

عنوان: اثرات داروهای شیمی‌درمانی بر سلول‌های طبیعی بدن؛ آنچه باید بدانید

مقدمه

داروهای شیمی‌درمانی (chemotherapy) بخش جدایی‌ناپذیر درمان بسیاری از سرطان‌ها هستند. هدف اصلی این داروها نابودی سلول‌های سرطانی است، اما یکی از مشکلات بزرگ استفاده از آن‌ها، تأثیر مخرب آن‌ها بر سلول‌های سالم و طبیعی بدن است. این تأثیرات می‌توانند کوتاه‌مدت باشند، مثل تهوع، ریزش مو یا کاهش سلول‌های خونی، یا بلندمدت مثل آسیب به قلب، اعصاب، کلیه یا افزایش خطر سرطان ثانویه. یکی از چالش‌های بزرگ در حوزه انکولوژی این است که چگونه بتوان حداکثر اثر ضدسرطانی را با حداقل آسیب به بافت سالم به دست آورد؛ و شناخت مکانیزم‌های آسیب سلول‌های طبیعی، انواع آسیب، فاکتورهایی که آن‌ها را تشدید می‌کنند و راهکارهای پیشگیری و ترمیم، برای این منظور حیاتی است.

عملکرد شیمی‌درمانی و دلایل آسیب به سلول‌های طبیعی

شیمی‌درمانی شامل داروهایی است که به طرق مختلف بر تقسیم سلولی، رونویسی/ترجمه، سنتز DNA/RNA، عملکرد میتوکندری و مسیرهای آپوپتوز و تنظیم سلولی تأثیر می‌گذارند. برخی داروها در فاز خاصی از چرخه سلولی مؤثرند (فاز S، M و غیره) و برخی دیگر غیر فاز اختصاصی‌اند. چون سلول‌های سرطانی معمولاً سریع‌تر تقسیم می‌شوند، داروهای شیمی‌درمانی آن‌ها را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهند، اما سلول‌های طبیعی که سرعت تقسیم قابل توجهی دارند نیز آسیب می‌بینند.

علل عمده‌ی آسیب به سلول‌های طبیعی عبارت‌اند از:

- تأثیر بر DNA: شکست رشته‌های DNA، جهش‌ها و اختلال در بازسازی DNA
- تأثیر بر میتوکندری‌ها: استرس اکسیداتیو، نقص عملکرد تنفسی میتوکندری و تولید رادیکال آزاد
- اختلال در ساختارهای سلولی مثل میکروتوبول‌ها (که حرکت سلولی و تقسیم سلولی را ممکن می‌سازند)
- تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی، پروتئین‌های محافظ و فاکتورهای ترمیم سلولی

سلول‌ها و بافت‌هایی که بیشتر آسیب می‌بینند

هرچند تقریباً هر بافتی ممکن است آسیب ببیند، برخی بافت‌ها حساس‌ترند:

- مغز استخوان / سلول‌های خونی: تولید گلبول‌های قرمز، سفید و پلاکت‌ها کاهش می‌یابد؛ کم‌خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی رخ می‌دهند.
- سلول‌های مو و فولیکول مو: ریزش مو یکی از اثرات شناخته‌شده و تقریباً قطعی با داروهایی که بر تقسیم سریع اثر می‌گذارند.
- اپیتلیوم مخاطها: درگیری پوشش دهان، مری و دستگاه گوارش به شکل بروز زخم دهان، تهوع، استفراغ، اسهال و سوء جذب
- سیستم عصبی محیطی و مرکزی: نوروٹوکسیسیته (مثل نوروپاتی محیطی) و اختلال شناختی از پیامدهای بلندمدت هستند.
- کلیه، کبد، قلب، ریه‌ها: داروهایی که متابولیسم در کبد را افزایش یا کاهش می‌دهند، کلیه‌ها و قلب را مستقیماً تحت فشار قرار می‌دهند.
- تولید مثل / سلول‌های جنسی: آسیب به تخمدان‌ها در زنان، کاهش تولید اسپرم در مردان، ناباروری موقت یا دائمی

اثرات کوتاه‌مدت شیمی‌درمانی بر سلول‌های طبیعی

اثرهای سریع که معمولاً در طی درمان یا پس از چند دوره از آن ظاهر می‌شوند:

- تهوع، استفراغ و اختلال عملکرد دستگاه گوارش به دلیل آسیب اپیتلیوم مخاط دستگاه گوارش.
- نوتروپنی، عفونت‌ها: کاهش گلبول‌های سفید به ویژه نوتروفیل‌ها؛ خطر عفونت افزایش می‌یابد.
- ریزش مو کامل یا جزئی (alopecia): به خصوص داروهایی مانند آنتی‌متابولیت‌ها، آلکیل‌کننده‌ها یا ترکیبات توکسیک
- خستگی شدید، ضعف عمومی بدن: بخشی به‌خاطر کم‌خونی، بخشی به‌خاطر استرس متابولیک و تولید زیاد رادیکال آزاد
- تغییرات پوست و مخاط: زخم دهان، التهاب لب، تغییر رنگ پوست، حساسیت، خشکی پوست و ناخن‌ها.

اثرات بلندمدت و ثانویه

پس از پایان دوره درمان شیمی‌درمانی، برخی اثرات ممکن است ماه‌ها یا سال‌ها پس از آن ظاهر شوند:

- کاردیوتوکسیسیته: بعضی داروها مثل آنتراسیکلین‌ها (به‌ویژه دوروکسورویسین) ممکن است باعث آسیب به عضله قلب و نارسایی قلبی شوند.

