

5-Fluorouracil이 拔齒創治癒에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

서울대학교 大學院 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(指導教授 金 宗 源)

李 光 倫

—目 次—

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 總括 및 考按
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄
- 寫眞附圖 및 說明

I. 緒 論

5-Fluorouracil은 強力한 抗腫瘍劑로서 Bosch等⁶⁾에 의하여 最初로 合成된 弗化 Pyrimidine製劑이며 DNA와 RNA合成을 抑制시키고 蛋白合成을 抑制시킨다.

따라서 蛋白合成이 旺盛한 腺組織腫瘍 特히 唾液腺腫瘍, 脾臟癌 및 乳癌等の 治療에 많이 利用되고 있다.¹²⁾

그러나 本 製劑가 強力한 抗腫瘍效果를 보이는 反面 여러가지 副作用을 隨伴한다. 過去 많은 抗腫瘍劑가 開發되어 臨牀적으로 應用되어 왔으나 抗腫瘍效果를 수록 副作用도 强하며 副作用이 輕微하면 抗腫瘍效果도 弱하여, 確實한 抗腫瘍作用을 期待하려면 藥劑의 副作用을 度外視할 수가 없다.¹⁴⁾

Chaube와 Murphy(1969)⁷⁾는 5-Fluorouracil의 畸形誘發에 對하여 研究하기 爲하여 妊娠白鼠에 5-Fluorouracil을 投與한 바 口蓋破裂, 兔唇, 倭小顎等이 惹起됨을 觀察하고 頭蓋骨의 化骨現象이 缺與됨을 報告하였다.

또한 崔(1975)²⁶⁾는 5-Fluorouracil이 骨端軟骨板의 成

長을 抑制시킴을 觀察하였다.

이와같이 5-Fluorouracil이 新生組織의 形成에 抑制效果를 갖고 있는 바 骨組織 治癒效果 特히 拔齒創의 治癒效果에 對한 研究는 殆無한 바 著者는 抗腫瘍劑로서 口腔癌의 治療에 많이 使用되고 있는 5-Fluorouracil을 白鼠腹腔內에 注射한 後 拔齒를 施行하여 拔齒創 治癒過程에 對한 影響을 觀察하고 이를 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1) 實驗材料

體重 120gm 乃至 150gm 內外의 生後 6個月된 雌性 白鼠 36頭를 使用하였고 36頭中 18頭를 實驗群으로, 나머지 18頭를 對照群으로 配定하였다.

抗腫瘍劑로는 5-Fluorouracil(鍾根堂製)을 使用하였다.

2) 實驗方法

實驗群은 5-Fluorouracil을 體重 kg當 12mg씩 腹腔內 4日間 連續 注射한 後 그 다음날 上顎 第1大白齒를 拔齒하였다.

對照群은 아무런 處置없이 上顎 第1大白齒를 拔齒하였다.

對照群과 實驗群은 拔齒後 共히 그 다음날을 實驗 第1日로 하여 1日, 5日, 10日, 15日, 30日, 40日에 屠殺시켰다.

實驗動物은 屠殺과 함께 拔齒窩를 中心으로 周圍顎骨을 切除하여 中性 10% Formalin에 2日間 固定하고 水洗後 4% HCl의 溶液에 6V의 直流電氣를 通한 電氣脫灰器에서 脫灰시켰다.

脫灰된 組織은 通法에 依하여 Paraffin包埋한 後 5~7 μ 의 切片을 製作하여 Hematoxylin-Eosin 重染色하여 鏡檢하였다.

III. 實驗成績

1) 對照群

(1) 拔牙後 第1日: 拔牙窩는 血餅으로 充滿되어 있고 拔牙窩壁에는 齒根膜이 部分的으로 殘存되어 있으며 이 齒根膜은 浮腫像과 血管의 擴張 및 白血球의 浸潤像을 보인다.

拔牙創周圍의 齒齦組織은 浮腫像과 血管의 鬱血 및 擴張된 像을 보이며 炎症細胞가 浸潤되어 있다.

(2) 拔牙後 第5日: 拔牙窩의 上部는 血餅으로 充滿되어 있고 齒槽壁의 殘存齒根膜으로부터 造纖維細胞의 增殖像을 보인다. 齒槽窩底에는 膠原性纖維로 構成된 成熟된 結締組織이 增殖되고 있다. 이 部位에서는 齒槽의 骨面으로부터 骨樑이 增殖되고 있고, 이 結締組織과 表面血餅層間에는 肉芽組織層이 介在되어 있다.

또한 齒槽頂과 齒槽壁에서는 破骨現象이 顯著하다. 隣接齒齦組織은 急性性 炎症細胞浸潤과 浮腫像을 보이고 있으며 齒齦上皮가 拔牙創으로 增殖되고 있다.

