

Gyermekkorban alkalmazott kemoterápiás kezelések késői orális manifesztációi

dr. Németh Orsolya

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Garami Miklós Igor egyetemi docens, PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Oláh Éva egyetemi tanár, MTA doktora
Dr. Németh Zsolt egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Dobó Nagy Csaba egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Vágó Péter egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Szeberényi Júlia egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Budapest
2014

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	1
1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés	6
2.1. Gyermekkori daganatos megbetegedések és túlélésük a XXI. században ..	6
2.1.1. Hazai és nemzetközi helyzet	6
2.1.2. Tumorregiszterek	6
2.2. Gyermekkori daganatellenes kezelések	7
2.2.1. Daganatterápia	7
2.2.2. Leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek.....	8
2.2.3. A kemoterápia mellékhatását befolyásoló tényezők	8
2.3. A kemoterápiás kezelések késői mellékhatásai	9
2.3.1. Általános mellékhatások	9
2.3.2. Dentális eltérések	11
2.3.3. A fog keményszöveteire gyakorolt hatás	12
2.3.4. Késői vagy gátolt odontogenesis.....	13
2.3.5. Szájhigiénés és parodontális indexek.....	18
2.3.6. Craniofacialis eltérések (orthodontiai anomáliák, maxillofacialis eltérések) ..	19
2.3.7. Nyálmirigyeket érintő eltérések	22
3. Célkitűzések	23
4. Módszerek	24
4.1. Vizsgálatban résztvevő személyek.....	24
4.2. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelést kapott 12 éves gyermekek dentális eltéréseinek szájhigiénés és parodontális státuszának vizsgálata	25
4.2.1. Klinikai vizsgálat	25
4.2.2. Szájhigiénés indexek OHI-S, PI meghatározása	25
4.2.3. DMF-T, DMF-S és RI indexek meghatározása	26
4.2.4. Parodontális index meghatározása	27

4.3. Rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekek nyálvizsgálata	27
4.3.1. Nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció meghatározása.....	27
4.3.2. Palatinális nyálszekréció meghatározása	28
4.3.3. A nyál pufferkapacitásának meghatározása	29
4.3.4. A szájüregben leggyakrabban előforduló betegségeket okozó mikroorganizmusok mikrobiológiai vizsgálata	29
4.4. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek radiológiai vizsgálatai.....	30
4.4.1. Fogfejlődési rendellenességek meghatározása orthopantomogram felvétel segítségével.....	30
4.4.2. Cephalometriai analízisek	31
4.5. Adatok rögzítése és tárolása (Dental 4. Plus, SMILE)	33
4.6. Adatfeldolgozás és statisztikai elemzések	34
4.6.1. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek dentális eltéréseinek vizsgálata és szájhigiénés indexek meghatározása	34
4.6.2. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek nyálvizsgálata.....	34
4.6.3. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek radiológiai vizsgálatai	35
5. Eredmények	36
5.1. Kronológiai és dentális kor változása kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekeknél	36
5.2. Status	37
5.2.1. Morfológiai és színbeli eltérések előfordulása a vizsgált csoportban.....	37
5.3. Státuszok	38
5.3.1. Szájhigiénés státusz.....	38
5.3.1.1. Silness-Löe index értékelése a vizsgált csoportban.....	38
5.3.1.2. OHI értékelése a vizsgált csoportban	38
5.3.2. Parodontális index értékelése a vizsgált csoportban	39
5.3.3. DMF-T értékelése a vizsgált csoportban.....	39
5.4. Nyálvizsgálat	41
5.4.1. Nyugalmi és stimulált nyál szekréciójának leíró statisztikája.....	41

5.4.2.	Palatinalis nyál leíró statisztikája.....	43
5.4.3.	Pufferkapacitás összehasonlító elemzése.....	44
5.5.	Mikrobiológiai vizsgálatok	44
5.6.	Maxillofacialis vizsgálatok.....	46
5.6.1.	Teleröntgen felvételek kiértékelésének eredményei	46
5.6.1.1.	Ricketts analízis.....	47
5.6.1.2.	Hasund analízis	48
6.	Megbeszélés.....	51
7.	Következtetések	57
8.	Összefoglalás	59
8.1.	Summary	60
9.	Irodalomjegyzék.....	61
10.	Saját publikációk jegyzéke	78
10.1.	Értekezéssel kapcsolatos magyar nyelvű közlemények.....	78
10.2.	Értekezéssel kapcsolatos idegen nyelvű közlemények.....	79
10.3.	Nem értekezéssel kapcsolatos közlemények.....	79
11.	Köszönetnyilvánítás	80
12.	Mellékletek.....	81
1.	<i>Melléklet</i> Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek dentális eltéréseinek irodalmi összefoglalója.....	81
2.	<i>Melléklet</i> Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek szájhigiénés- és parodontális állapotának irodalmi összefoglalója.....	86
3.	<i>Melléklet</i> Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek craniofaciális eltéréseinek irodalmi összefoglalója.....	94
4.	<i>Melléklet</i> Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek nyálmirigyeket érintő elváltozások irodalmi összefoglalója.....	95
5.	<i>Melléklet</i> Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek hosszú távú mellékhatásai	97

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAPC	Avarage Annual Percentage Change (incidencia éves átlagos növekedési szintje)
ACCIS	European Automated Childhood Cancer Information System
ALL	Acut Lymphoid Leukaemia
ANLL	Acut Non Lymphoid Leukaemia
ANOVA	Variancia Analízis
ARA-C	Cytosin Arabinosid
BMT	Bone Marrow Transplantation
CsA	Ciklosporin A
CCS	Children Cancer Survivors
CPI	Community Periodontal Index
CTC	Common Toxicity Criteria
ETT TUKÉB	Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásaitikai Bizottság
GCCR	German Childhood Cancer Registry
GI	Gingival Index
GH	Növekedési Hormon
Gy	Gray (sugárdózis mértékegysége)
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
MTX	Methotrexate
NCI	National Cancer Institute
NBL	Neuroblastoma
NHL	Non Hodgkin Lymphoma
OHI	Oral Hygiene Index
PF	Palatal Flow Rate, palatinalis kisnyálmirigy szekréció
PI	Plakk Index
RB	Retinoblastoma Gén
RI	Restorative Index
RT	Radiotherapy
TBI	Total Body Irradiation

SCT	Stem Cell Transplantation
S.D.	Standard Deviation
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SEM	Scanning Electron Microscop
S. E. M.	Standard Error of Mean
SSF	Stimulated Saliva Flow Rate, stimulált kevert nyálszekréció
USF	Unstimulated Saliva Flow Rate, nyugalmi kevert nyálszekréció
WHO	World Health Organization

2. BEVEZETÉS

2.1. Gyermekkori daganatos megbetegedések és túlélésük a XXI.században

2.1.1. Hazai és nemzetközi helyzet

A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések életkorra standardizált incidenciája az elmúlt években lassú, de folyamatos emelkedést mutatott világszerte (Gatta et al., 2014; Kaatsch, 2010). 2013. évben Magyarországon az Országos Gyermektumor Regiszter adatai alapján 223 új esetet regisztráltak.

A múlt század közepén a daganatos megbetegedések prognózisa rendkívül rossz volt, a leukaemiás gyermekek szinte kivétel nélkül meghaltak. A kezelt gyermekek 1%-a élte meg a diagnosztizálás utáni 4. évet (Kaatsch et al., 2006).

Az új protokollok kidolgozásának és a kemoterápiás szerek fejlődésének köszönhetően a gyermekkori daganatos betegségek gyógyulási rátája ugrásszerűen megnőtt a múlt századhoz képest, de még a közel 80%-os 5 éves túlélési ráta ellenére is a vezető halálokok között a 2. helyszerepelnek (Gatta et al., 2014; Schuler, 2012).

2.1.2. Tumorregiszterek

Magyarországon - Európában harmadikként - 1971-ben hozták létre az első adatbázist, melynek segítségével nyomon követhetővé váltak a daganatos megbetegedéssel küzdő gyermekek. A Magyar Gyermek Tumor Regiszter a más országok regisztereivel hasonlóan a diagnózist, időpontját, a tumor helyét, stádiumát, a megkezdett kezeléseket, valamint az összes koherens adatot és leletet tartalmazza, illetve folyamatosan bővül a kezelésekkel és az azt követő mellékhatásokkal. Ezek az adatok más országok regiszterei számára is hozzáférhetőek.

