

Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Dental Gelişim Üzerine Etkisinin İncelenmesi

The Effect of Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia on Dental Maturity in Children

Aysun Avşar¹, Gül Seda Yücel¹, Canan Albayrak²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tedavisinin dental yaş üzerine etkisini sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak incelemektir.

Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalına tedavi amacıyla başvuran ALL tedavisi tamamlanmış yaş aralığı 4-14 olan 47 ALL hastası çalışma grubunu, aynı yaştaki ve cinsiyetteki 47 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Dental sebeplerle alınan panoramik radyografiler üzerinde Demirjian yöntemi kullanılarak dental yaş belirlenmiştir. Her radyografi iki değerlendirici tarafından incelenerek değerlendirme hatası minimize edilmiştir. Gruplar arası farklılığı belirlemek için bağımsız T-testi uygulanmıştır. Sonuçların istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Panoramik radyografilerde Demirjian metoduyla dental yaş hesaplandığında, her iki grupta da cinsiyetler arasında dental ve kronolojik yaşın istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında ALL tedavisi gören çocukların dental yaşının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kemoterapiyle birlikte radyoterapi uygulanan grupta dental yaşın, sadece kemoterapi uygulanan gruba göre yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: ALL tedavi uygulanan çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi içeren tedavi protokolü dental yaş üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, dental yaş, kronolojik yaş

Abstract

Objective: The purpose of this study is to study the effect of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) on dental age by comparing the same in healthy children.

Methods: 47 ALL patients aged between 4-14 years and 47 healthy children of the same age and sex composed the study group. Dental age of the patients was determined by Demirjian method using panoramic radiographs taken for dental purposes. To minimize the error, each radiograph was evaluated by two dentists. To determine the difference between the groups independent T-test was done. Statistical significance level was chosen as $p < 0.05$.

Results: There was no statistically significant difference between genders in both groups in dental and chronological age, obtained from the panoramic radiographs using Demirjian method. Dental age of the children with ALL treatment was found to be statistically higher than that of the control group. For the group of patients who had both chemotherapy and radiotherapy, the dental age was observed to be higher when compared to the dental age of the group who had chemotherapy only, but the difference was found to be not statistically significant.

Conclusion: It is found that chemotherapy and radiotherapy treatments affected the dental age of children who had ALL treatment.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, dental age, chronological age

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında hematopoetik hücre proliferasyonu ve farklılaşmasındaki genetik anomaliden kaynaklanan malignite olan lösemnin, en sık görülen türüdür. Hematolojik maligniteler için tedavi seçenekleri tek başına veya kombine kemoterapi, radyoterapi ve hematopoetik kök hücre naklini içermektedir. ALL malignitelerinde sağ kalım oranının artması, kısa ve

uzun dönemde görülen yan etkilerin artışına neden olmaktadır.¹⁻³ Özellikle erken yaşlarda hemopoetik kök hücre naklinden önce yapılan yoğun kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları en ciddi komplikasyonları ortaya çıkarmaktadır. Tanı ve tedavi zamanında çocuğun yaşı, tedavi protokolü, kullanılan ilaçlar, dozları, alım ve uygulama sıklığı, dental gelişimi etkileyebilecek olası faktörler olarak görülmektedir.⁴⁻⁶

Çocuğun genel büyüme ve gelişiminin bir parçası olan diş gelişimi önemli bir maturasyon ölçme yöntemidir. Dental yaştan belirlemesi, oral kavitede diş germlerinin kalsifikasyon sürecine dayanmaktadır. Kesintisiz ilerleyen bir süreç olan dental kalsifikasyon formasyonu, diş erüpsiyonundan daha iyi bir fizyolojik maturasyon ölçümü olarak görülmelidir. Literatürler gözden geçirildiğinde, çocuklarda bazı sistemik hastalıklarda

Demirjian metodu kullanılarak dişlerdeki kalsifikasyon derecesine göre dental yaştan belirlendiği çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.⁶⁻¹³ Ancak ALL tedavisinin dental yaş üzerine etkisiyle ilgili araştırmaların az olması nedeniyle kesin sonuçlar elde edilememiştir.¹⁴⁻¹⁷

Bu çalışmanın amacı, radyoterapi ile kombine veya sadece kemoterapi içeren tedavi ALL protokollerinin çocukların dental yaştan üzerine etkisini incelemektir.