(3) 拔牙後 第10日: 拔牙創은 膠原性纖維로 構成된 成熟纖維組織과 石灰化된 骨樑으로 채워져 拔牙創의 輪廓이 不分明하여져 있으나 周圍骨面보다 若干 陷沒되어 있다.

拔牙創의 表面은 上皮로 被覆되어 있으나 上皮層이 菲薄하고 2乃至 3個의 重層扁平上皮層으로 이루어져 있고 Rete peg는 發達되지 않았다.

(4) 拔牙後 第15日: 拔牙後 第10日群의 所見과 大差 없으나 上皮層은 肥厚하며 Rete peg가 잘 發達되어 있다.

(5) 拔牙後 第30日: 拔牙後 第15日群과 大同小異하다.

(6) 拔牙後 第40日: 拔牙後 第15日群과 大同小異하다.

2) 實驗群

(1) 拔牙後 第1日: 拔牙窩는 血餅으로 充滿되고 그 表面에는 飲食物殘渣와 壞死된 腐骨片으로 混在되어 있다. 齒槽壁에서 壞死된 齒根膜이 部分的으로 存在하며 造骨細胞는 消失되어 있다. 拔牙窩周圍 骨髓組織은 浮腫像과 甚한 中性白血球의 浸潤像을 보인다.

拔牙創周圍의 齒齦上皮는 壞死되고 粘膜下 結締組織에서도 壞死像과 甚한 炎症細胞의 浸潤像을 보인다.

(2) 拔牙後 第5日: 拔牙創表面은 壞死組織과 血餅으로 被覆되고 拔牙窩의 中央部는 肉芽組織으로 構成되고 炎症細胞의 浸潤을 보이며 그 下部에는 纖維芽細

胞가 增殖되고 있다. 齒槽窩底의 骨面으로부터 이 纖維組織內로 新生骨樑이 增殖되고 있으며 齒槽窩外의 隣接骨髓腔으로도 增殖되고 있다.

그러나 齒槽窩內 纖維組織과 肉芽組織에 많은 破骨細胞가 散在되어 있고 骨壁과 齒槽頂에서도 破骨現象이 顯著하다.

拔牙創 周圍 齒齦組織의 炎症細胞浸潤과 齒齦上皮가 拔牙創으로 移住되고 있음이 認定된다. 周圍 骨髓腔內에서는 炎症細胞의 浸潤을 보인다.

(3) 拔牙後 第10日: 拔牙創은 血餅과 壞死組織으로 被覆되어 있고 그 下部에 肉芽組織層이 있고 그 밑에는 成熟된 纖維組織으로 構成되고 拔牙窩底의 骨面으로부터 石灰化가 잘된 骨樑들이 增殖되어 있다. 肉芽組織內에서는 小圓形細胞의 浸潤과 泡沫細胞가 出現하고 있다.

拔牙窩周圍 骨髓組織은 部分的으로 壞死되고 炎症細胞가 浸潤되어 있다.

骨壁 및 周圍骨柱에서의 破骨現象은 拔牙後 第5日群에 比하여 顯著히 減小되어 있고 齒槽頂骨은 吸收되어 鈍濁하며 이 部位에 破骨細胞들이 配列되어 있다.

(4) 拔牙後 第15日: 拔牙創의 周圍는 上皮로 被覆되어 있으나 中央部는 肉芽組織이 直接 表面에 露出되어 있고 肉芽組織 直下에는 膠原性纖維로 構成된 成熟纖維組織層이 있다.

肉芽組織과 纖維組織層에서 彌漫性的 小圓形細胞와 好酸球가 浸潤되어 있다. 齒槽壁에서는 破骨現象이 部分的으로 나타나고 있으나 周圍 骨髓腔에서는 造骨現象이 旺盛하다.

(5) 拔牙後 第30日: 拔牙創은 纖維組織과 骨組織의 增殖으로 拔牙創의 輪廓이 거의 消失되어 있다. 또한 拔牙創周圍는 上皮로 被覆되어 있으나 中央部는 上皮가 없이 肉芽組織이 直接 表面에 露出되어 潰瘍像을 보인다.

肉芽組織은 表在性으로 存在하고 그 下部에 膠原性纖維로 構成된 두터운 成熟結締組織層이 있다. 拔牙窩 周圍 骨組織은 緻密骨의 像을 보인다.

(6) 拔牙後 第40日: 拔牙後 第30日群의 所見과 大同小異하여 拔牙創 周邊은 上皮로 被覆되어 口腔粘膜의 組織像과 類似하다. 그러나 中央部는 上皮가 없고 肉芽組織이 表面에 直接 露出되어 있으며 表在性으로 一部에 局限되어 있다.

IV. 總括 및 考按

5-Fluorouracil은 進行性腫瘍에 對하여 有效한 抗腫

瘍劑로 Pyrimidine代謝에 障礙를 가져오는 抗代謝劑 (antimetabolite)이다.