Az ACCIS olyan európai rendszer, mely 160.000 beteget tart számon 30 ország 78 rákregiszterének adatai alapján. A múlt század nyolcvanas éveinek végén hívták életre az EURO CARE programot, melynek feladata az országhatárokon átívelő daganatos betegségek epidemiológiájának vizsgálata. Ennek egyik kiemelkedő része a 15 évnél fiatalabb populációt érinti. A jelenlegi EURO CARE-5 program már

nemcsakösszegyűjtés frissíti az adatokat, hanem össze is hasonlítja a különböző diagnosztikus eljárásokat és a különböző kezelések hatékonyságát(Munro, 2014).

2.2. Gyermekkori daganatellenes kezelések

2.2.1. Daganatterápia

Az onkofarmakológiában, ahogy a tumorok hisztogenezise és a tumorprogresszió pathobiológiai folyamatai ismertté váltak, számos molekuláris támadáspontú hatóanyagra lett szükség.

A géinstabilitás, klónváltás, mutációk ismétlődése és a heterogenitás, a gyógyszerek kis hatékonysága, rezisztencia kifejlődése és a toxikus mellékhatások most is döntően meghatározzák a sikeres daganatterápiát. (Rushton J and D, 2011)

A különböző daganatos elváltozásokat a megfelelő és nemzetközileg folyamatosan kontrollált protokollok alapján látják el, melyek azonban nem „kőbe vésett” szabályok szerint működnek! A folyamatos és legújabb molekuláris onkológiai kutatási eredmények és kísérletek tapasztalatai alapján állandóan módosítják azokat, így válhatnak eredményessé a daganatok elleni harcban.

A csecsemő- és gyermekkor sajátos élettani adottságainak köszönhetően, a daganatos betegek ellátásában sokszor gyors rosszabbodás vagy váratlanul gyors javulás figyelhető meg. A táplálkozás megváltozott körülményei, a fertőzések iránti fogékonyság sok esetben nehezen megoldható helyzetet teremt a daganatos csecsemő, illetve gyermek ellátásában.

A megfelelő terápiás eljárás kiválasztásakor sok szempontot kell figyelembe vennie az onkológusnak: a daganat típusát, lokalizációját, kiterjedését, a daganat biológiai tulajdonságait, a daganat növekedésének ütemét, terjedésének várható jellegét és nem utolsósorban a sugár- vagy kemoterápia iránti rezisztenciát, valamint a beteg életkorát. Ezeken kívül a gyermek egészségi állapotára vonatkozó összes adat befolyásolja a kezelés kiválasztását és kimenetelét.

A hatékony kezelések és az ötéves össztúlélés nagyobb mértékű emelkedése hozta magával, hogy a XXI. század első évtizedében már minden 715. fiatal felnőtt valamilyen gyermekkori rosszindulatú daganat túlélője.

Mindennek következményeként jelentősen több késői mellékhatással kell számolnunk. A mellékhatások időben történő felismerése és rehabilitációja a gyógyult gyermekek és családjaik megfelelő életminőségének és társadalmi visszailleszkedésének alapvető feltétele.

2.2.2. Leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek

A daganatellenes gyógyszerek hatása rendkívül változó és sajnos csak nagyobb adagokban és kombinációkban hatékonyak. Eleinte a sokszor fellépő azonnali és korai súlyos toxikus mellékhatásokkal, később pedig a mutagén hatások következményeivel, kromoszóma rendellenességekkel és újabb daganatképződéssel kell szembenézni. (Green et al., 2014; Smita et al., 2004) A daganatterápiában használt gyógyszereket molekuláris támadáspontjuk alapján osztályozzuk. Megkülönböztetünk citotoxikus és citosztatikus gyógyszereket.

2.2.3. A kemoterápia mellékhatását befolyásoló tényezők

A szűk terápiás indexű kemoterápiás szereknél az eredményes tumorgátlás érdekében sokszor meg kell közelíteni a maximálisan tűrt dózist, ami természetesen a mellékhatások fokozódását vonja maga után. A legkörültekintőbb és legnagyobb pontossággal végzett klinikai farmakológiai vizsgálatok ellenére, sokszor csak a gyógyszerengedélyeztetés folyamatának klinikai fázisában derül fény a rövid és hosszú távú mellékhatásokra. A betegeken kialakuló individuális toxicitási profilt számos tényező befolyásolja:

- A kemoterápiás szer kémiai szerkezete
- A dózis nagysága és intenzitása
- Az adagolás módja és szekvenciája
- A beteg performance statusa
- Farmakokinetikai jellemzők: maximális plazmakoncentráció, felezési idő, clearance
- A gyógyszerek metabolizmusában és eliminálásában résztvevő szerek
- Farmakogenetikai tényezők

A WHO toxicitási skála elveinek megfelelően készült el a CTC összeállítás, amely minden szervre és súlyossági fokra kiterjedően tartalmazza a mellékhatásokat. A gyógyszerek alkalmazhatóságát egyfelől az szabja meg, hogy a klinikai hatékonyságot milyen súlyosságú mellékhatások mellett lehet biztosítani, ugyanakkor az is igen fontos tényező, hogy a kialakult mellékhatások csökkentésére, leküzdésére milyen eszközök állnak rendelkezésre.

2.3. A kemoterápiás kezelések késői mellékhatásai

2.3.1. Általános mellékhatások

A kemoterápiás szerek nem csak a daganatos sejtek sejthalálához vezetnek, hanem az egészséges sejtekre, különösen a gyorsan osztódó sejtekre (csontvelő, gastrointestinalis rendszer sejtjei, stb.) is hatást gyakorolnak. A kezelések kezdetekor fellépő azonnali, nem kívánt hatásokat nagyon jól ismerjük. A daganatellenes terápia befejezését követően évekkel akár évtizedekkel később is fel-felbukkanhat olyan tünet, amit visszavezethetünk a kezelésig és a terápia során kapott kemoterápiás szer mellékhatásának tekinthetünk.

Neurológiai mellékhatások

A Vinca alkaloidokhoz tartozó vincristin és a paclitaxel az axon transzport gátlásával, a platinavegyületek közül a cisplatina dorsalis ganglionokon kifejtett gátlásával perifériás neuropathiat okozhat, akár Charcot-Marie-Tooth betegség is kialakulhat (Graf et al., 1996). Leginkább fiatalabb életkorban, többnyire az ágyban fekvés miatt kialakult cachexiás gyermekeknél fordulnak elő ezek a mellékhatások. Az intrathecalisan adott methotrexate és ARA-C gyengeséggel, szenzoros érzéskiesésekkel, gyomor-bélrendszer működésének csökkenésével és vizelettartási nehézségekkel járó myelopathiat okoznak (Hahn et al., 1983). 5-30%-ban az ifosfamid adását követően központi idegrendszeri toxicitás alakul ki, melynek tünetei: stroke, különféle hallucinációk, extrapiramidális tünetek és ritkán visszafordíthatatlan kóma is előfordulhat (Ochs et al., 1984).

Neuropszichológiai mellékhatások

A neurokognitív hiányok gyakorisága és súlyossága rendkívül széles skálán mozog a gyermekkori daganatos túlélőknél, a terápia idegrendszerre gyakorolt aggresszív hatásától függően. A leggyakoribb problémák: figyelem- és memóriazavarok, executív funkció kiesések, viselkedési hibák, melyek negatívan befolyásolják a tanulási folyamatokat és az intellektuális individuum fejlődését (Butler et al., 2013).

Szenzoros mellékhatások

A neurotoxicitás mellett meg kell említeni a platina vegyületek és az ifosfamid ototoxikus hatását is, melyeknél előfordul, hogy nagyon hosszú ideig sem a családnak, sem a kezelőorvosnak nem tűnnek fel. A citotoxikus gyógyszerek reaktív csoportját semlegesíti az Amifostin, így az esetleges szövethárosodások kivédhetőkké válnak.

Kardiovaszkuláris hatások

A daganat-kemoterápia által okozott kardialis mellékhatások igen nehéz diagnosztikai probléma elé állítják a klinikust, mivel a gyógyszermellékhatások tünetei nem specifikusak a kezelésre, ezért a differenciáldiagnózisuk igen nehéz. Arrythmiák, congestív szívelégtelenség, ischaemia, perifériás érbetegségek, pericardialis elváltozások mind előfordulhatnak.

A fiatal szervezet, így a gyermekek szívizma, különösen érzékeny az antraciklinek által okozott oxidatív stresszre, melynek következtében dilatatív - akár fatális kimenetelű - cardiomyopathia is kialakulhat. A toxikus hatások kumulatív módon összeadódnak, vagyis antraciklin kezeléskor a beteg által kapott összdózis a mérvadó.