	HASTA SAYISI	KRONOLOJİK YAŞ	DENTAL YAŞ	SD	SE
ALL GRUBU	47	7.9	10.2	0.6	0.1
KONTROL GRUBU	47	8.2	8.5	0.4	0.007

Tablo 1: ALL Tedavisi Gören Çocukların Kronolojik Ve Dental Yaştan Sağlıklı Çocuklarla Karşılaştırılması

MATERYAL VE METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalına tedavi amacıyla başvurmuş, yaş aralığı 4-14 olan 47 ALL hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı yaştaki ve cinsiyetteki 47 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Herhangi bir sistemik hastalığa sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı ve tedaviye başlama yaşı, ALL tedavi protokolü ve tedavi süresini içeren demografik bilgileri kaydedilmiştir. Çalışma için etik kuruldan onay ve hastaların ailelerinden onam formu alınmıştır.

Dental sebeplerle alınan panoramik radyografiler üzerinde Demirjian¹⁸ yöntemi kullanılarak dental yaş belirlenmiştir. Her radyografi iki değerlendirici tarafından incelenerek değerlendirme hatası minimize edilmiştir. Bu yöntemde diş gelişimi 8 aşamada tanımlanmaktadır ve her birine bir skor verilerek dental mineralizasyon şeması oluşturulmaktadır. Bu şemaya göre her birey için sol mandibular yedi daimi dişin aşamaları ayrı ayrı kaydedilmiştir. Demirjian yönteminin orijinal tablosundan yararlanılarak kızlar ve erkekler için ayrı ayrı aşama skorları belirlenmiştir. Bireyin 7 dişinin toplam skoru ile gelişim skoru elde edilmiş ve Demirjian dönüşüm tablosu kullanılarak dental yaşa çevrilmiştir.

Gruplar arası farklılığı belirlemek için bağımsız T-testi (independent T-testi) uygulanmıştır. Sonuçların istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ALL tedavisi gören çocukların ve kontrol grubunu oluşturan çocukların % 56'sının kız, %44'ünün erkek olduğu ve yaş ortalamasının sırasıyla 7,9 yıl ve 8,2 yıl olduğu belirlenmiştir. ALL grubundaki 49 çocuğun %85'inin tanı aldığında 5 yaşın altında olduğu saptanmıştır.

Panoramik radyografilerde Demirjian metoduyla dental yaş hesaplandığında, hem ALL hem de kontrol grubunda kız çocuklarının dental yaştan kronolojik yaştan daha yüksek olduğu ama aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bir olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Her iki grupta da cinsiyetler arasında dental ve kronolojik yaştan istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubuyla kıyaslandığında ALL tedavisi gören çocukların dental yaştan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo1).

ALL grubunda uygulanan tedavi metoduna göre kemoterapiyle birlikte radyoterapi uygulanan grupta dental yaştan, sadece kemoterapi uygulanan gruba göre yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Günümüzde çocukluk çağı kanserinin en fazla görülen türü olan ALL tedavisinin sağ kalım başarısını arttırması, tedavi protokolüne bağlı olarak ortaya çıkan

yan etkilerin görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Kemoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı, tercihen seçici ölüm sağlayan bir tedavi şekliyle, radyoterapi tedavisinde ise bir dokunun radyosensitivitesi mitotik aktivitesine ve diferansiyasyon derecesine bağlıdır.¹⁹⁻²¹ Her iki tedavinin de direk sitotoksik etkisinin yanı sıra, hastalıktan kaynaklı komplikasyonlar ve uygulanan tedavinin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisinden dolayı dental dokularda ciddi değişiklikler meydana gelebilmektedir. Çocuğun gelişmekte olan dental dokularındaki hücre siklusuna kemoterapik ajanların girmesi, gecikmiş dental gelişim ve dental anomalilere neden olmaktadır.²²⁻²⁶

