

Çocuklarda Lösemi ve Ağız İçi Bulguları

Leukemia and Intraoral Symptoms in Pediatric Patients

Şebnem Nezahat Koçan, Seçil Çalışkan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Eskişehir, Türkiye

Özet: Bu derlemedeki amacımız, çocuklarda lösemimin erken teşhis edilmesi, klinik özellikleri, komplikasyonları ve ağız içi tedavi yaklaşımları hakkında bilgi vermektir. Pubmed, Research Gate ve Google Scholar arama motorlarında 'leukemia in children'; 'oral manifestations for leukemia'; 'leukemia oral symptoms' kelimeleri aratıldı. Literatürlerin başlık ve özetleri değerlendirildi, uygun literatürler seçilerek analiz edildi. Lösemi hematopoetik hücrelerin normalden fazla çoğalmasıyla seyreden malign bir hastalıktır. Etiyolojisi kesin değildir. İlerleme şekline göre akut ve kronik olabilir. Bunun dışında hücrelerin tipine göre ana olarak lenfositik ve myelositik olarak da sınıflandırılır. Tedavisi remisyon induksiyonu, konsolidasyon ve idame tedavisi olmak üzere üç aşamada yapılır. Yüksek risk grubu lösemi hastalarında kemik iliği nakli yapılması tercih edilebilir. Lösemimin tipleri ve tercih edilen tedavi şekline göre ağız içi bulgular farklılık arz edebilir. Semptomlar daha çok pansitopeni (anemi, nötropeni ve trombositopeni) nedeniyle oluşur. Mukozal solgunluk, dişeti kanaması, ekimoz, ülserasyon, trismus, gingival hiperplazi ve mukozal enfeksiyonlar en fazla gözlenen bulgulardır. Tedavi sırasında ve sonrasında ise yapılan işlemlere bağlı olarak mukozitis, kserostomi, deskuamasyon, kandidiazis görülmektedir. Lösemi çocukluk döneminde en fazla görülen malign hastalıktır. Vücutun diğer bölgelerinde olduğu gibi ağız içinde de bulgu verir ve henüz tanı konmamış kişilerde hastalık açısından yönlendirici olabilir. Hastalığın tanısında diş hekimlerine büyük sorumluluk düşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lösemi; Oral Bulgular; Pedodonti

Abstract: Aim of present review is to provide information about the early diagnosis of leukemia, clinical features, complications, and oral treatment approaches in children. The words 'leukemia in children'; 'oral manifestations for leukemia'; 'leukemia oral symptoms' were searched in Pubmed, Research Gate and Google Scholar search engines. The titles and summaries of the literatures were evaluated, and appropriate literature was selected and analyzed. Leukemia is a malignant disease with hematopoietic cells multiplying more than normal. Its etiology is uncertain. The disease can be acute and chronic, depending on how it progresses. It is classified as lymphocytic and myelocytic depend on the histological type of cells. The treatment is carried out in three stages: remission induction, consolidation and maintenance therapy. Bone marrow transplantation can be preferred in patients with high risk leukemia. Intraoral symptoms and treatment may differ depending on the types of leukemia. Symptoms are mostly caused by pancytopenia (anemia, neutropenia and thrombocytopenia). Mucosal paleness, gingival bleeding, ecchymosis, ulceration, trismus, gingival hyperplasia and mucosal infections are the most common symptoms. Because of the procedures performed, during and after treatment mucositis, xerostomy, desquamation can be observed. Leukemia is the most common malignant disease in childhood. Like the other parts of the body, it gives symptoms in the mouth and can be a guide for diagnosis of disease. Dentists have a great responsibility in the diagnosis of the disease.

Keywords: Leukemia; Oral Symptoms; Pediatric Dentistry

ORCID ID of the authors: Ş.N.K. 0000-0003-1335-3190, S.Ç. 0000-0002-8099-584X

Received 19.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

Correspondence: Şebnem Nezahat KOÇAN- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Eskişehir, Türkiye
e-mail: sebnem_kocan@hotmail.com

1. Giriş

Lösemi normal kemik iliği fonksiyonlarının bozulmasına neden olan hematopoetik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize bir malignitedir ve çocukluk döneminde en fazla görülen kanserdir. 15 yaş altı çocuklarda Amerika Birleşik Devletleri'nde görünme sıklığı yaklaşık 100.000'de 4'tür. (1, 2) Çocukluk dönemi kanserlerinin %30 unu oluşturur. (3)

Bu derlemedeki amacımız, çocuklarda lösemnin erken teşhis edilmesi, klinik özellikleri, komplikasyonları ve ağız içi tedavi yaklaşımları hakkında güncel bilgilerin sunulmasıdır.