Folyamatos, egészséges táplálkozással és életvitellel a mellékhatás súlyossága kordában tartható. Az onkológusok próbálják alacsonyabbra beállítani az antraciklinek vérkoncentrációját és kardioprotektív anyagokkal védik a szervezetet (Kremer et al., 2002).

Nephrotoxicitas

Másik, szintén súlyos szövődmény lehet a vesekárosodás, így a kezelés megkezdését követően folyamatosan ellenőrizni kell a vesefunkciókat. Az ifosfamid vagy a platina vegyületek mellékhatása először akut veseelégtelenség formájában jelentkezik,

majd oligurián és anurián keresztül irreverzibilis elváltozást hozhatnak létre. Sajnos a heamorrhagiás cystitis a betegek 20%-ánál fordul elő(Rossi et al., 1999).

Termékenység

Eredményes daganatellenes terápia esetén a megfelelő életminőség biztosítása fontos feladat, amelynek egyikszempontja az egészséges utódok biztosításának lehetősége. A kemoterápia gyakran zavart okoz a hypothalamus-agyalapi mirigy -pajzsmirigy tengelyen,ami a hormonális háztartás felborulásához vezet. A normális szexuális és reprodukzív funkciókra negatív hatással van, a csírasejtek depléciója mellett pedig a szexuális hormonok szintje is jelentősen csökkenhet. Amennyiben a kezelést követően a fertilitás megmarad vagy helyreáll, a daganatos betegség lehetséges átörökítése, illetve a germinális sejteket ért esetleges mutagén hatások jelenthetnek problémát. A kemoterápiás szerek eltérő erősségű hatást fejtenek ki a spermiogenezisre(Thomson et al., 2002),nők esetében pedig a petefészek funkciójának ideiglenes vagy állandó csökkenését, az ovuláció elmaradását okozhatják.

A gyermekkori daganatos túlélők gyermekei általában koraszülöttek és kisebb súllyal jönnek a világra, mint a nem daganatos testvérek gyermekei(Green et al., 2010).Ha feltételezzük, hogy a gyermekkori malignomáknak genetikai hátterük van, akkor ezek a betegek nagy valószínűséggel továbbörökíthetik a hibás géneket tartalmazó szekvenciát.

2.3.2. Dentális eltérések

A fogfejlődés a magzati élet 6. hetében kezdődik és az extrauterin élet 21. évéig tarthat(Sadler, 2012). Így nemcsak az intrauterin, hanem a postnatalis ártalmak is súlyos fejlődési rendellenességeket hozhatnak létre. A fogváltás időszakát megelőző négy év a legfontosabb, és egyben a legkritikusabb is a maradó fogak fejlődését tekintve. Az ebben az időszakban kapott kemoterápia a gyorsan osztódó ameloblastokra és odontoblastokra is negatív hatással van:az ameloblast produkció zavarához, a secretoros funkciójának csökkenéséhez, membrán permeabilitás változásához és ezen keresztül a kalcium háztartás felborulásához vezethet. Acolchicin, vinblastin a dentin kialakulásának inhibícióját eredményezheti, mely természetesen dóziszfüggő(Mataki, 1981). Moe és mtsai 1977-ben három cikket is írtak a vinblastine ameloblastokra kifejtett hatásáról (Moe, 1977; Moe and Mikkelsen, 1977a; b). Lyaruu és mtsai

actinomycin-d hatását vizsgálták a hörcsögök fogfejlődésénél, ahol megállapították, hogydózis nagyságától függően nekrotizálnak a preodontoblastok. A proliferáció és differenciáció nem megy végbe. Hsieh és mtsai human vizsgálataik során megerősítették Kaste és mtsai eredményeit, 7500mg/m² feletti cyclophosphamide bevitelnél súlyos dentalis eltérések lesznek.

Fromm és mtsai.(Fromm et al., 1986) lágyszarcomával kezelt gyermekek fül-orr-gégészeti, szemészeti és fogazati eltéréseit vizsgálták 5,5 évvel a kezelés befejezése után. 93%-ban találtak a gyermekeknél valamilyen fogazati rendellenességet, 73%-ban találtak rövid gyökereket és agenesist. A parotis nyáltermelésének csökkenését 23%-ban mutatták ki. A vizsgálatban a betegeket nem csoportosították a kezelésük alapján, így valószínűsíthető, hogy a nagy eltérés a radioterápián átesett gyermekek miatt volt.

Estilo és mtsai.(Estilo et al., 2003) a fej-nyak régióban diagnosztizált rhabdomyosarcomás gyermeket vizsgáltak. A 10 gyermekből 8-nál találtak fogazati fejlődési rendellenességet.

2.3.3. A fog keményszöveteire gyakorolt hatás

A citosztatikumok megváltoztatják a sejtciklust, az ameloblast újjátermelést és a membrán permeabilitást, ennek következtében szabálytalan zománc mátrix és zománc felszín jön létre, ami megváltoztatja a zománc opacitását, így színbeli eltérésekhez és hypoplasiához vezethetnek.

Zománc rendellenességek

A tartós remisszióban lévő, kemoterápiával kezelt gyermekek 80%-ánál találtak zománcszerkezeti rendellenességet(Estilo et al., 2003; Maciel et al., 2009; Purdell-Lewis et al., 1988). A vincristin, az actinomycin és a cyclophosphamid is megzavarhatják az odontogenesisist és emellett az amelogenesisist zavarttá válik, melyek hypomineralizált zománc kialakulását eredményezhetik(Dahl, 1985; Lyaruu et al., 1995; Vahlsing et al., 1975).

Alpaslan és mtsai.által végzett felmérés szerint a kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek zománc elszíneződés gyakorisága 57%-os volt (Alpaslan et al., 1999), míg az egészséges, daganatterápiát nem kapott kontroll csoport 13%-ánál figyeltek meg

zománcképződési zavart. Hypoplasiát a gyógyult gyermekek 47%-nál találtak, ez az érték az egészségeseknél csak 15% volt (Alpaslan et al., 1999).

Oğuz és mtsai. 2004-ben végzett felmérése hasonló eredményeket mutatott. Vizsgálatuk szerint a leggyakoribb elváltozás a zománc elszíneződés (67% vs 25%) és a zománc hypoplasia (56% vs 44%) (Oğuz et al., 2004). Amennyiben a malignus daganat diagnosztizálásának időpontja meghaladta a gyermek 5 éves korát, szignifikánsan magasabb zománc elszíneződést (71%) és hypoplasiát (58%) találtak (Oğuz et al., 2004). Minicucci és mtsai. kimutatták a citosztatikus szerek zománccdefektust okozó hatását. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek 71%-nál volt kimutatható az eltérés (Minicucci et al., 2003).

Dentin eltérések

Ayanoglou és mtsai. a ciklosporin A (CsA) hatását vizsgálták patkányok fogszövetekben. A dentin mátrix mineralizáció csökkenését és a folyamat időben történő elhúzóódását figyelték meg, melynek következményeként a dentinogenesis imperfectához hasonló elváltozások jönnek létre a dentinben (Ayanoglou et al., 1997; Ayanoglou and Lesty, 1997).

2.3.4. Késői vagy gátolt odontogenesis

A kemoterápiás szerek mennyiségi és minőségi változásokat idézhetnek elő az odontoblastok fejlődésében és működésében is. Reade és Roberts már 1978-ban leírták a cyclophosphamid negatív hatását a patkány metszőinek fejlődésénél (Reade and Roberts, 1978), Burn-Murdoch is a cyclophosphamide negatív hatását írta le (Burn-Murdoch, 1988). Az odontoblastok aktivitása csökken, melynek következményeként megváltozik a mikrotubulusok szekréciója és emiatt a foggyökerek és fogkoronák fejlődése eltér a megszokottól.

Anodontia, hypodontia

A hypodontia általában familiáris halmozódást mutat. Szerzett formája a kemoterápiás kezelésen vagy sugárterápián átesett gyermekekénél fordul elő halmozottan, hiszen a fejlődő fogak rendkívül érzékenyen reagálnak ezekre a kémiai és fizikai ártalmakra. A kemoterápiával kezelt gyerekek között a hypodontia gyakoriságát több külföldi

tanulmány is alátámasztja. Alpaslan és mtsai.Hodgkin és non-Hodgkin lymphoma miatt citosztatikummal kezelt gyermekek 50%-ánál találtak hypodontiát (Alpaslan et al., 1999).