Dental yaşı belirlemek için, diş dokularının kalsifikasyon ve sürme zamanına bakılmaktadır. Diş kalsifikasyonunun analizi, diş sürme zamanının incelenmesinden daha etkin bir yöntemdir, çünkü sürme olayı kısa süren bir olaydır ve kesin zamanını belirlemek zordur, oysaki kalsifikasyon analizi radyografiler ile sürekli olarak kayıt altına alınabilen devamlı bir süreçtir.^{27,28} Dental gelişiminin belirlenmesinde pek çok yöntem kullanılsa da bizim çalışmamızda da kullanılan Demirjian metodunun yüksek derecede güvenilirlik ve hassasiyet derecesine sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.²⁹⁻³¹

Antineoplastik tedavi alan hastalarda dental gelişimle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarla benzer olarak çocukların %85'i 5yaşın altında ALL tanısı almıştır.^{14,15} Çalışmamızda ALL ve kontrol grubunda dental ve kronolojik yaşlar kıyaslandığında, ALL'li çocukların ortalama dental yaşı, ortalama kronolojik yaştan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunurken, kontrol grubunda dental yaş ve kronolojik yaş ortalamaları arasında bir fark bulunmamıştır. Pajari ve ark³², radyoterapi ile kombine veya sadece kemoterapi alan 38 çocukta aynı metodu kullanarak dental gelişimi inceledikleri çalışmalarında sonuçlarımızla benzer olarak tedavi gören çocukların dental yaşının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulmuşlar, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda dental yaşın istatistiksel olarak daha yüksek bulunmasında, tedavide kullanılan kemoterapik ajanlar nedeniyle apikal erken kapanmanın etken olduğu düşünülmektedir.^{21,23-26} Bizim sonuçlarımızın aksine Dahllöf ve ark³³, sadece kemoterapi uygulanan 44 hastada kontrol grubuna kıyasla dental-kronolojik yaş arasında hiç bir ilişki gözlemlemelerini rapor etmişlerdir. Bu farkın, Dahllöf ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamıza dahil olan ALL'li çocuklara kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedavi

metodları kıyaslandığında, tüm hastalarda kemoterapinin farklı modellerinin kullanıldığını hatırlamak gerekmektedir. Jaffe ve arkadaşlarına³⁴ göre kemoterapik ajanların çeşitliliği, çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmaya çok olanak vermemektedir. Ayrıca diş gelişiminin aksamasına sebep olabilen tedavi süresince kullanılan diğer ilaçların, hastalığın kendisinin ve kötü beslenme faktörlerinin sonuçlarını da göz ardı etmemek gerekmektedir.

Cinsiyetlere göre dental yaş incelendiğinde, Flores ve arkadaşlarının¹⁴ çalışmasına benzer olduğu gibi cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre ALL tedavi uygulanan çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi içeren tedavi protokolü dental yaş üzerinde etkilidir. Bu sonuçta tedavide uygulanan ajanların uygulama süresinin, dozunun ve tedavi sırasında kullanılan diğer ilaçların, beslenmenin etkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002;95:1767–1772.
2. Agarwal V, Joyce M. Microbiologically Documented Fungal Infections in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: 12.5-Year Experience at a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36: e528–e532.
3. van der Elst KC, Pereboom M, van den Heuvel ER, et al. Insufficient Fluconazole Exposure in Pediatric Cancer Patients and the Need for Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Children. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1527–33.
4. Inaba H, Gaur AH, Cao X, et al. Feasibility, Efficacy, and Adverse Effects of Outpatient Antibacterial Prophylaxis in Children With Acute Myeloid Leukemia. *Cancer* 2014; 120:1985–92.

