

AKUT LÖSEMİ VE HODGKIN LENFOMALI ÇOCUKLARDA DİŞETİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN KLİNİK VE HISTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ (****)

Yrd. Doç. Dr. A.VURAL (*), Doç. Dr. Z.KARAKAŞ (**), Dr.N.NARLI (**), Uz. Dr. B.AVGİN (**), Dr. Ş.BAŞSİMİTÇİ (***), Dr. A.HOŞ (**), Doç. Dr. A.ARSLAN (*), Doç. Dr. B.URRAHMAN (***), Uz. Dr. M.KİLİNÇ (**)

ÖZET: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1992-1993 yıllarında 13 akut lösemi (4'ü yüksek risk ALL, 7'si iyi risk ALL, 2'si ANLL olan) ve 10 Hodgkin lenfomali 23 hastada dişeti değişiklikleri klinik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Hastaların 11'i (% 47.8)'i erkek, 12 (% 52.2)'si kız olup ortalama yaşları 9.2 idi. Ağız bakımında hastaların 8 (% 34.7)'inde dişeti hiperemisi, 2 (% 8.6)'sinde aftöz lezyon, 1 (% 4.3)'inde gingivitis, 1 (% 52.37)'inde dişeti hipertrofisi saptandı. Hastaların 12 (% 52.2)'sinde dişeti klinik olarak normal olmakla birlikte, tümünde histopatolojik değişiklikler saptandı. Histopatolojik incelemede hastaların 21 (% 91.3)'inde değişen derecelerde iltihabi hücre infiltrasyonu, 19 (% 82.6)'unda kantoz, 15 (% 65.2)'inde değişen derecelerde kollagen artışı, 10 % 43.4)'unda rete ridgelerde uzama, 3 (% 13)'ünde hiperkeratoz saptandı. Sadece 1 (% 4.3) hastada lösemik infiltrasyon vardı. Dişeti değişikliklerinin lösemi ve lenfomalı hastaların tümünde görülmesi nedeniyle bu değişikliklerin daha çok kemoterapi etkisiyle oluştuğu düşünüldü.

SUMMARY: Gingival changes of 13 acute leukemias (4 cases high risk ALL, 7 cases low risk ALL, 2 cases ANLL), 10 Hodgkin's lymphomas diagnosed between 1992-1993 at Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric were evaluated clinically and histopathologically. 11 (47.8 %) cases were male. 12 (52.2 %) cases were female and average age was 9.2. We observed oral findings were gingival hyperemia in 8 patients (34.7 %), aphthous lesion in 2 patients (8.6 %), gingivitis in 1 patient (4.3 %) and gingival hypertrophy in 1 patient (4.3 %). Histopathological changes were detected at all cases, although gingiva was normal in 12 of 23 cases clinically. On microscopic examination, various degrees of inflammatory cell infiltration in 21 patients (91.3 %), acanthosis in 19 patients (82.6 %), various degrees of increasing collagen fibers in 15 patients (65.2 %), elongation of rete ridges in 10 (43.4 %) patients and hyperkeratosis in 3 (13 %) patients were detected. In only one case had leukemic infiltration. Because of the gingival changes appeared all of the patients with leukemia and lymphoma, we thought that these changes are due to effect of chemotherapy.

GİRİŞ

Malignansili hastaların yaklaşık % 40'da görülen oral komplikasyonlar tedavi öncesi veya tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Kanserli hastaların yaşam süresi uzadıkça potansiyel oral problemlerin sıklığı da artmaktadır. Bu hastalardaki oral bulgular malign hücre in-

filtrasyonu veya kemoterapi etkisine bağlanmakta olup ayrıca değişik nedenlerle oluşan immünoşüpresyon durumlarında ve lokal iritanların etkisiyle de meydana gelebilmektedir (1,5,9). Akut lösemilerde dişeti değişiklikleri lösemik infiltrasyona, enfeksiyona, lokal iritanlara, hastalığa bağlı immünoşüpresyona, kemoterapide kullanılan ilaçların direkt toksik etkisi ve miyelosüpresyon etkisi sonucu gelişen anemi, lökopeni ve trombositopeniye bağlı olabilir (6,9). Malignansili hastalardaki oral komplikasyonlardan çok çeşitli nedenler sorumlu tutulduğundan, akut lösemili ve Hodgkin lenfomalı hastalarımızdaki dişeti değişiklikleri bu faktörlerin etkisini araştırmak amacı ile klinik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. A.B.D.