Oguz és mtsai.vizsgálatai alapján, amelyben 36 korábban non-Hodgkin lymphoma miatt kemoterápiával kezelt gyereket figyeltek meg, a vizsgált csoport 44%-ánál találtak agenesist, míg a kontroll csoportban csak 9 embernél, vagyis 25%-nál(Oğuz et al., 2004).

Kaste és mtsai.22 rhabdomyosarcomás beteg felénél találtak hypodontiát és 77%-nál más szájüregi elváltozást(Kaste et al., 1995). Kaste és mtsai 52 a fogfejlődés aktív szakaszában neuroblastomával kezelt gyermeket vizsgáltak, ahol az esetek 71%-ában fogzati eltérést mutattak ki és 21%-nál figyeltek meg hypodontiát(Kaste et al., 1998).

Avsar és mtsai.96 rosszindulatú betegség túlélőjét vizsgálták: 19,8%-os agenesist találtak(Avsar et al., 2007).Höltkä és mtsai.31%-os hypodontiát figyeltek meg az 1 éves jó és rosszindulatú daganatos túlélők között(Höltkä et al., 2005a).

Késleltetett előtörés

A tej- és maradófogak előtörésének időpontja tág határok között változik, ennek ellenére a citosztatikus kezelések késői mellékhatásaként gyakran megfigyelhető a dentitio tarda, illetve a retentio dentis. A fogváltás menetében érthető, hogy az 5 éves kor előtt kapott kemoterápia, mely befolyásolja a sejtciklust és az intracelluláris metabolizmust, miért lassítja a fogelőtörést.

A fogak méretének és alakjának rendellenességei

A fogak méretének és alakjának leggyakoribb rendellenességei közé a microdontia és a taurodontismus tartozik (I. melléklet). Ezek az elváltozások a beteg számára a későbbiekben esztétikai, funkcionális és occlusiós problémákat okoznak, melyek szakszerű fogorvosi ellátással kezelhetők csak.

Microdontia

A microdontiát - a hypodontiához hasonlóan - leginkább a sugárterápia késői mellékhatásaként tartják számon, bár több tanulmány kimutatta, hogy nem csak a

röntgensugárzásnak, hanem egyes citosztatikumoknak is lehet microdontiát, hypodontiát, zománc hypoplasiát és foggyökér fejlődési eltérést okozó hatása.

Minicucci és mtsai.76 ALL miatt citosztatikummal kezelt gyermeket vizsgáltak(Minicucci et al., 2003). Ezekből az adatokból is tisztán látható, hogy a gyermekkorban, 6 év alatt kapott citosztatikus kezelés microdontiát okozhat(Minicucci et al., 2003).

Oguz és mtsai.a 36 NHL miatt kemoterápiás kezelésben részesült gyermekből csak egynél találtak microdontiát(Oğuz et al., 2004).

Jaffe és mtsai.(Jaffe et al., 1984)68 gyermekkorban valamilyen daganatos betegség miatt kezelt páciens vizsgáltak meg. 23 csak kemoterápiát kapott. Megfigyeléseik alapján a citosztatikumot kapott csoportnál nagy gyakorisággal fordult elő a praemolarisok microdontiája. A cikkből nem derül ki, de valószínűleg a kisórlók fejlődésének idejében történt a kezelések nagyrésze.

Nunn és mtsai.(Nunn et al., 1991)52 vérképző szervet érintő daganatos gyermek vizsgálata során 27%-ban találtak microdontiát, illetve arra utaló jeleket.A malignus hematológiai kórképpel diagnosztizált gyermekek kevesebb, mint negyede kapott besugárzást és a besugárzás nem a fej-nyak régiót érintette.

Höltta és mtsai.követéses vizsgálatuk során, ahol neuroblastomával kezelt gyermekek dentális eltéréseit nézték, agenesist a TBI-s csoport minden tagján megfigyeltek, míg a kemoterápiás csoport 40%-ánál fordult elő az adott eltérés(Hölttä et al., 2002). Microdontiát a vizsgálatban résztvevő gyermekek 80%-ánál találtak(Hölttä et al., 2002).

Taurodontismus

Taurodensnek (`talpasfog`) nevezzük azt a rendellenességet, amikor a molaris fog koronája rendkívül meghosszabbodik a gyökerek rovására, vagyis a bifurcatio (vagy trifurcatio) a gyökércsúcsok közelében helyezkedik el. Ezáltal a fog oszlopszerű lesz, melynek alapját széttartó, rövid gyökerek képzik. A korai életévben kapott citosztatikumok megakadályozzák, illetve lassítják a Hertwig-hüvely kialakulását és ezáltal taurodens alakul ki(Goho, 1993).

Kaste és mtsai. 423 ALL miatt citosztatikummal kezelt gyermeket vizsgáltak meg.A gyermekek 6% -ánál figyeltek meg taurodontismust(Kaste et al., 1997).

Jaffe és mtsai. (1984) vizsgálataik során szintén nagy számban figyeltek meg a kemoterápiás kezelésen átesett gyermekeknél taurodontismust. 23, csak citosztatikus kezelést kapott gyermeket vizsgáltak, akik között a microdontia és az amelogenesis imperfecta eltéréseket is kimutatták (Jaffe et al., 1984).

Nunn és mtsai. felmérésük alkalmával a kemoterápiás kezelést kapott gyermekek 27%-ánál találtak taurodontismust (Nunn et al., 1991).

Lopes és mtsai. 137 lymphoproliferatív és szolid tumoros gyermek vizsgálata során 14%-ban találták ezt az elváltozást (Lopes et al., 2006).

Vékony, rövid gyökerek

A citosztatikus szerek megváltoztatják az ameloblastok reprodukcióját, csökkentik a secretoros funkciót, a membrán permeabilitást és felborítják a kalciumháztartást. Mindez a zománcképzés zavarához vezethet, ami vékony, rövid és törékeny gyökerek fejlődését eredményezheti. A korona fejlődésének mineralizációs fázisával egyidőben elkezdődik a gyökér fejlődése. A nagymetszők és az első nagyórlők koronáit már 3 éves kor körül lehet látni röntgenfelvételeken. Mivel a fogfejlődés elhúzódó folyamat, az elváltozásokat csak évekkel később lehet detektálni.

A citosztatikus szerek hatását a korona- és a gyökérfejlődésre állatkísérletekkel is alátámasztották. Näsman és mtsai. 18 patkánynak adtak 10 és 13 napos korukban 30mg/ttkg cyclophosphamidot 1 ml 0,9 %-os NaCl-dal (Näsman and Hammarström, 1996). A patkányok első és második molarisainál, valamint a bölcsességfogaiknál találtak elváltozást a SEM vizsgálatok során. Az első és a második molarisok gyökerei rövidebbek és vékonyabbak voltak az átlagosnál. A bölcsességfogaknál nemcsak gyökérfejlődési eltéréseket, hanem korona deficitet is kimutattak (Näsman et al., 1997b).

Rosenberg és mtsai. vizsgálata azt támasztja alá, hogy a citosztatikus kezelést kapott gyerekeknél gyakori elváltozás a foggyökér rövideége és lassú mineralizációja (Rosenberg et al., 1987).

Oguz és mtsai. 36 gyermeket érintő vizsgálata során, kilenc gyermek 23 fogánál talált gyökérdeformitást. A legtöbb anomália az alsó középső és oldalsó metszőknél volt észlelhető, de a kisórlők és a nagyórlők gyökerei is mutattak elváltozást (Oguz et al., 2004).

Alpaslan és mtsai. vizsgálatában premature apexificatiota vizsgált páciensek 6%-ánál figyeltek meg, míg a gyökereket érintő egyéb malformatio 44%-os gyakorisággal fordult elő (Alpaslan et al., 1999).Kaste és mtsai.leírják, hogy a 22 rhabdomyosarcoma miatt citosztatikummal kezelt gyermek 54 %-ánál volt kimutatható valamilyen foggyökér malformatio(Kaste et al., 1997).

Marec-Berard és mtsai.Wilm's tumorról kezelt gyermekek fogazati fejlődési eltéréseit vizsgálták a kemoterápiás kezelés időtartam függvényében(Marec-Berard et al., 2005). A vizsgált gyermekek 70%-ánál találtak legalább egy fogfejlődési eltérést. Ezt megelőzően 2002-ben Ewing sarcomásokat vizsgáltak, ahol 50%-ban találtak gyökérfejlődési rendellenességet(Marec-Berard et al., 2002).