2. Gereç ve Yöntem

Pubmed, Research Gate ve Google Scholar arama motorlarında 'leukemia in children'; 'oral manifestationsforleukemia'; 'leukemia oral symptoms' kelimeleri aratıldı. Literatürlerin başlık ve özetleri değerlendirildi, uygun literatürler seçilerek analiz edildi.

3. Bulgular ve Analiz

1845 yılında Bennet yayınladığı makalede lösemnin o dönemde düşünülen aksine kanda gözlenen iltihaptan farklı bir hastalık olduğunu söylemiştir. (4) Lösemi kelimesi ilk kez Virchow tarafından 1847 senesinde kullanılmıştır. (5) 1870 senesinde Neumann tarafından lösemi hastalarında kemik iliğinde değişimler olduğunu bildirmiştir. (6)

Lösemide risk faktörleri iyonize radyasyon, kimyasal maddeler (hidrokarbonlar, pestisitler), annenin gebelik döneminde alkol veya sigara kullanması, genetik, annenin gebelik döneminde enfeksiyon geçirmesi olarak sıralanabilir. (2, 7, 8) Ayrıca, Down sendromu, Nijmegenbreakage sendromu, Turcot sendromu, Fankoni Aplastik Anemi, Bloom Sendromu, Diamond Blackfan Anemisi, ShwachmanDiamond sendromu, Klinefelter sendromu, Ataksi Telanjiektazi, Nörofibromatozis tip 1, Li-Fraumeni Sendromu, Kostmann Sendromu, Diskeratozis Konjenita, Noonan Sendromu, Ciddi

Konjenital Nötropeni, Familyal Trombosit Bozukluğu, Trombositopeni tip 5 ve tip 2 ve GATA2 eksikliği lösemi ile ilişkili hastalıklardır. (9, 10)

Hastalık ilerleme şekline göre akut ve kronik olabilir. Akut lösemiler daha çok çocuklarda, kronik lösemiler ise daha çok yetişkinlerde görülür. Bunun dışında hücrelerin tipine göre ana olarak lenfositik ve myelositik olarak da sınıflandırılır. (1, 11)

Çocuklar lösemi tanısı konmadan 1-6 hafta öncesinde semptom göstermeye başlar. Semptomlar kemik iliğindeki lösemik hücrelerin oranına göre değişiklik gösterir. Bu hücrelerin kemik iliğinde çoğalmasına bağlı olarak kırmızı ve beyaz kan hücreleri ve platelet hücrelerinin sayısı azalır. Anemi gelişir ve eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesi azalır. Böylece kırgınlık, halsizlik, keyifsizlik ve baş ağrısı semptomları oluşur. Nötropeni nedeniyle bakteri enfeksiyonlarına yakalanma riski artar. Trombositopeni nedeniyle morarma, peteşi, purpura, dişeti ve burunda kanama gözlenir. Hastalar kemik ağrısı hisseder. Ekstramedullar lösemik yayılım nedeniyle lenfadenopati ve hepatosplenomegali gelişebilir. Santral sinir sistemi tutulumu olabilir. Buna bağlı olarak baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve boyun tutulması gözlenebilir. Daha çok üçüncü, dördüncü, altıncı ve yedinci kranial sinirlerde tutulum olur. (11)

Tedavi remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (intensifikasyon fazı) ve idame tedavisi şeklindedir. Remisyon indüksiyonu fazının amacı lösemik hücre yükünün %99'dan fazlasını temizlemek ve sağlıklı hematopoezi sağlamaktır. Konsolidasyon fazında ise ilaca dirençli rezidüel lösemi hücrelerinin eliminasyonu için yapılan tedavidir. Bu faz ile relaps olasılığı azaltılır. İdame fazı relapsı önlemek amacıyla yapılır. Yaklaşık 2-2,5 sene sürer. (12, 13) Yüksek risk grubu akut lenfoblastik lösemi ve akut miyeloid lösemi hastalarında kemik iliği nakli tercih edilebilir. İlk allojenik kök hücre nakli 1957 senesinde Thomas ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hematolojik kök hücre naklinde kaynak

olarak kemik iliği, periferik kan kök hücreleri, kordon kanı kullanılabilir. Kemik iliği kök hücreleri arka iliak kanattan toplanır. Düşük risk grubundaki akut lösemilerde kemoterapi ile daha iyi prognoz sağlanabildiği için kemik iliği nakli ilk aşamada tercih edilmez. Kronik miyelositer lösemide ise kanıtlanmış tek tedavi şekli kemik iliği naklidir. (14)