- نوروپاتی محیطی دائم: برخی بیماران صحت حسی یا حرکتی‌شان را برای طولانی مدت از دست می‌دهند.
- اختلالات شناختی: کاهش حافظه، تمرکز و پردازش اطلاعات، که ممکن است برای سال‌ها باقی بماند.
- ناباروری یا یائسگی زودرس در زنان و اختلالات تولید مثل در مردان به‌خصوص اگر داروهای تخریب‌کننده تخمدان یا بیضه استفاده شده باشد.
- کاهش عملکرد اندام‌ها: آسیب کلیوی، آسیب کبدی، ریسک بیماری‌های ریوی یا مشکلات مثانه.
- سرطان ثانویه: در بعضی بیماران، خطر ابتلا به لوسمی، میلودیسپلازی، سرطان‌های مثانه یا سایر سرطان‌ها افزایش می‌یابد.
- افزایش بار جهش‌های سلولی (Somatic mutations) در بافت طبیعی: مطالعه جدید نشان می‌دهد برخی شیمی‌درمان‌ها بار جهش سلولی در سلول‌های خونی طبیعی را افزایش می‌دهند، شبیه چیزی که در سالخوردگی دیده می‌شود.

مکانیسم‌های مولکولی و سلولی آسیب

چطور شیمی‌درمانی باعث آسیب به سلول‌های طبیعی می‌شود؟

- استرس اکسیداتیو (Oxidative stress): تولید رادیکال‌های آزاد در میتوکندری، آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA
- آسیب مستقیم DNA: شکست‌های رشته‌ای تکی یا دوگانه و جهش‌ها. داروهایی مثل آلکیل‌کننده‌ها یا ترکیبات پلاتینیومی این اثر را دارند.
- خرابی میتوکندری و اختلال در عملکرد انرژی سلولی: کاهش توانایی سنتز ATP، اختلال در پتانسیل غشای میتوکندری و انتشار عوامل آپوپتوز
- مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوز): سلول‌هایی که بسامد تقسیم آن‌ها کاهش یافته یا قادر به ترمیم نیستند وارد وضعیت ایست دائمی می‌شوند.
- التهاب مزمن و فیبروز: در بافت‌هایی مانند ریه‌ها یا کبد بعد از آسیب التهابی، فیبروز ایجاد می‌شود که عملکرد را کاهش می‌دهد.

پیشگیری، تشخیص و مدیریت آسیب

- ✓ استفاده از داروهای محافظ: برخی آنتی اکسیدان ها یا مواد محافظ میتوکندری مانند- α لیپوئیک اسید در مطالعات پیش بالینی توانسته اند نوروپاتی ناشی از داروهایی مثل سیس پلاتین و پاکلیتاکسل را کاهش دهند.
- ✓ تنظیم دوز و زمان بندی درمان ها: تقسیم دوره ها، کاهش دزهای مضر در افراد مسن یا دارای مشکلات زمینه ای.
- ✓ پایش مداوم عملکرد ارگان ها: آزمایش های عملکرد کلیه، کبد و قلب پیش و حین درمان.
- ✓ مانیטورینگ ژنتیکی و بار جهش: مطالعات جدید نشان می دهند بررسی جهش در سلول های خونی بعد از شیمی درمانی می تواند کمک کند اثرات بلندمدت را پیش بینی کنیم.
- ✓ مراقبت های حمایتی: تغذیه مناسب، فعالیت بدنی، کنترل استرس، کاهش وزن، ترک سیگار، محافظت از پوست و مخاط ها.
- ✓ بازتوانی عصبی و توانبخشی: برای عوارضی مثل نوروپاتی یا اختلال شناختی، تمرینات عصبی، فیزیوتراپی و درمان های دارویی کمکی.
- ✓ پایش سرطان ثانویه: افرادی که تحت درمان های آلکیله کننده یا دوزهای بالا هستند، باید برای علائم سرطان های جدید بررسی شوند.

نتیجه گیری

داروهای شیمی درمانی از پایه های درمان سرطان اند و توانسته اند جان هزاران نفر را نجات دهند؛ اما آسیب سلول های طبیعی، هم کوتاه مدت و هم بلندمدت، یکی از دغدغه های بزرگ بیماران و پزشکان است. شناخت دقیق اثرات، عوامل خطر، و مکانیسم های آسیب به سلول های سالم به ما کمک می کند درمان هایی با توازن بهتری بین اثربخشی و ایمنی طراحی کنیم؛ مراقبت حمایتی را بهبود دهیم تا عوارض کندتر یا کمتر شوند؛ کیفیت زندگی پس از درمان برای بیماران را افزایش دهیم؛ از عوارض دیررس مانند سرطان ثانویه جلوگیری کنیم یا آن ها را زود تشخیص دهیم.

منابع

The long-term effects of chemotherapy on normal blood cells

Effects of Chemotherapy on the Immune System: Implications for Cancer Treatment and Patient Outcomes

Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a current review

Mitochondrial dysfunction and chemotherapy-induced neuropathic pain

Crosstalk between anticancer drugs and mitochondrial functions

Chemotherapy-induced secondary malignancies

Secondary malignancies following high dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation-systematic review and meta-analysis