Rosenberg és mtsai.17 ALL miatt citosztatikumot kapott beteget vizsgáltak meg: 5 páciensnél röntgenfelvétellel jól kimutatható volt a praemolarisok megrövidült gyökere, 13 gyermeknél az átlagostól jóval vékonyabb gyökereket találtak(Rosenberg et al., 1987).

Runge és mtsai.(Runge and Edwards, 2000)felhívták a figyelmet a gyökérfejlődési rendellenességek okozta fogszabályozási nehézségekre, a fix készülékeknél alkalmazott nagy erők külső reszorpciót indíthatnak el az amúgyis rövidebb gyökereknél.

Az I. sz. melléklet összefoglalja a fogazati eltérésekkel foglalkozó vizsgálatok irodalmát.

2.3.5. Szájhyi n s és parodontális indexek

A citosztatikumok akut mellékhatásaként jelentkező hyposalivatio miatt a gyermekek gyakran fogyasztanak cukros és szénsavas üdítőitalokat, melyek miatt a ny l kvalit tv és kvantitatív változásai mellett a szájüregi pH huzamos ideig savas tartományban marad. A kezelés alatt jelentkező oralis ulcer ci k, mucositis, xerostomia miatt fájdalmassá válhat a szilárd ételek fogyasztása, s  gy inkább a leped kk pz d snek kedvező puha, pépes táplálékot fogadják el a gyermekek. A fogmos sok gyakorisága sajnálatosan csökken és időtartamuk is egyre rövidebbé válik. Ezek a rossz szokások később is megmaradhatnak és fokozhatják a késői mellékhatásokat. A legtöbb DMF-T indexre irányuló vizsgálatban a gyermekek vegyes fogazattal rendelkeztek, ezért a tejfogakra alkalmazott dmf-t index mellett vettek fel a DMF-T indexet,  gy valós képet nem kapunk. Irodalmát a II. melléklet foglalja össze. Dens és mtsai.vizsgálatában a gyermekek 2-17 évesek voltak, Alberth és mtsai. vizsgálatában 4-25 évesek, m g Welbury és mtsai. 3-20 éves kor között vizsgálták a malignus daganatos betegségek túlélőinek sz jhyi n s és parodontális állapotát.(Welbury et al., 1984)(Alberth et al., 2004; Alberth et al., 2006)(Dens et al., 1995; Dens et al., 1996a).

Sonis és mtsai.valamint Pajari és mtsai. az ALL kezelt gyermekek DMF-T indexét, sz jhyi n s- és gingivalis indexét vizsgálták, ahol megállapították, hogy sokkal magasabb a caries frekvenciája és gyakoribb az ínygyulladás a túlélő gyermekek csoportjában, mint az egészségeseknél(Sonis et al., 1995)(Pajari and Lanning, 1995). A II. sz. melléklet összefoglalja a különböző sz jhyi n s és parodontális állapotokkal foglalkozó vizsgálatok irodalmát.

2.3.6. Craniofacialis eltérések (orthodontiai anomáliák, maxilliofacialis eltérések)

Két - számos daganatellenes protokollban megtalálható - kemoterápiás szer, a methotrexat és az ifosfamid, melynek a növekedésben lévő csontrendszerre gyakorolt kedvezőtlen hatása jól dokumentált és ismert. A kezelés utáni szérumban kalcium és foszfor szint normális vagy alacsony, hiszen a szuppuratív kezelések kiterjednek a kalcium és a D-vitamin pótlásra. 1-2 éves kemoterápiás kezelés alatt a csontok ásványi anyag tartalma jelentősen csökken, ezért a folyamatos kontrollok alkalmával rutinszerűen ultrahangos csontméréseket végeznek. A kezelést követően fokozott 'behozó' növekedés indul meg, melynek során a növekedési görbe a normál növekedésnél nagyobb. A kezelés befejezése után akronológiai korhoz viszonyítva a csontkor 1-1,5 évvel kevesebb, míg a dentális kor 1-1,5 évvel több lesz.

Halton és mtsai. ALL kezelt gyermekeket vizsgáltak és a csont mineralizációs folyamatának megváltozását, a D-vitamin metabolizmusának felborulását és számos skeletális eltérést találtak (Halton et al., 1995; Halton et al., 1996). Csökkent a csonttömeg és emelkedett a frakturák kockázata. A csontok hemosztázisa a lebomlás irányába tolódik el, ami egyrészt az intestinális kalcium reszorpciójának csökkenésén és a megnövekedett kalcium ürítésén alapszik. Nesbit és mtsai 1976-ban az osteoporózis jeleit diagnosztizálták a kemoterápiás kezelésen átesett gyermekeknél. A klinikusok biszfoszfonátokkal próbálják fenntartani az egyensúlyt, megakadályozva a fokozott osteoclast aktivitást, ami osteolízist eredményez. Megakadályozzák a monocytákból macrophagok képződését, csökkentik a macrophagok fagocitózisát és a citokintermelést.

A legtöbb leukaemia- és osteosarcoma elleni protokollban megtalálható a folsav antagonistá MX. Wheeler és mtsai állatkísérleteik alapján megállapították, hogy a MX az osteoblastok aktivitásának csökkentésén és az osteoclastok aktivitásának növelésén keresztül negatív irányban befolyásolja a csöves csontok volumenét és alakját (Wheeler et al., 1995). Csontvázatot érintő fejlődési rendellenességeket, osteoporosis jeleit, különböző frakturákat leukaemiával kezelt gyermekeknél több ízben dokumentáltak (O'Regan et al., 1973; Stanisavljevic and Babcock, 1977). Nemcsak a hosszú távú MX kezelés után, hanem már osteosarcomas betegek rövid ideig

tartó,nagy dózisúMTX kezelése után is számolnunk kell csontrendszeret érintő mellékhatásokkal (Ecklund et al., 1997; Pennes et al., 1984).

Cyclophosphamid-analóg ifosfamidot is gyakran alkalmaznak a gyermekkori daganatellenes terápiában, melynek mellékhatásai között leggyakoribba Fanconi syndroma (A vese visszafordíthatatlan károsodásával járhat, hypocalcemiával, hypophosphatemiával.)(Flechtner et al., 1998).A neuroblastoma kezelésében alkalmazott isotretinoin kezelés mellékhatása pedig diffúz corticalis hyperostosis lehet,az állkapocsízület szalagjainak kalcifikálódásához és periostitishez vezethet(Pennes et al., 1984).

Feltételezhető volt, hogy a craniofacialis fejlődést is befolyásolják a kemoterápiás szerek;a kérdés csak az, hogy átmeneti vagy végleges elváltozások-e ezek a következmények (III. melléklet).

Karsila és mtsai.fiatál patkányokon végzett vincristin és doxorubicin kísérletei során kimutatták, hogy az agykoponya fejlődésében döntő szerepe van az első vincristin injekciónak, de a szervezetből való kiürülést követő 100. napon már nem találtak eltérést a vizsgált és a kontroll állatok között(Karsila et al., 2000a).Azt is megállapították, hogy a nőstény patkányszervezetek szignifikánsan gyorsabban regenerálódtak és érték el a velük egyidős, kemoterápiás szerrel nem kezelt patkányok fejlődésének ütemét(Karsila et al., 2000b).Másik kísérletükben megállapították, hogy a vincristint kapott patkányok minden koponya-értéke eltért a kontroll egészséges állatokhoz és a doxorubicinnel kezelt állatokhoz képest(Karsila-Tenovuo et al., 2002). A mandibula hossza és magassága, az első és hátsó arcmagasság szignifikánsan eltért a vincristinnel kezelt patkányoknál.

Näsman és mtsai.cyclophosphamid hatását vizsgálták fejlődésben lévő patkányoknál(Näsman et al., 2000). Az intermaxilláris sutura vastagsága 34%-kal kisebb volt a cyclophosphamidot kapott állatoknál, mint az egészségeseknél. A funkcionális mátrixra gyakorolt hatásai és – a chondrofacialis növekedés gátlásán keresztül - a cyclophosphamid gátolja a suturák megfelelő kialakulását és eltéréseket okozhat a maxillofacialis fejlődésben. (Näsman and Hammarström, 1996; Näsman et al., 1997b)

Holm és mtsai.szerint a kemoterápiával kezelt gyermekek cepholmetriai növekedési eltérései csak átmenetiek és egy idő után megegyeznek az egészséges populáció növekedési görbéjével(Holm et al., 1994).

Alpaslan és mtsai.nem találtak eltérést az átlag michigan-i populációhoz képest, bár a vizsgálatban résztvevő gyermekek életkora 4-15 évig terjedt, ami nagy korkülönbség miatt eltérő adatokat eredményezett (Alpaslan et al., 1999).