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi

**** VII. Pediatrik Tümörler Kongresinde Poster olarak tebliğ edilmiştir

TABLO 1: HASTALARIMIZDAKİ DİŞETİ BİYOPSİ BULGULARI

	Ağız bakımı alan			Ağız bakımı almayan			Genel
	Lösemi n: 5	Lenfoma n: 3	Toplam n: 8 (%)	Lösemi n: 8	Lenfoma n: 7	Toplam n: 15 (%)	Toplam n: 23 (%)
Hücre infiltrasyonu	4	3	7 (87.5)	8	6	14 (93.3)	21 (91.3)
PNL	-	-	-	-	-	-	-
Lenfosit	3	3	6 (75.0)	1	4	5 (33.0)	-
Mixt	1	-	1 (12.5)	7	2	9 (60.0)	-
Yok	1	-	1 (12.5)	-	1	1 (6.60)	-
Akantoz	4	3	7 (87.5)	6	6	12 (80.0)	19 (82.6)
Kollagen artışı	2	3	6 (75.0)	3	6	9 (60.0)	15 (65.2)
Ödem	-	-	2 (25.0)	-	-	13 (86.6)	14 (60.9)
Konnektif doku	1	-	1 (12.5)	3	-	3 (20.0)	-
Epitel	1	-	1 (12.5)	6	4	10 (66.6)	-
Rete-Ridgelerde uzama	2	2	4 (50.0)	3	3	6 (40.0)	10 (43.4)
Miksomatöz değişiklik	-	-	-	1	2	3 (20.0)	3 (13.0)
Hiperkeratoz	-	1	1 (12.5)	2	-	2 (13.3)	3 (13.0)
Parakeratoz	-	1	1 (12.5)	2	-	2 (13.3)	3 (13.0)
Vaskülarite artışı	-	-	-	2	-	2 (13.3)	2 (8.60)
Lösemik infiltrasyon	-	-	-	1	-	1 (6.6)	1 (4.30)
Retelerde küntleşme	1	-	1 (12.5)	-	-	-	1 (4.30)

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'de 1992-1993 yılları arasında izlenen 13 akut lösemili (4'ü yüksek risk ALL, 7'si iyi risk ALL, 2'si ANLL), 10'u Hodgkin lenfomalı (4'ü evre III, 6'sı evre IV) 23 hastadaki dişeti değişiklikleri klinik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Hastaların 11 (% 47.8)'i erkek, 12 (% 52.2)'si kız olup ortalama yaşları $9.2 \pm (2.5-14)$ yaş arası) yıl idi.

Ortalama 9.61 ± 5.61 aylık (3-24 ay) kemoterapiden sonra trombosit sayısı $100000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olan hastalardan steril şartlarda dişeti biyopsisi yapıldı. Üst premolar segmentin dişeti papillasından alınan biyopsi materyali formalinde tespit edilerek takibe alındı. Parafine gömülerek 5 µ'luk kesitler yapıldı. Kesitlerden biri rutin histopatolojik inceleme için Hematoksilin Eozin (HE) ile, ikincisi kollagen için Masson Trichrome ile boyandı. Preparatlar daha sonra ışık mikroskopunda değerlendirildi.

BULGULAR

Ağız bakısında hastaların 8 (% 34.7)'inde dişeti hipere-misi, 2 (% 8.6)'sinde aftöz lezyon, 1 (% 4.3)'inde gingivit, 1 (% 4.3)'inde dişeti hipertrofisi saptandı. Hastalarımızın 12 (% 52.2)'sinde dişeti klinik olarak normal olmakla birlikte tümünde histopatolojik değişiklikler saptandı.

Histopatolojik incelemede hastaların 21 (% 91.3)'inde değişen derecelerde iltihabi hücre infiltrasyonu, 19 (% 82.6)'unda akantoz (Resim 1), 15 (% 65.2)'inde değişen derecelerde kollagen artışı, 10 (% 43.4)'unda rete ritgelerde uzama (Resim 1), 3 (% 13)'ünde hiperkeratoz saptandı. Sadece yüksek risk ALL olan ve klinik olarak dişetinde hipertrofi bulunan 1 (% 4.3) hastada lösemik infiltrasyon saptandı (Resim 2).