1957年 Bosch等¹⁹⁾에 依하여 5-Fluorouracil의 抗腫瘍 效果에 對하여 最初로 記述된 以來 많은 研究業績들이 報告되어 왔다.

5-Fluorouracil의 細胞毒性(cytotoxicity)은 核酸代謝에 關與하는 酵素들을 抑制시키므로써 DNA의 合成을 抑制시키고, uracil이 5-Fluorouracil로 置換됨으로써 變形된 RNA가 生成되고, Pyrimidine nucleotide의 合成이 抑制됨으로써 RNA와 DNA의 生成에 障礙를 가져온다.²⁰⁾

正常組織에서 5-Fluorouracil의 主作用 部位는 骨髓, 大腸 및 小腸의 粘膜上皮等이고, 骨髓組織의 機能不全으로 因하여 顆粒細胞減少症이 惹起되며 血小板減少症을 가져온다.

口腔粘膜의 損傷으로는 口內炎 및 口腔粘膜의 發赤을 가져온다. 또한 白色의 斑點狀變化를 가져오며 더더는 粘膜의 壞死와 潰瘍을 가져온다.¹⁹⁾¹⁸⁾²³⁾

5-Fluorouracil은 放射線療法과 더불어 口腔癌에 많이 利用되는 抗腫瘍劑로 腫瘍治療時에 齒牙의 管理 및 口腔清潔狀態의 維持는 매우 重要하며 特히 拔牙은 그 自體가 分明한 外傷이며 感染經路를 열어 놓은 結果이고 또한 咀嚼機能의 喪失이 다르기 때문에 拔牙의 可否와 그 時期에 對하여 論難이 많다.²⁵⁾

本 實驗은 5-Fluorouracil을 體重 kg당 12mg씩을 4日 間 連續的으로 白鼠腹腔內 注射後 上顎 第1大白齒를 拔牙하여 拔牙創의 治療過程을 觀察한 것으로 對照群에서는 拔牙後 5日째에 上皮化가 始作되어 拔牙後 10日째에는 拔牙創의 上皮化가 完了되고 拔牙創이 上皮로 完全히 被覆되었으며 時日이 經過됨에 따라 上皮層의 Rete peg가 發達되어 正常 口腔粘膜의 像을 보였다.

그러나 實驗群에서는 拔牙後 1日과 5日째에는 對照群에서와 같은 組織像을 보였으나 創傷治癒는 極히 低調하여 實驗終了時까지도 完全治癒像은 볼 수 없었다. 特히 上皮化는 極히 緩慢하여 實驗 40日째까지도 完全히 拔牙創을 被覆시키지 못하고 있다.

이러한 所見은 5-Fluorouracil이 上皮組織의 增殖을 抑制시키므로써 惹起된 現象이 아닌가 思料된다.

實際로 5-Fluorouracil은 主로 癌腫의 治療에 많이 利用되고 있어 Heidelberg과 Ansfield(1963)¹⁹⁾는 消化器의 腺癌治療에 有效한 結果를 報告하였고, Ansfield等(1962),²⁾ (1969)¹³⁾은 乳癌과 女性生殖器癌에서 有效한 結果를 報告하였다.

Ivy(1962)¹⁵⁾는 5-Fluorouracil이 消化器癌腫에서 보 다도 乳癌에서 더 좋은 效果를 얻을 수 있다고 報告하였다.

Ansfield等 (1969)¹³⁾은 頭頸部癌에 放射線照射와 5-Fluorouracil을 併用하였고 Benninghoff와 Alexander (1968)²²⁾는 肺癌患者에서 放射線照射와 5-Fluorouracil을 併用하였으나 顯著한 治療效果는 얻지 못하였고 오히려 副作用이 甚하였다고 報告하였다.

5-Fluorouracil은 表在性 基底細胞癌(superficial basal cell carcinoma)과 前癌性角化症(precancerous keratosis) 및 色素沈着性 乾性皮膚症(xeroderma pigmentosum)의 治療目的으로 皮膚에 塗布하고 있다.

이 治療方法으로 表在性 基底細胞癌과 前癌性角化症은 完全한 治療效果를 가져온다고 報告되고 있다.⁸⁾¹⁷⁾²⁴⁾

그러나 이 療法에 對하여는 아직도 皮膚科醫師들이 實驗段階로 생각하고 있다.

Nadler와 Moor(1968)¹⁹⁾는 消化器腺癌患者에 5-Fluorouracil을 投與後에 Scaling dermatitis 및 脫毛症이 惹起됨을 觀察하였다.

이와 같이 5-Fluorouracil은 上皮組織의 增殖을 抑制하므로써 拔牙創外에도 創傷治癒時 上皮化의 遲延을 惹起시키는 當然한 結果라 하겠다.

