiti limitirano korištenje alkoholnih antiseptika (4, 6). Također, ukoliko se alkoholni antiseptici ordiniraju djeci, trebalo bi zbog prevencije mogućih komplikacija slijediti smjernicu Američke pedijatrijske akademije koja preporučuje uporabu antiseptika s volumnim koncentracijama alkohola manjim od 5% (2).

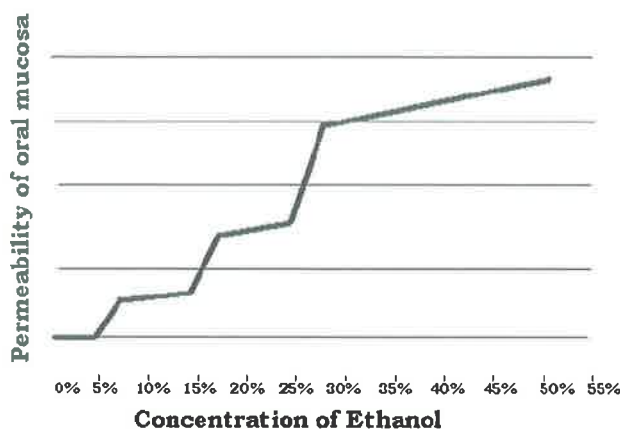
Zaključno, u iščekivanju novih rezultata dobro dizajniranih znanstvenih studija na temu uzročno - posljedične veze korištenja alkoholnih antiseptika i razvoja karcinoma, iste bi stomatolozi trebali propisivati kao i druge lijekove. Budući da oralni antiseptici koji ne sadrže alkohol imaju jednak antiseptički učinak kao i oni koji u svom sastavu sadrže alkohol, poželjno je pacijentima koji ih koriste svakodnevno, preporučiti antiseptike koji ne sadrže alkohol. Ukoliko postoji razlog za njihovo korištenje, alkoholni antiseptici bi se pacijentima trebali izdavati za kratkoročne terapijske situacije s jasno pisanim uputama o upotrebi.



Slika 2. Oralni antiseptici, dostupni na našem tržištu, koji sadrže alkohol.



Slika 3. Oralni antiseptici, dostupni na našem tržištu, koji ne sadrže alkohol.



Slika 1. Permeabilnost oralne sluznice povećava se s povećanjem koncentracije etanola. Preuzeto iz (8).

Tablica 1. Udio alkohola u pojedinim komercijalno dostupnim antisepticima za ispiranje usne šupljine. Preuzeto iz (3).

Mouthwash	Ethanol concentration (%)
Listerine Antiseptic	26 v/v
Listerine Teeth Defence	22 v/v
Listerine Cool Mint	22 v/v
Listerine Tartar Control	22 v/v
Listerine Citrus Fresh	22 v/v
Listerine Smooth Mint	21.6 v/v
Cepacol Mint	15 v/v
Cepacol	14 v/v
Savacol Original	11.5 w/v
Savacol Freshmint	9.5 w/v
Listerine Whitening	8 v/v

Mouthwash	Ethanol concentration (%)
Difflam Solution	7.5 w/v
Difflam-C Solution	7 w/v
Neutrafluor 220	7 w/v
Plax	6 w/v
Peroxyl	5.5 w/v
Neutrafluor 900	5 w/v
Curasept	0
Dentyl	0
Biotene	0
Oral B	0
Amosan	0
Neutrafluor 220 Ethanol Free	0
Fluorocare	0

LITERATURA

- Linčir I et al. Farmakologija za stomatologe. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 55-90.
- Bray KK. Periodontal chemotherapy. In: Darby ML, Walsh MM. Dental Hygiene Theory and Paractice. 2nd ed. St.Louis: Saunders Elsevier; 2007; p.493-512.
- McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. Aust Dent J. 2008;53:302-5.
- American Dental Association [homepage on the Internet]. Chicago: American Dental Association; 2009 [cited 2012 Jan 3]. Science brief on alcohol-containing mouthrinses and oral cancer; Available from: http://www.ada.org/sections/professional-Resources/pdfs/topics_cancer_brief_mouthrinses.pdf.
- La Vecchia C. Mouthwash and oral cancer risk: an update. Oral Oncol. 2009;45:198-200.
- Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer-an appraisal of controversies. Br Dent J. 2009;207:471-5.
- Epstein JB. Oral cancer. In: Greenberg MS, Glick M editor. Burket's oral medicine. 10th ed. Hamilton: BC Decker; 2003; p.194-234.
- Carretero Peláez MA, Esparza Gómez GC, Figuero Ruiz E, Cerero Lapiedra R. Alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. Critical analysis of literature. Med Oral. 2004;9:116-23.
- Cole P, Rodu B, Mathisen A. Alcohol-containing mouthwash and oropharyngeal cancer: a review of the epidemiology. J Am Dent Assoc. 2003;134:1079-87.
- Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK et al. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. Cancer Causes Control. 2010;21:567-75.
- Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. Am J Epidemiol. 2007;166:1159-73.
- Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Levenstein M. Oral cancer and mouthwash use. J Natl Cancer Inst. 1983;70:255-60.
- Winn DM, Diehl SR, Brown LM, Harty LC, Bravo-Otero E, Fraumeni JF Jr et al. Cancer Causes Control. 2001;12:419-29.
- Weaver A, Fleming SM, Smith DB. Mouthwash and oral cancer: carcinogen or coincidence? J Oral Surg. 1979;37:250-3.
- Blot WJ, Winn DM, Fraumeni JF Jr. Oral cancer and mouthwash. J Natl Cancer Inst. 1983;70:251-3.
- Kabat GC, Hebert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. Cancer Res. 1989;49:2803-6.
- Mashberg A, Barsa P, Grossman ML. A study of the relationship between mouthwash use and oral and pharyngeal cancer. J Am Dent Assoc. 1985;110:731-4.
- Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1991;51:3044-7.
- Young TB, Ford CN, Brandenburg JH. An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. Am J Otolaryngol. 1986;7:200-8.