Hastalarımız ağız bakımı alanlar ve almayanlar olarak değerlendirildiğinde, ağız bakımı almayan 15 hastanın 8 (% 66.6)'inde klinik olarak patoloji varken, ağız bakımı alan 8 hastanın 2 (% 25)'sinde patoloji saptandı. Bu iki hasta da lökopenik idi. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde ise ağız bakımı yapılmayan hastalarda ödem ve miksomatöz

değişiklik daha fazla olup, ağız bakımı almayan hastalarda parçacıkların hakim olduğu miks tipte, ağız bakımı alanlarda ise lenfositlerin hakim olduğu hücre infiltrasyonu vardı. Diğer bulgular her iki grupta benzer oranlardaydı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Malign hastalarda saptanan ağız mukozası değişikliklerinin etyolojisi kesin belli olmayıp oluşumunda değişik mekanizmaların rol oynadığı bildirilmektedir. Akut lösemideki dişeti değişiklikleri lösemik infiltrasyona, immünosupresyona, enfeksiyona, lokal iritanlara ve kemoterapiye bağlı olabilir. En çok akut monositik lösemide görülen dişeti infiltrasyonu sonucu dişetinde intra ve intersellüler ödem, degenerasyon, epitelde kalınlaşma veya incelme, inflamasyon, kوریumda immatür lökosit infiltrasyonu ve psödomembranöz nekroz görülebilir (1,5,6,9). Sadece yüksek risk ALL'li bir hastamızda dişeti biyopsisinde, semik infiltrasyon bulunması nedeniyle histopatolojik değişiklikler malign hücre in-



Resim 1: Çok katlı yassı epitelde akantoz, rete ridgelerde uzama HEx16

filtrasyonu ile açıklanamadı. Lösemik hastalardaki oral semptomlar, lösemik infiltrasyon dışında anemi, nötropeni ve trombositopeniden de kaynaklanabilir. Kanama, nötropeni, oral bakteri ve mikotik etkenlere karşı direncin azalması sonucu infeksiyon gelişir (6,9). Hastalarımızda dişeti biyopsisinin trombosit sayısı 100000/mm³'ün üstündeyken alınmış olması, 2 hasta dışında lökopeni olmaması, sadece 1 hastada lösemik infiltrasyon saptanması nedeniyle dişeti değişiklikleri lökopeni, trombositopeni ve lösemik infiltrasyonla açıklanamadı.

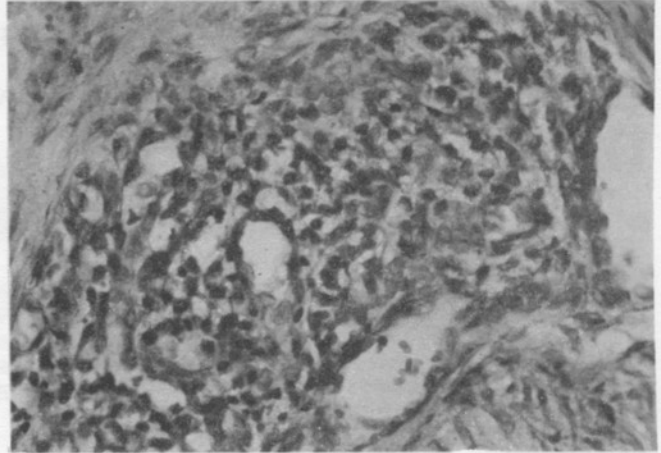
Literatürde lösemide irritasyonlara karşı enflamatuvar cevabın değiştiği bu nedenle kalkulus, yiyecek artıkları, travma gibi lokal irritanların klinik olarak gingivitis, dişeti hiperemisi ve hiperplazisi gibi dişeti değişikliklerine ol açtığı bildirilmektedir (1,6,9). Hastalarımızın % 52.2'sinde dişetinin klinik olarak normal olması nedeniyle lokal irritanların da primer sebep olmadığı görülmektedir. Ağız bakımı almayan hastalarda daha yüksek oranda gingiva hipertrofisi, hiperemisi görülmesi lokal irritanların olayı ağırlaştıran faktör olarak rol oynadığını göstermektedir. Dişeti hiperplazisi ve hipertrofisi lösemik infiltrasyondan çok lokal irritasyona karşı enflamatuvar cevap olarak gelişir. Kötü oral hijyen diş yüzünden besin artıklarının kalmasına yol açarak irritasyonu artırır (6).

Akut lösemiler dışında NHL'da da oral bulgular (ödem, ülserasyon) bildirilmiş olup altta yatan immün yetmezliğe ve malign hücre metastazına bağlanmıştır (2,8).

Lösemilerde oral hastalık sıklıkla tedavide kullanılan kemoterapötiklerle komplike olur veya üzerine eklenir. Kemoterapötik ajanlar antimetabolit ve immünoşüpresandırlar (7,9). Malign hastaların tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların etkisi nonspesifik olup, normal dokular üzerine de etkilidir. Oral mukoza yüksek mitotik indekse sahip olması nedeniyle kemoterapinin nonspesifik toksik etkilerinin en sık görüldüğü yerlerden biridir. Yaş ilerledikçe mukozanın mitotik indeksinin azalması nedeniyle genç hastalar yaşlılara göre kemoterapinin somatotoksik etkilerine daha duyarlıdır (7).