正常的인 拔牙創의 治癒는 出血, 凝固, 齒槽骨壁 血管의 血栓, 血餅의 組織化, 拔牙創 表面의 上皮增殖, 損傷組織의 吸收와 新生骨形成의 順序를 밟는다.²⁹⁾

Astrand等(1969)⁴²⁾과 Sela等(1977)²²⁾은 白鼠拔牙創 治癒의 完成은 拔牙 3週後에 일어난다 하였고, 李,²⁵⁾ 崔²⁷⁾도 白鼠의 拔牙創이 拔牙後 2週에 完成되었음을 報告하였다. 本 實驗의 對照群에서는 拔牙後 10日째에 上皮化가 完了되었으며 15日째에서는 拔牙創이 正常 口腔粘膜으로 被覆되었다.

그러나 實驗群에서는 拔牙創內에 肉芽組織이 實驗終了時까지도 繼續殘存되고 있었고 隣接 骨髓組織의 壞死가 實驗 10日째까지도 볼 수 있었다. 그後 骨髓組織은 漸次 纖維組織으로 代置되고 있다.

이러한 骨髓組織의 變化는 많은 學者들이 報告한 5-Fluorouracil의 骨髓機能障礙를 뒷받침하고 있다. Grenwald(1973)¹¹⁾는 骨髓의 機能障礙가 5-Fluorouracil 投與後 頻繁히 일어나는 副作用이라 하였고, Rochlin(1962)²¹⁾은 口內炎이나 口腔粘膜의 潰瘍으로 藥物投與를 中斷한 後에도 甚한 白血球減少症이 繼續 惹起되고 있었음을 報告하였다.

Kennedy(1961)¹⁶⁾는 5-Fluorouracil 投與後 11日째에

서부터 22日 사이 에 甚한 顆粒細胞減少症과 血小板減少症을 가져오며 이 증상이 約 10日間 持續되었음을 報告하였다.

本 實驗에서 拔齒後 拔齒窩基部에서 纖維組織의 增殖과 骨樑의 增殖 및 造骨作用은 對照群에서와 大差 없는 것으로 보아 骨組織과 結締組織이 5-Fluorouracil 에 對하여는 큰 影響을 받지 않는다고 思料된다.

또한 5-Fluorouracil의 腫瘍治驗例中 大多數의 研究業績이 癌腫에 對한 報告였고 結締織性腫瘍에 對한 治療效果에 對하여는 報告된 論文이 적다.

그러나 崔²⁶⁾은 5-Fluorouracil의 骨端軟骨板의 成長에 미치는 影響을 觀察한 바 骨端軟骨板의 厚徑이 減少되고 軟骨板의 細胞增殖이 抑制됨을 報告하였다.

本 實驗에서 拔齒創에 肉芽組織이 實驗末期까지 表在性으로 存在하고 있었음은 拔齒創面에 上皮化가 遲延됨으로써 惹起된 結果로 思料되는 바이다.

V. 結 論

著者は 抗腫瘍劑로 口腔癌 治療時에 많이 利用되고 있는 5-Fluorouracil이 拔齒創治癒에 미치는 影響을 觀察코져 體重 kg當 12mg씩의 5-Fluorouracil을 連續 4日間 白鼠腹腔內에 注射한 後 上顎 第 1 大白齒를 拔齒하였으며 對照群은 아무런 造作없이 拔齒만을 施行하였다.

拔齒創의 治癒過程은 1日, 5日, 10日, 15日, 30日, 40日 經過後에 組織學的으로 對照群과 比較 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 5-Fluorouracil投與群이 對照群에 比하여 拔齒創治癒가 顯著히 遲延되어 對照群에서는 拔齒後 15日에 創傷治癒가 完了되었으나 實驗群에서는 拔齒後 40日에서도 創傷治癒가 繼續되고 있었다.

2. 拔齒創의 上皮化는 實驗群에서 極히 不振하여 對照群에서는 拔齒後 10日에 完了되었으나 實驗群에서는 實驗初에 隣接 齒齦上皮的 壞死像을 보였고 實驗終了時까지도 創傷의 上皮化는 不完全하여 肉芽組織의 一部가 表面에 露出되어 있었다.

3. 實驗群에서 拔齒窩周圍 骨髓組織의 壞死像을 實驗 5日에서 보았고 實驗 15日에서는 纖維組織으로 代置되었다.

4. 實驗群에서 骨組織의 增殖과 纖維組織의 增殖은 對照群에서와 大差없었다. 한편 破骨現象은 對照群에서 보다는 實驗群에서 약간 顯著하였고 炎症細胞浸潤은 對照群과 大差없었으나 肉芽組織內에서 泡沫細胞와 好酸球의 浸潤을 보였다.

(本 論文을 擧筆함에 있어 始終 指導鞭撻하여 주신

金宗源 指導教授님께 衷心으로 感謝드리며 金圭植 教授님의 激勵와 口腔病理學教室의 林昌潤 教授님께 深謝하오며 여러 口腔外科教授님 및 醫局員 여러분께 衷心으로 感謝드리는 바입니다.)