Karsila-Tenovuo és mtsai.40 gyermeket vizsgáltak: az 1. csoportba 18, cranialis irradiatot és kemoterápiát kapott gyermek tartozott, közülük nyolcan hormonterápiában is részesültek, a 2. csoportot 11 extracranialis solid tumoros gyermek alkotta, akiket kemoterapeutikumokkal (alkilálószerekkel) kezeltek, míg a 3. csoportban 11 Wilm's tumoros gyermek tartozott, akik csak kemoterápiát kaptak(Karsila-Tenovuo et al., 2001). A 2. csoportban normális növekedést találtak, a 3. csoportban a cephalometriai eredmények a normális tartományban maradtak, kivétel a maxilla egyes adatai és a hátsó arcmagasság(Karsila-Tenovuo et al., 2001).

2.3.7. Nyálmirigyeket érintő eltérések

A kezelés alatt csökkent nyáltermelés miatt fokozott a szájüregi gombás és egyéb fertőzések (mucositis) veszélye, mivel csökken a nyál védőfunkcióiban szerepet játszó specifikus immunológiai faktorok mennyisége. Így a secretoros Ig-A, amely az első vonalban véd a kórokozók ellen. A mikroorganizmusok aggregációját előidézve képes megakadályozni azok kötődését a nyálkahártya epithéliumához. A lactoferrin (Fe-kötő fehérje), és a lysosim a mikroorganizmusok eliminációjában tölt be fontos feladatot. Az enzimatis clearanc hiánya és a pufferkapacitás csökkenése miatti alacsony szájüregi pH pedig ugyancsak hozzájárul a fertőzések kialakulásához. A hyposalivatiót azonnali és rövidtávú mellékhatásként tartják számon. A IV. melléklet az irodalmi összefoglalást tartalmazza.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalomban kevés adatot találtunk arra vonatkozóan, hogy a kizárólag kemoterápiás kezelésben részesült gyermekeknél milyen hosszútávú mellékhatásokkal kell számolni.

1. Célkítűzésünk, hogy adatokat nyerjünk arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul a kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek szájhigiénés és parodontális állapota a 12 éves egészséges populációhoz viszonyítva.
2. A maradófogak fejlődésének időszakában kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek fogzatánakfejlődésirendellenességeinek vizsgálata.
3. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréciójának hosszútávú minőségi és mennyiségi változásainak összehasonlítása azonos korú egészséges gyermekekkel.
4. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek palatinális kisnyálmirigy szekréciójának összehasonlítása az azonos korú egészséges gyermekekkel.
5. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek DMF-T, DMF-S indexének összehasonlítása az egészséges 12 éves gyermekekkel.
6. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek arckoponyai eltérései, illetve elmaradásai az egészséges populációhoz képest.

4. MÓDSZEREK

4.1. Vizsgálatban résztvevő személyek

A vizsgálatban 52 rosszindulatú daganatos betegségen átesett gyermek vett részt, akiket a Heim Pál Gyermekkórházban, a Madarász utcai Gyermekkórházban, a Semmelweis Egyetem I. és II. sz. Gyermekklinikáján kezeltek. Általános fogászati és ortodontiai vizsgálatukra éves onkológiai kontrollvizsgálatuk alkalmával került sor a Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikáján, a panoráma, teleröntgen és a kézről történt röntgenfelvételeket a Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Önálló Radiológiai Részlegén készítettük. 14 gyermeket ki kellett zárunk a vizsgálatból, mert második neoplasma alakult ki, melynek kezelését már elkezdték és voltak szülők, akik nem írták alá a betegtájékoztatót és a beleegyező nyilatkozatot. A 38, $12,2 \pm 0,5$ éves gyermek csak kemoterápiás kezelésen esett át 1-5 éves kora között. A kemoterápiás kezelést követően nem kaptak növekedési hormont és fluorid prevenciós kezelést sem (fluoridos gél, sem pedig iontoforesis kezelés). Jelen vizsgálatot megelőző 2 hétben gyógyszert nem szedtek.

A nyálvizsgálat, a kariológiai és parodontális státusz vizsgálat kontroll csoportját 40 12,5 éves (6. osztályos) gyermek (27 fiú, 13 lány) alkotta. Kórelőzményükben a gyermekkori fertőző betegségeken kívül mást nem találtunk, a nyálvizsgálat alkalmával felállított elvárásoknak megfeleltek, a vizsgálat előtti két hétben nem szedtek gyógyszert.

A cephalometriai eredményeket Hasund és Ricketts 12 évesekre vonatkozó értékeivel hasonlítottuk össze.

A vizsgálathoz írásos beleegyezésüket adták a szülők, a vizsgálatban résztvevő gyermekek kiskorúsága miatt. A tanulmányt a Magyar Etikai Bizottság (Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, azaz ETT TUKÉB) hagyta jóvá.

4.2. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelést kapott 12 éves gyermekek dentális eltéréseinek szájhigiénés és parodontális státuszának vizsgálata

4.2.1. Klinikai vizsgálat

Klinikai vizsgálat alkalmával a vizsgálatban résztvevő személyek fogazati státuszát vettük fel, különös tekintettel a tejfogak és maradó fogak számára, a korona színezeti és nagyságbeli eltéréseire, melyeket egy grafikus program (Dental 4 Office Plus 2007) segítségével rögzítettünk. A funkcionális vizsgálat alkalmával, a nyitó-csukó mozgást, a nyelvés módját, nyelv nagyságát ellenőriztük. A harapási forma meghatározásánál centrális okklúziós helyzetben jelöltük az ollóharapást, mélyharapást, kereszt harapást, nyitott harapást, progén és prognát harapást, majd az Angle osztályozás alapján a vizsgálatban résztvevő gyermekeket osztályoztuk. A rágóizület fizikális vizsgálatára is sor került, ahol tünetként értékeltük, ha tapintáskor fájdalom, érzékenység, szájnnyitáskor kattanás és deviáció volt tapasztalható.

4.2.2. Szájhigiénés indexek OHI-S, PI meghatározása

A szájhigiénés állapotáról a Greene-Vermillion Index alapján kaptunk képet (Greene és Vermillion, 1964). A szájhigiénés indexet a plakk (lepedék) (Debris index, DI) és a fogkő indexből (Calculus index, CI) határoztuk meg. A lepedék mennyiségét a következő skála alapján határoztuk meg 16, 11, 26, 36, 31, 46 (jobb felső első nagyőrlő, jobb felső nagymetsző, bal felső első nagyőrlő, bal alsó első nagyőrlő, bal alsó középső metsző és a jobb alsó első nagyőrlő) fogak buccalis és orális felszínén:

0: nincs jelen lepedék

1: a fog kevesebb, mint egyharmadát borítja lepedék

2: a fog egyharmadánál nagyobb, de két harmadánál kevesebb felszínt borít lepedék

3: a fog több mint kétharmadát borítja lepedék

A plakk indexet úgy kaptuk meg, hogy az adott fogfelszíneken mért értékek összegét osztottuk a fogfelszínnek számával.

A fogkő mennyiségét a plakk indexnél meghatározott fogfelszíneken mértük a következő skála alapján:

0: nincs jelen fogkő

1: supragingivalis fogkő a vizsgált fogfelszín kevesebb, mint egyharmadánál

2: a supragingivalis fogkő a vizsgált fogfelszín egyharmadánál nagyobb, de két harmadánál kevesebb részt borít; vagy subgingivális fogkő is található a fog cervicalis részén

3: a supragingivalis fogkő a vizsgált felszín több, mint kétharmadát borítja, vagy a supra- és subgingivalis fogkő körbeveszi a fog cervicalis részét.

A fogkő indexet úgy kaptuk meg, ha az adott fogfelszíneken mért értékek összegét osztottuk a fogfelszínek számával.

Ezek után a plakk index és fogkő index összege adja a szájhygiénés indexet.

$$OHI=DI+CI$$

A plakkmennyiséget Silness és Loe alapján a következő módon határoztuk meg: minden fogon négy felszín vizsgáltunk (mesiobuccalis, buccalis, distobuccalis és oralis)(Loe és Silness, 1963). A plakk mennyiségét 0-3-ig terjedő skála alapján értékeltük, ahol a számok jelentése:

0: nincs kimutatható plakk

1: vékony plakk réteg látható a fogon, mely szonda segítségével észlelhető

2: vastagabb plakk réteg a fogon, illetve a sulcusban, amely már szabad szemmel is látható

3: nagy mennyiségű, vastag, szabad szemmel is könnyen észlelhető plakk a fogon és a sulcusban

A négy felszíni érték átlaga az adott fogra jellemző értéket, míg ezek számtani átlaga az egyén plakk-indexét adta.