Kanser tedavisinin oral komplikasyonları tedavinin direkt ve miyelosüpresif etkisi sonucu olmak üzere 2 ana grupta toplanabilir. Direkt etki normal dokunun sitolizi, ülserasyon, yüzeysel mukozanın generalize kaybı şeklindedir. MTX, adriamisin, siklofosfamid, vincristine, deksametazon gibi bazı kemoterapötik ilaçlar değerlerine göre daha somatotoksiktirler (7). Behçet hastalığı nedeniyle uzun süre (3 ay-2 yıl) sistemik siklosporin-A kullanan hastalarda tedavinin yan etkisi olarak gingival biyopside hipertrofi, enflamasyon, kollagen liflerde artma, parakeratoz, akantoz, ödem, miksomatöz değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca bu değişikliklerin tedavi süresiyle ilgili olduğu ve tedavi kesildikten sonra da devam ettiği bildirilmiştir (3,4). Uzun süre kemoterapi alan hastalarımızda da bu bulguların değişik oranlarda görülmesi kemoterapötik ilaçların direkt etkisi olarak değerlendirildi. Kemoterapötik ilaçların oluşturduğu miyelosüpresyon, lösemideki oral komplikasyonların önemli bir nedeni olmakla birlikte sadece 2 hastamızda nötropeni olduğundan miyelosüpresyonun dişeti üzerindeki etkisi değerlendirilemedi.

Ağız bakımı alan hastalarımızın % 25'inde, ağız bakımı almayanların ise % 66.6'sında klinik olarak patoloji saptan-



Resim 2: Konnektif doku içerisinde perivasküler alandaki lösemik infiltrasyon HEX165

ması lokal irritanların ve ağız hijyeninin önemini göstermektedir. Gingiva biyopsisinde ağız bakımı almayanlarda parçaların hakim olduğu mikst tipte, ağız bakımı alanlarda ise lenfositlerin hakim olduğu tipte hücre infiltrasyonu görülmesi, lokal irritanların enflamasyonu arttırdığı görüşünü desteklemektedir (7,9). Kötü oral hijyen diş yüzünden besin artıklarının kalmasına neden olarak irritasyonu artırır. Bu nedenle hastaların kemoterapi öncesi ve sonrasında dikkatli ağız muayenesinden geçirilmesi, lokal irritanların temizlenmesi, ağız bakımı sıklığının miyelosüpresyon derecesine göre ayarlanması gerekmektedir. Ancak dikkatli ağız bakımıyla lezyonlarda belirgin iyileşme sağlanmakla birlikte tam olarak düzelme olmaz (6,9). Ağız bakımı alan hastalarımızda da histopatolojik değişikliklerin saptanması bu görüşü desteklemektedir. Malignansili hastalardaki oral problemler nutrisyonel bozukluklara yol açarak klinik tabloyu daha da ağırlaştırabilir. Kanserli hastanın oral problemlerine yardımcı olunması hastanın hayat kalitesini yükseltecektir.

KAYNAKLAR

1. Glickman I: Clinical Periodontology. Philadelphia and London WB Saunders Co. p: 455-460 (1953).
2. Grooth RH, Van Merkesteyn JPR, Bras J: Oral manifestations of non-Hodgkin's lymphoma in HIV infected patients. Int. J. Oral Maxillofac Surg. 19: 194-196 (1990).
3. Pisanty S, Rahamim E, Ben-Ezra D, Shoshan S: Prolonged Systemic Administration of Cyclosporin A Affects Gingival Epithelium. J. Periodontol 61 (2) 138-141 (1990).
4. Pisanty S, Shoshan S, Chajek T, Maftir G et al: The effect of Cyclosporin A (CSA) Treatment on Gingival Tissue of Patients with Behçet's Disease. J. Periodontol, 59 599-603 (1988).
5. Rose LF: Periodontal disease in children and adolescents. State of the art. (Ed: Elisha R. Richardson) Tennessee 91-96 (1979).
6. Shklar G: Oral Cancer. Ed: Shklar G. WB Saunders Co, Tokyo p: 304-308 (1984).
7. Sonis ST, Lockhart PB: Oral Cancer. Ed Shklar G. WB Saunders Co, Tokyo p: 186-201 (1984).
8. Süderholm A.L., Lindasit K, Heikinho K, Forssell K, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas presenting through oral symptoms. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 19: 131-134 (1990).
9. Torouil M, Couley G: Essential of Periodontology and Periodontics. London: p: 10-15 (1969).