參 考 文 獻

1. Ansfield, F. J., Ramirez, G., Mackman, S., Bryan, G.T., and Curreri, A.R.: A Ten-Year Study of 5-Fluorouracil in Disseminated Breast Cancer with Clinical Results and Survival Times. *Cancer Res.* 29:1062, 1969.
2. Ansfield, F.J., Schroeder, J.M., and Curreri, A. R.: Five Years Clinical Experience with 5-Fluorouracil. *J.A.M.A.* 181:295, 1962.
3. Ansfield, F.J., Verrnund, H., and Gollin, F. F.: Advanced Cancer of the Head and Neck Treated with Radiotherapy Alone or Combined with 5-Fluorouracil. *Cancer Chemother. Rep.* 53:84, 1969.
4. Astrand, R., and Carlsson, F.E.: Changes in the Alveolar Process after Extractions in the White Rat. A Histologic and Fluorescence Microscopic Study. *Acta. Odont. Scand.* 27:113, 1969.
5. Benninghoff, D.L., and Alexander, L.L.: Treatment of Lung Carcinoma. Radiation versus Radiation Combined with 5-Fluorouracil. *New York J. Med.* 68:532, 1968.
6. Bosch, L., Harbers, E., and Heidelberger, C.: Studies on Fluorinated Pyrimidines. V. Effects on Nucleic Acid Metabolism in Vitro. *Cancer Res.* 18:335, 1958.
7. Chaube, S., and Murphy, M.L.: The Teratogenic Effects of 5-Fluorocytosine in the Rat. *Cancer Res.* 29:554, 1969.
8. Dillaha, C.J., Jansen, G.T., Honeycutt, W.M., and Holt, G.A.: Further Studies with Topical 5-Fluorouracil. *Arch. Derm.* 92:410, 1965.
9. Euler, H.: Die Heilung von Extraktions Wounder. *Deutch. Monat. Zahn.* 4:685, 1923.
10. Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 6th Ed., 1280. Macmillan Publishing Co., Inc., 1980.
11. Greenwald, E.S.: *Cancer Chemotherapy.* 2nd Ed., 198. Medical Examination Publishing Co., Inc., 1973.

12. Hartmann, K-U., and Heidelberger, C.: Studies on Fluorinated Pyrimidines. XIII. Inhibition of Thymidylate Synthetase. *J. Biol. Chem.* 236:3006, 1961.
13. Heidelberger, C., and Ansfield, F.J.: Experimental and Clinical Use of Fluorinated Pyrimidines in Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 23:1226, 1963.
14. Heidelberger, C., Kaldor, G., Mukherjee, K.L., and Danneberg, P.B.: Studies on Fluorinated Pyrimidines. XI. In Vitro Studies on Tumor Resistance. *Cancer Res.* 20:903, 1960.
15. Ivy, H, K.: Treatment of Breast Cancer with 5-Fluorouracil. *Ann. Int. Med.* 57:598, 1962.
16. Kennedy, B.J., and Theologides, A.: The Role of 5-Fluorouracil in Malignant Disease. *Ann. Intern. Med.* 55: pt. 2, 719, 1961.
17. Klein, E.: Tumor of Skin. IX. Local Cytostatic Therapy of Cutaneous and Mucosal Premalignant and Malignant Lesions. *New York J. Med.* 68: 877, 1968.
18. Levin, R.J.: Anatomical and Functional Changes of the Small Intestine Induced by 5-Fluorouracil. *J. Physiol.* 197:73, 1968.
19. Nadler, S.H., and Moor, G.E.: A Clinical Study of Fluorouacil. *Surg. Gynec. Obstet.* 127:1210, 1968.
20. Reeves, W.J.Jr., and Cailleau, R.: Mechanism of Growth Inhibition by 5-Fluorouracil. Reversal Studies with Pyrimidine Metabolites in Vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131:1068, 1969.
21. Rochlin, D.B., Shiner, J., Langdon, E., and Ottoman, R.: Use of 5-Fluorouracil in Disseminated Solid Neoplasms. *Ann. Surg.* 156:105, 1962.
22. Sela, J., and Jaffe, A.: The Role of Bone Remodelling in the Healing of Extraction Socket in Rats. *Acta. Anat.* 97:241, 1977.
23. Weathers, D.R., and Halstead, C.L.: Histologic Study of the Effect of 5-Fluorouracil on Chemically Induced Early Dysplasia of the Hamster Cheek Pouch. *J. Dent. Res.* 48:157, 1969.
24. Williams, A.C., and Klein, E.: Experiences with Local Chemotherapy and Immunotherapy in Premalignant and Malignant Skin Lesions. *Cancer.* 25: 450, 1970.
25. 李義雄: 放射線照射가 白鼠顎骨 및 拔齒創治癒에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. *大齒協會誌* 17: 215, 1979.
26. 崔東振: 5-Fluorouracil이 白鼠大腿骨의 骨端軟骨板의 成長에 미치는 影響에 關한 研究. *最新醫學* 18:1429, 1975.
27. 崔淙生: 齒根粉末이 拔齒創治癒에 미치는 響影에 關한 實驗的 研究. *대한구강병리학회지* 4:15, 1978.

EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECTS OF 5-FLUOROURACIL ON THE HEALING OF
EXTRACTION WOUND IN THE RAT.

Lee, Kwang Yun. D.D.S., M.S.D.

Dept. of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University.

Led by Prof. Kim, Jong Won. D.D.S., M.S.D., Ph.D.

.....> Abstract <.....

The fluoropyrimidine, 5-fluorouracil, has proved to be one of widely useful agents for the treatment of patients with advanced cancer. The major sites of action of 5-fluorouracil on normal tissue are the bone marrow, and the epithelium of both the large and the small intestines, and the oral mucosa as well.

This experiment was undertaken to investigate the effects of 5-fluorouracil on the healing process of extraction wound.

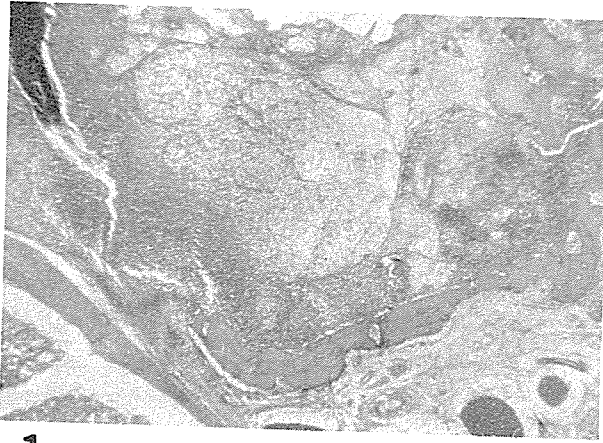
Thirty eight albino rats, weighing from 120gm to 150gm, were divided into experimental (18 rats) and control (18 rats) group. The rats of experimental group were injected with intraperitoneal doses of 12mg/kg 5-fluorouracil on the basis of body weight every day for 4 days. After having finished the injection, the maxillary first molar was extracted. The controls were processed like experimental group except for 5-fluorouracil injection. The animals were sacrificed on the 1st, 5th, 10th, 15th, 30th, and 40th day after extraction, and the healing processes of extraction wounds were observed histologically.

The results are as follows;

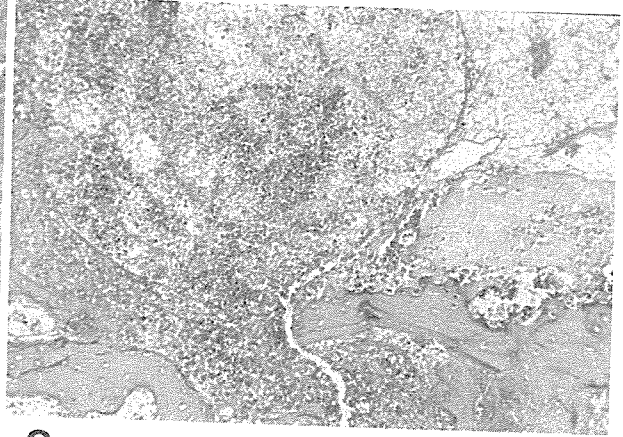
1. The healing periods were delayed markedly in experimental group in comparison with control group. The clinical healing of the extraction wound was completed on the 15th day, but in experimental group, it delayed until 40 days after experiment.
2. The epithelization of the extraction wound was completed on the 10th day in control group, but it was not completed until 40th day in experimental group, and the granulation tissue was exposed at the surface of the wound.
3. The bone marrow tissue surrounding the extraction socket showed necrosis on the 5th day in experimental group and it was replaced by fibrous tissue on the 15th day.
4. There was no difference in fibroplasia and ossification of extraction socket between the control and experimental group. But the initial osteoclastic phenomenon was marked in experimental group rather than in the control group. There was no difference in inflammatory infiltration and granulation tissue formation between the two groups.