5. Proc P, Szczepanska J, Skiba A, Zubowska M, Fendler W, Młynarski W. Dental Anomalies as Late Adverse Effect among Young Children Treated For Cancer. *Cancer Res Treat* 2015 Oct 14. <http://e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2015.193>. 20Jan2016.
6. Kawala B, Matthews-Brzozowska T, Bieniasz J, Noczyńska A. Dental and skeletal age in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone--preliminary report. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2007;13: 210-2.
7. Holderbaum RM, Veeck EB, Oliveira HW, Silva CL, Fernandes A. Comparison among dental, skeletal and chronological development in HIV-positive children: a radiographic study. *Braz Oral Res* 2005;19:209-15.
8. Cantekin K, Yilmaz Y, Cantekin I, Torun Y. Comprehensive dental evaluation of children with congenital or acquired heart disease. *Cardiol Young* 2013;23:705-10.
9. Diz P, Limeres J, Salgado AF et al. Correlation between dental maturation and chronological age in patients with cerebral palsy, mental retardation, and Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 808-17.
10. Gaethofs M, Verdonck A, Carels C, de Zegher F. Delayed dental age in boys with constitutionally delayed puberty. *Eur J Orthod* 1999;21:711-715.
11. Edler RJ. Dental and skeletal ages in hypopituitary patients. *J Dent Res* 1977;56:1145-53.
12. Pirttiniemi P, Poikela A, Huggare J, Löppönen T. Dental maturation in children with shunt-treated hydrocephalus. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 651-4.
13. Bezerra IS, Topolski F, França SN, Brücker MR, Fernandes Â. Assessment of skeletal and dental ages of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Braz Oral Res* 2015; 29: 1-5.
14. Flores AP, Monti CF, Brunotto M. Dental and chronological age in children under oncological treatment. *J Forensic Sci* 2015; 60: 453-6.
15. Khojastepour L, Zareifar S, Ebrahimi M. Dental anomalies and dental age assessment in treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2014; 4:172-7.
16. Vasconcelos NP, Caran EM, Lee ML, Lopes NN, Weiler RM. Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. *Forensic Sci Int* 2009;184: 10-4.
17. Kung AY, Zhang S, Zheng LW, Wong GH, Chu CH. Oral health status of chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. *Open Dent J* 2015; 9: 21-30.
18. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 1973;45: 211-27.
19. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998;19:144-72.
20. Fowler JF. The linearquadratic formula and progress infractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-94.
21. Barberia E, Hernandez C, Miralles V, Maroto M. Paediatric patients receiving oncology therapy: review of the literature and oral management guidelines. *Eur J Paediatr Dent* 2008; 9:188-94.
22. Joshi S, Hegde AM, Rai K, Shetty S. Evaluation of salivary sialic acid levels in acute lymphoblastic leukemic children and its correlation with dental caries experience. *J Clin Pediatr Dent* 2013; 37: 309-13.
23. Lauritano D, Petruzzi M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: A prospective controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17: e977-80.
24. Carrillo CM, Corrêa FN, Lopes NN, Fava M, Odone Filho V. Dental anomalies in children submitted to antineoplastic therapy. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69: 433-7.
25. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer* 2014;22:2009-19.
26. Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarlı G. Long term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary flow factors in childhood. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104: 781-9.
27. Eid RM, Simi R, Friggi MN, Fisberg M. Assessment of dental maturity of Brazilian children aged 6 to 14 years using Demirjian's method. *Int J Paediatr Dent* 2002;12: 423-8.
28. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE Jr. Age Variation Of Formation Stages For Ten Permanent Teeth. *J Dent Res* 1963;42:1490-502.
29. Nolla CM. The development of permanent teeth. *J Dent Child* 1960; 27: 254-266.
30. Lilliquist B, Lundberg M. Skeletal and tooth development. *Acta Radiol Diagn* 1971;11: 97-111.
31. Mörnstad H, Staaf V, Welander U. Age estimation with the aid of tooth development: a new method based on objective measurements. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 137-43.
32. Pajari U, Lahtela P, Lanning M, Larmas M. Effect of anti-neoplastic therapy on dental maturity and tooth development. *J Pedodont* 1988; 12: 266-274.
33. Dahloff G, Nasman M, Borgstrom A, et al. Effect of Chemotherapy on dental maturity in

- children with hematological malignencies.
Pediatr Dent 1989;11: 303-308.
34. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, et al. Dental and maxillofacial abnormalities in long term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck.
Pediatrics 1984;73: 816-826.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Aysun AVŞAR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı Kurupelit 55200
Samsun - Türkiye
E-posta : aysun.avsar@hotmail.com