Ağız İçi Bulguları

Erken dönemde görülen semptomlar pansitopeni (anemi, nötropeni veya trombositopeni) ile ilişkili olabilir. Kırıklık, dispne, ateş, solgunluk, kilo kaybı, kanama görülebilir. Ağız içinde tonsiller etkilenebilir. Mukozal solukluk, gingival kanama, ekimoz, perikoronit, mukozal enfeksiyonlar fark edilebilir. Baş boyun bölgesinde lenfadenopati gözlenebilir. (15) Bütün lösemilerde gingival hiperplazi görülebilir ancak en yaygın olarak akut myeloid lösemide görülür. Lösemide gingival hiperplazi şüpheli olarak hızla oluşur, spontan kanama vardır, dental plak veya diş taşı ile ilişkili değildir. İnterpapiller bölge, marjinal ve yapışık gingivada görülür ve yavaş yavaş dişin kronunu kaplar. Bazen hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar. (16, 17)

Lösemi tedavisine başlamadan önce hastalar diş hekimine konsülte edilmelidir. Hastalardan panoramik röntgen filmi alınmalı ve oral hijyen eğitimi verilmeli, günde 2-3 kez yumuşak diş fırçasıyla fırçalaması önerilmelidir. (18, 19) Dental tedavi yapılması gerekliyse mutlaka onkoloji doktoru ile konsülte edilmelidir. Koruyucu amaçlı flor uygulaması, pit ve fissur örtücü yapılması önerilir. Hasarlı restorasyonlar ve keskin kenarlı dişler düzeltilmelidir. Kanal tedavisi ya da ampütasyon ihtiyacı olan süt dişlerinin, pulpal tedaviler kontrendike olmamasına rağmen, komplikasyon riskini azaltmak için çekilmesi önerilir. Asemptomatik, kanal tedavisi görmüş daimi dişlere işlem uygulanması gerekmez. Kanal tedavisi gerektiren, semptomatik daimi dişlerin tedavisi kemoterapiden bir hafta önce tamamlanabilecekse yapılabilir aksi takdirde; ekstraksiyon yapılmalıdır. Oral hijyen kötüyse sabit ortodontik tedaviler ve yer tutucular çıkartılmalıdır. (18)

Lösemi tedavisi sırasında, oral hijyenin sağlanması önemlidir. Günde iki kez yumuşak diş fırçası ve diş macunu ile dişler fırçalanmalıdır. Küçük çocukların dişleri veli tarafından fırçalanmalıdır. Bakteri kolonizasyonunu önlemek için, diş fırçası kullanıldıktan sonra kurutulmalı, klorheksidin ile temizlenmeli ve sık aralıklarla değiştirilmelidir. Normal fırçalamaya dayanamayan, aşırı mukozitli hastalarda ekstra yumuşak diş fırçaları ve diş macunu olmadan fırçalama önerilebilir. Acil olmayan dental işlemler tedavi sonrasına ya da immun sistemin iyi olacağı zamana ertelenebilir. Dental tedavi yapılmadan önce onkoloji doktoru ile konsülte edilmelidir. (20) Trombosit sayısı $75.000/mm^3$ 'den yüksek hastalarda dental tedavi öncesi ek işleme gerek yoktur. $40.000-75.000/mm^3$ arasında işlem öncesi ve işlemden 24 saat sonrasında trombosit transfüzyonu yapmak düşünülebilir. $40.000/mm^3$ 'den az olan hastalarda acil dental müdahale gereken durumlarda onkoloji bölümü ile konsülte edilmeli ve öneriler doğrultusunda ek uygulamalar yapılmalıdır. Nötrofil sayısı $2.000/mm^3$ 'den çok olan hastalarda dental tedavi öncesi ek işleme gerek yoktur. $1.000/mm^3$ 'den az olan hastalarda ise acil dental müdahale gereken durumlarda onkoloji bölümü ile konsülte edilmelidir ve öneriler doğrultusunda ek antibiyotik profilaksisi yapılabilir. (21)