4.2.3. DMF-T, DMF-S és RI indexek meghatározása

A szuvas (decayed), hiányzó (missing) és tömött (decayed) fogak és fogfelszínnek számának meghatározása a WHO ajánlásainak alapján, standard fogászati tükör és fogászati szonda segítségével történt mesterséges megvilágítás mellett(Organization, 1997).

A fogorvosi ellátás indikátora a Dental Care Level (restorative index (RI), ami megmutatja az ellátott és ellátatlan szuvas léziók arányát. A következő formulával számoljuk ki $RI = F/DF \times 100$, ahol az F, a tömött maradó fogak száma és a DF a szuvas és tömött maradó fogak.

4.2.4. Parodontális index meghatározása

Ainamo és mtsai. által meghatározott, gyermekeknél használható CPI (Community Periodontal Index) felvételére került sor ugyancsak a WHO által meghatározott módszerek alapján kalibrált parodontális szondával (WHO periodontal probe, Astir Intermedica, Kensington, London)(Ainamo et al., 1982; Cutress et al., 1987; Organization, 1997).

A parodontális állapotot 0-2 számmal értékeltük, ahol

0: egészséges, ép íny

1: szondázásra vérző, gyulladt íny

2: az ínyvérzés mellett fogkő is látható a fogakon.

A vizsgálatban résztvevő személyek CPI kategóriákba sorolása mindig a szájban előforduló legsúlyosabb elváltozású szextáns (maximum CPI érték) alapján történt.

4.3. Rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekek nyálvizsgálata

4.3.1. Nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció meghatározása

A nyugalmi és stimulált nyálszekréció mérése Sreebny és mtsai. által meghatározott köptetési módszerrel történt(Sreebny, 2000). A mérések 8.30 és 12.00 között történtek, a méréseket megelőző két óránem fogyaszthattak sem ételt, sem italt és nem rágozhattak. A vizsgálatban résztvevő személyek nyugalmi, ülő pozícióban foglaltak helyet és 5 percen keresztül, egy előre meghatározott tömegű, steril edénybe gyűjtötték a nyálukat, miközben nem nyeltek. A gyűjtés után az edényeket elektronikus mérlegen (Sartorius BA 110S, Sartorius AG, Göttingen, Németország) ismételtelen lemértük. A nyál sűrűségét 1 g/cm^3 -nek vettük, tehát 1 g nyál megfelelt 1 ml térfogatnak. Az öt perc

alatt gyűjtött nyálmennyiséget elosztottuk az 5 perccel, így a nyálszekréciót ml/minegységben határoztuk meg.

Ezt követően került sor a stimulált kevert nyálszekréció meghatározására a paraffinos módszer segítségével. A vizsgálatban résztvevő személyek egy 0,7-0,9 g tömegű paraffin rudacskát kaptak, amit fél percen keresztül rágniuk kellett, majd egy nyelést követően további öt percen keresztül gyűjtötték egy előre meghatározott tömegű steril edénybe nyálukat. A gyűjtés után az edényeket egy elektronikus mérlegen (Sartorius BA 110S, Sartorius AG, Göttingen, Németország) ismételtlen lemértük. A nyál sűrűségét az előzőeknek megfelelően 1 g/cm^3 -nek vettük. Az öt perc alatt gyűjtött nyálmennyiséget elosztottuk az 5 perccel, így a nyálszekréciót ml/minegységben határoztuk meg (Sreebny, 1992).

4.3.2. Palatinalis nyálszekréció meghatározása

A palatinalis nyálszekréció mérése Shern és mtsai. által meghatározott módszer alapján történt (Shern et al., 1990). A méréseket megelőzően került sor a módszer standardizálására és a Periotron (The Periotron 8000® (Oraflow® Inc., P.O. Box 219 Plainview, New York 11803, USA) kalibrálására. A Periotron műszer a szűrőpapírkorong által felvett nedvességet érzékeli. Különböző, ismert tömegű desztillált vízzel kalibráltuk a Periotront. A kalibrációs görbe segítségével meghatároztuk az $y=0.0303-1,212$ formulát ('y': palatinalis nyál mennyisége μl -ben; 'x': a periotron kijelzőjén látható szám), melynek segítségével a palatinalis nyálszekréciót $\mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ egységben határoztuk meg (Márton et al., 2006; Saliva: its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE), 1992).

A palatinalis nyálszekréció mérésére a nyugalmi és a stimulált nyálszekréció meghatározását követően került sor. Két, egyenként 8 mm átmérőjű, ismert tömegű szűrőpapír korongot (Rundfilter MN 640d Macherey-Nagel & Co. Düren. Németország) helyeztünk el a felső, első nagyörlők vonalában az íny szélétől 15 mm-re, a kemény szájpadra. A méréseket nyitott száj és vattarolni izolálás mellett 30 másodpercig végeztük. Periotron segítségével a korongokat lemértük és a fent említett formula segítségével, a kétoldali mérési átlag figyelembevételével határoztuk meg a palatinalis nyálszekréciót.

4.3.3. A nyál pufferkapacitásának meghatározása

A nyál pufferkapacitásának meghatározásához CRT indikátorpapírt (CRT® buffer Ivoclar Vivadent AG., Schaan, Lichtenstein) használtunk. (Kitasako et al., 2009; Ribelles Llop et al., 2010) A stimulált nyálat tartalmazó edénybe helyeztük az indikátorcsíkot, majd 5 perc reakcióidő után leolvastuk az eredményt. Az elszíneződés mutatta az eredményt. (Kékre elszíneződött indikátorpapír magas (pH 5,6-7,0), zöldre elszíneződött indikátorpapír közepes (pH4,6-5,5), sárgára elszíneződött indikátorpapír alacsony (pH<4,6) pufferkapacitást jelent.)

4.3.4. A szájüregben leggyakrabban előforduló betegségeket okozó mikroorganizmusok mikrobiológiai vizsgálata

Az indukált nyálmintákat a gyűjtött stimulált nyálból nyertük, és a betegenként 1-2 ml nyálat steril Eppendorf csövekbe pipettáztuk. A nyálminták kvalitatív és szemikvantitatív (csíraszám meghatározás érdekében) mikrobiológiai feldolgozása történt. Fiziológiás sóoldattal tízes léptékű tova futó hígítást készítettünk, majd a 10⁻⁵-10⁻⁷ hígításból 100-100 µl-t pipettáztunk a következő táptalajokra: véres agar (Columbia+5% shepp blood agar, BioMérieux), Rogosa agar (De Man Rogosa Shape medium (MRS), BioMérieux), Mitis-salivarius agar (Becton-Dickinson), Saboraud agar (Saboraud Chloramphenicol agar, BioMérieux). 37 °C-on, 48-72 órán keresztül voltak termosztátban atáblázatban látható körülmények között. (I. táblázat)

I. táblázat A nyál mikrobiológiai vizsgálata során alkalmazott táptalajok és az inkubálás körülményei

Táptalaj	Meghatározás	Inkubálás
Véres agar	Teljes csíraszám	5%-s CO2 termosztát
Rogosa agar	Lactobacillus Spp. izolálás	5%-s CO2 termosztát
Mitis-salivarius agar	Streptococcus mutans izolálás	80%-s N2, 10% H2, 10% CO2 aaerob termosztát
Saboraud agar	Sarjadzó gomba izolálás	Normál termosztát

A megfelelő, automataazonosító rendszerekkel történt (API ID rendszerek, BioMérieux) a baktériumok és a gombák identifikálása.

4.4. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek radiológiai vizsgálatai

A klinikai vizsgálatokat és méréseket követően orthopantomogram röntgen-, teleröntgen- és kézfelvételt készítettünk a vizsgálatban résztvevő gyermekekről. A röntgenfelvételek készítésénél használt beállításokat a II. táblázat tartalmazza.

II. táblázat: A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek orthopantomogram, teleröntgen és kézfelvételénél használt röntgenbeállítások

	Orthopantomogram	Teleröntgen	Kézfelvétel
<i>készülék</i>	<i>Planmeca ProMax</i>	<i>Gendex Orthoralix 9200</i>	<i>Gendex Orthoralix 9200</i>
<i>beállítások</i>			
feszültség (kV)	66	76	60
áramerősség (mA)	7	6	4
időtartam (s)	14	0,8	0,4
dózisterhelés (mSv)	10±2	5±1	2±1

Az orthopantomogram felvételeket digitálisan kaptuk meg, míg a teleröntgen- és kézfelvételeket EPSON, 600PPI, 8-bit Grayscale scanner segítségével digitalizáltuk. Ezek után került sor a kiértékelésükre.