EXPLANATION OF THE PHOTOMICROGRAPHS

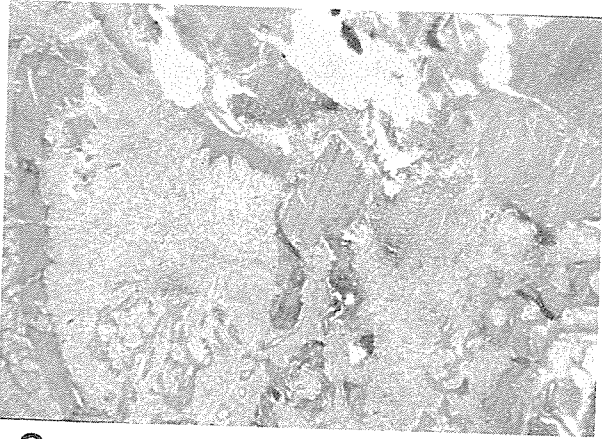
- Fig. 1. Photomicrograph of control group one day after extraction shows extraction socket filled with blood clot and inflammatory cell infiltration in the neighbouring marrow spaces. ($\times 32$)
- Fig. 2. Photomicrograph of experimental group 5 days after extraction denotes extraction socket wall showing osteoclastic activity in the alveolar bone and necrosis of periodontal membrane. ($\times 100$)
- Fig. 3. Photomicrograph of control group 5 days after extraction denotes the extraction wound filled with fibrous connective tissue at the bottom of the wound and superficial granulation tissue. Partial epidermization is noted in the surface of wound. ($\times 32$)
- Fig. 4. Highpower magnification of the upper section. Note the resorption of bone fragments and alveolar crest and granulation tissue filling the upper half of the wound. ($\times 100$)
- Fig. 5. Photomicrograph of experimental group shows a portion of extraction wound in 10 days after extraction which is filled with fibrous connective tissue. But the surface of wound denotes granulation tissue with lack of epidermization. ($\times 100$)
- Fig. 6. Photomicrograph of experimental group 15 days after extraction. Note the shallow socket filled with fibrous connective tissue at the bottom and with granulation tissue on the surface. The epidermization is not completed. ($\times 100$)
- Fig. 7. Photomicrograph of control group 15 days after extraction shows the complete epidermization which is covering the sound surface. ($\times 32$)
- Fig. 8. Photomicrograph of experimental group 15 days after extraction shows thin epithelial covering on the wound surface and granulation tissue under the epithelial covering. But the left corner of the wound surface is denuded. ($\times 100$)
- Fig. 9. Photomicrograph of experimental group 30 days after extraction. Note the incomplete epidermization and exposure of granulation tissue on the surface. ($\times 32$)
- Fig. 10. Highpower magnification of the upper section shows partial epidermization and diffuse inflammatory cell infiltration in underlying connective tissue. ($\times 100$)
- Fig. 11. Photomicrograph of experimental group 40 days after extraction. Note the incomplete epidermization, fibrosis, and ossification. ($\times 32$)
- Fig. 12. Highpower magnification of the upper section at the bottom of extraction socket. Note the fibrous neighbouring marrow tissue. ($\times 100$)