Kanser tedavisine bağlı olarak mukozit, fırsatçı enfeksiyonlar, kanama, kserostomi, ağrı görülebilir. Mukozit tedavinin 3-5. gününden sonra oluşur. 7-14. günlerde pik yapar. Komplike olmayan mukozit kemoterapi bittikten 3 hafta sonra spontan olarak iyileşir. İlk belirti eritemdir. Ağızın her bölgesinde oluşabilir ancak daha çok keratinize olmayan bölgelerde görülür. (22) Fırsatçı enfeksiyonlar olarak fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar görülebilir. Kullanılan ilaçlar nedeniyle nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Kaslarda güçsüzlük, parastezi, pulpitis benzeri ağrılar ve de kanser tedavisi nedeniyle kserostomi görülebilir. Başlangıçta tükürüğün miktarı azalır; tedavi devam ettikçe tükürüğün pH'sı ve tamponlama kapasitesi de azalır. Kemoterapi nedeniyle oluşan kserostomi geçicidir. (19)

Hastalar, tedavi bittikten sonra ilk sene içinde üç ayda bir, daha sonra altı ayda bir kontrol edilmelidir. (18)

4. Tartışma ve Sonuç

Lösemide, erken dönemde hastaların çoğunda oral belirtiler görülmesi nedeniyle diş

hekimleri şüpheli durumlarda dikkatli olmalıdır. Tedavi öncesi ve sonrasında komplikasyon riskini en aza indirmek için önlemler alınmalı, gerekli koruyucu uygulamalar ve tedaviler yapılmalıdır. Hastalığın tanısında diş hekimlerine büyük sorumluluk düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Seth R, Singh A. Leukemias in children. The Indian Journal of Pediatrics. 2015;82:817-24.
2. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41:189-96.
3. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and prospects in pediatric leukemia. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2016;46:229-41.
4. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Medical and Surgical Journal*. 1845;64:413-23.
5. Virchow R. Zur pathologischen physiologie des blutes. II. Weisses blut. Archives of Pathology, *Anatomy and Physiology*, I. 1847:563-72.
6. Neumann E. Ein neuer fall von Leukämie mit erkrankung des knochenmarks. *Archives Heilkunde*. 1872;13:502-8.
7. Jin M, Xu S, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:3760-4.
8. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental health perspectives*. 2007;115:138-45.
9. McReynolds LJ, Savage SA. Pediatric leukemia susceptibility disorders: manifestations and management. *ASH Education Program Book*. 2017;2017:242-50.
10. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Çocuk Dergisi*. 2012;12:153-8.
11. Colby-Graham MF, Chordas C. The childhood leukemias. *Journal of pediatric nursing*. 2003;18:87-95.
12. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12:6-15.
13. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:166-78.
14. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. *Türk Pediatri Arşivi*. 2014;49:91-8.
15. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ, Fischer Rubira CM, da Silva Santos PS. Leukemic oral manifestations and their management. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17:911-5.
16. Demirer S, Özdemir H, Şencanc M, Marakoğlud I. Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *European journal of dentistry*. 2007;1:111-4.
17. Guan G, Firth N. Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukaemia: a case report. *Australian dental journal*. 2015;60:123-7.
18. Xavier AM, Hegde AM. Preventive protocols and oral management in childhood leukemia-the pediatric specialist's role. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:39-43.
19. Özmekik Ö, Ulukapı I. Kemoterapi alan çocuklarda diş hekimliği yaklaşımı. *Acta Odontologica Turcica*. 2014;31:154-9.
20. Hong CH. Considerations in the pediatric population with cancer. *Dental Clinics of North America*. 2008;52:155-81.
21. Dentistry AAoP. Dental management of pediatric patients receiving immunosuppressive therapy and/or radiation therapy. *The reference manual of pediatric dentistry*. 2018;40:422-30.
22. Cheng K, Molassiotis A, Chang A, Wai W, Cheung S. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *European journal of cancer*. 2001;37:2056-63