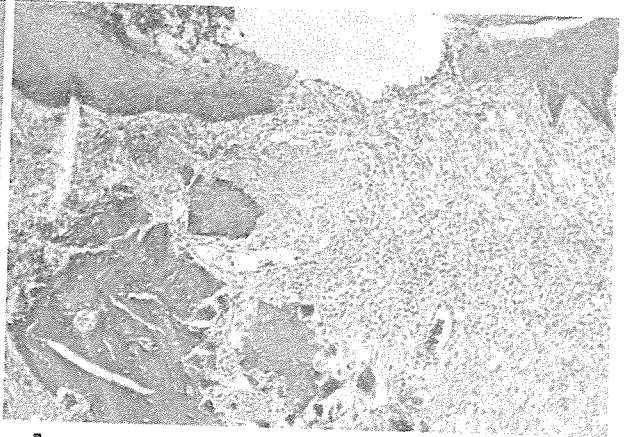
1



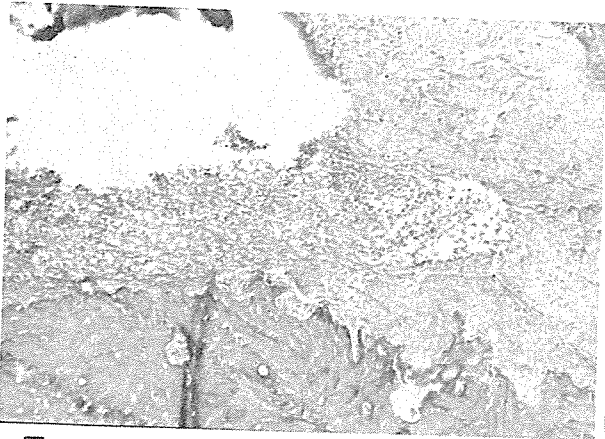
2



3



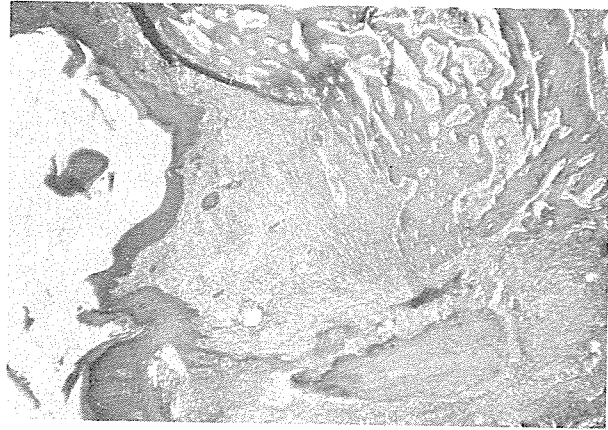
4



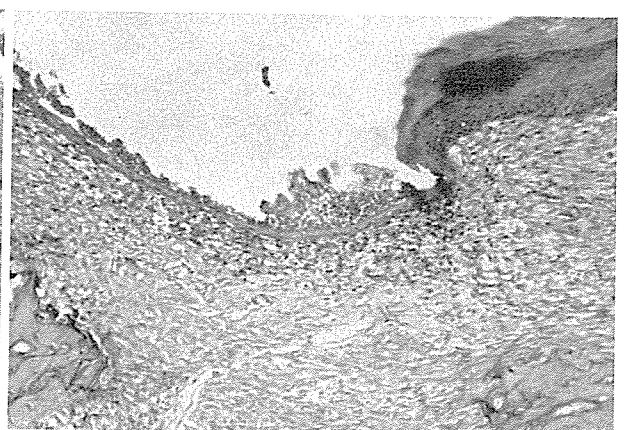
5



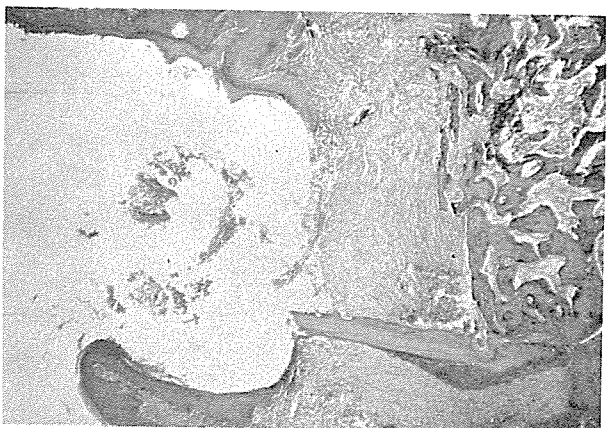
6



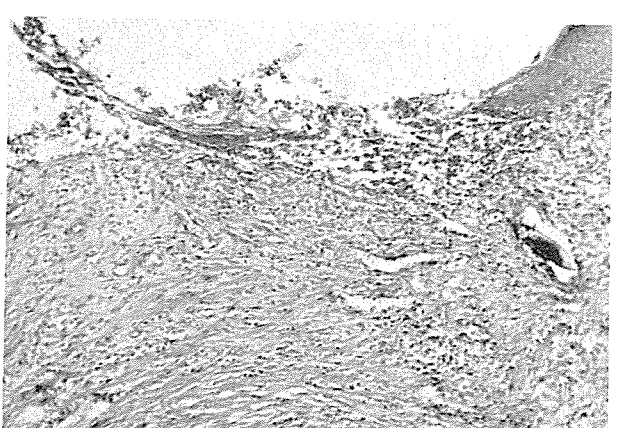
7



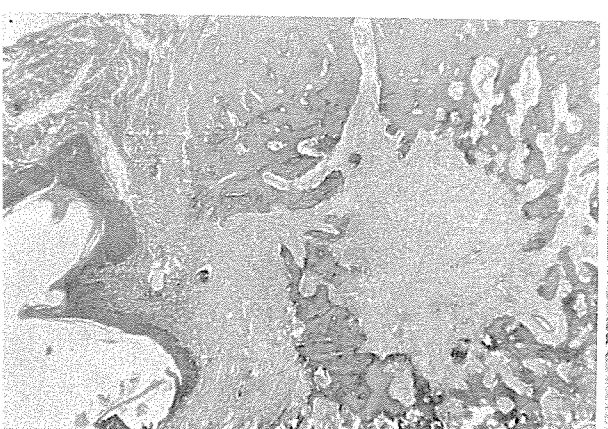
8



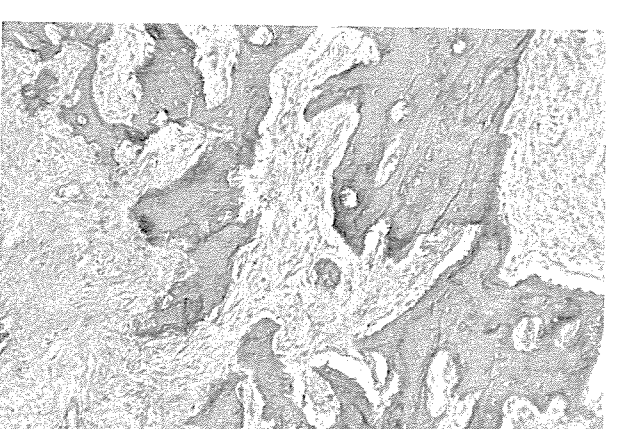
9



10



11



12