4.4.1. Fogfejlődési rendellenességek meghatározása orthopantomogram felvétel segítségével

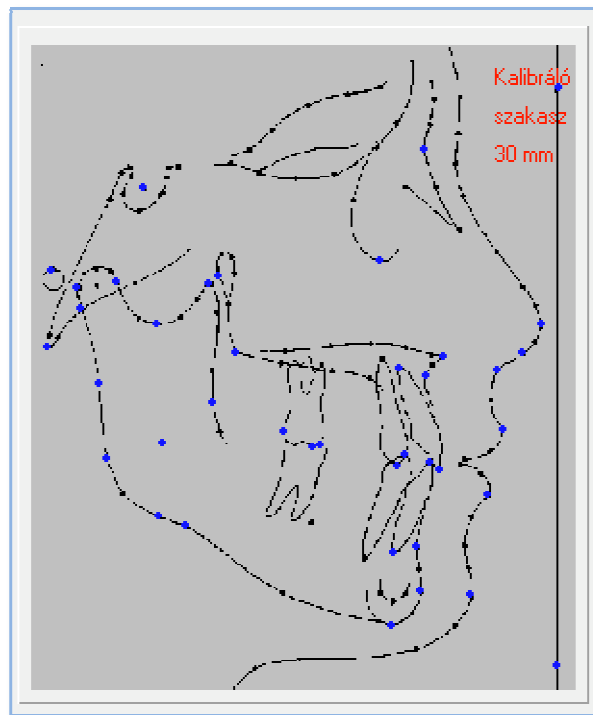
Az orthopantomogram felvételen a fogak számát és azok fejlődési rendellenességeit, mindszámbelimum alakbeli eltéréseit vizsgáltuk. Microdontia, hypodontia, aplasia,

macrodontia, hyperodontia, taurodens eltéréseket, gyökéreltéréseket és az elő nem tört fogak számát vizsgáltuk. A dentális kort Demirjian módszerével határoztuk meg (Demirjian et al., 1973). Az asszimmetriát és az ízületi rés kiszélesedését is detektáltuk.

4.4.2. Cephalometriai analízisek

A teleröntgen kiértékeléseket egy magyar fejlesztésű SMILE for Windows 7 nevű számítógépes programmal (Markella Zsolt, Budapest) végeztük. Egymástól független 3 vizsgáló orvos minden egyes teleröntgen felvételt kétszer értékelt ki, így minden pontot a vizsgált személyeknél összesen hatszor jelöltek ki, ezeket pontsorozatoknak hívtuk.

A következő pontokat határoztuk meg: Nasion (N), Orbital (O), PTM1, PNS (posterior nasal spine), ANS (anterior nasal spine), Subspinale, UIA (felső nagymetsző



gyökerének legfelső pontja), UIT (felső nagymetsző koronájának legalsó pontja), UCT

1. ábra: A teleröntgen kiértékelés során meghatározott pontok

(felső szemfog csücskének legalsó pontja), UMC (felső, első nagyórló mesialis csücske), UMD (felső, első nagyórló distalis kontaktpontja), LMC (alsó, első nagyórló mesialis csücske), LCT (alsó szemfog csücske), LIT (alsó, középső metszőfog koronájának legfelső pontja), LIA (alsó, középső metszőfog gyökerének legalsó pontja), B pont (supramentale), Pogonion, Menton, Antegonial, Inferior Gonion, Posterior Gonion, Posterior Ramus, Signoid, Articulare, Condylus 1, Condylus 5, Coronoid 2, Anterior Ramus, Sella, Porion, Basion, Pronasale, Columella, Subnasale, Labrale Superior, Labrale Inferior, Pogonionlágyrészen), Xi. Az 1.ábra teleröntgen kiértékelés során meghatározott pontokat ábrázolja.

Az egyes anatómiai képletek helyét a 3 vizsgáló orvos minden pontsorozatban várhatóan kis mértékben máshová rögzítette, ez a pontok meghatározásának bizonytalanságából adódik. Az esetlegesen félreértékelt pontokat (nyilvánvalóan rossz helyre jelölt pontokat) a hat pontsorozat egymásra rajzolásával szűrtük ki.

Az azonosított anatómiai képletek legvalószínűbb helyét úgy határoztuk meg, hogy vettük a pontsorozat minden egyes pontja koordinátáinak a számtani átlagát mind az x mind az y tengely irányában.

$$A(a_1; \dots; a_n) = \frac{a_1 + \dots + a_n}{n}$$

(A: számtani átlag; a_1 - a_n : az n darab átlagolandó szám; n: az átlagolandó számok darabszáma). Az így kapott koordinátákkal végezte el a SMILE program a Hasund és a Ricketts cephalometria szerinti kiértékelését. A Hasund analízis során kapott szögeket és távolságokat Hasund által 12 évesekre meghatározott értékekkel hasonlítottuk össze. Ricketts 12 évesekre vonatkoztatott kaukázusi embertípusra meghatározott ideális értékeivel hasonlítottuk össze saját adatainkat.

Vizsgáltuk a különböző kemoterápiás szerek hatását a koponyai eltéréseknél. A vizsgálat ilyen irányú kiterjesztésénél a következő csoportokat állítottuk fel:

A és B csoport (Vincristin)

Vincristina mitotikus orsó gátlói közé tartozó vinca alkaloid. Az A csoportba tartoznak, azok a gyermekek, akik kezelésében nem szerepelt vincristin. A B csoportot alkotó gyermekek mindegyike kapott vincristint.

C és D csoport (Vincristin and Doxorubicin)

A C csoportba tartozó gyermekek kezelési protokolljában nem találtunk sem vincristint sem pedig doxorubicint, míg a D csoportba soroltuk azokat a gyermekeket, akik vincristint és doxorubicint is kaptak.

E és F csoport (Methotrexate)

Az E csoportba kerültek azok a gyermekek, akik kezelési protokolljában a folsavantagonista methotrexate található, míg az F csoportba azok, akik nem kaptak.

G és H csoport (Ifosfamid)

Ifosfamidot tartalmazó kezelési protokoll a H csoporthoz tartozik, akik kezelési protokolljában nem szerepelt az Ifosfamide, azok a G csoporthoz tartoznak.

I és J csoport (Platina vegyületek)

A platinavegyületeket kapott gyermekek az I csoportba tartoznak, a J csoportba platinavegyületet nem kapott gyermekek tartoznak.

4.5. Adatok rögzítése és tárolása (Dental 4. Plus, SMILE)

A fogazati státuszt, a nyálvizsgálatok eredményeit és adatait a Dental 4 Office Plus 2007.(SEC Software Technology & Studio Co Ltd., Budapest, Magyarország) nevű program segítségével rögzítettük. A cephalometriai adatrögzítés és azok elemzése a SMILE for Windows 7 nevű (Markella Zsolt, Budapest, Magyarország) program segítségével történt.

4.6. Adatfeldolgozás és statisztikai elemzések

A Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 verzióját (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)használtuk az adatok elemzéséhez. 5%-os szignifikancia szintet állapítottunk meg.

4.6.1. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek dentális eltéréseinek vizsgálata és szájhigiénés indexek meghatározása

A szájhigiénés indexek összehasonlításához egymintás T-próbát használtunk. A DMF-T index elemzéséhez kétmintás T-próbát alkalmaztunk, az MT és FT értékek nem normál eloszlást mutattak, ebben a két esetben Welch próbát alkalmaztunk.

A CPI összehasonlítása χ^2 -próbával történt. Saját adataink és az irodalomban található hasonló vizsgálatok adatainak összehasonlítását varianciaanalízissel (ANOVA) végeztük.

4.6.2. A rosszindulatú daganatos betegség következtében kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek nyálvizsgálata

A nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció összehasonlítása a vizsgált és a kontroll csoportban, valamint a mikrobiológiai vizsgálati eredmények összehasonlítása Student kétmintás- T- próbával és varianciaanalízissel történt. A palatinalis nyálszekréció összehasonlításnál nem találtunk normál eloszlást a kapott értékeknél, így Mann-Whitney-U-próbával hasonlítottuk össze a két csoport adatait. A pufferkapacitás összehasonlításánál χ^2 -próbát és logisztikus regressziót alkalmaztunk. Spearmann-korrelációs vizsgálattal mutattuk ki a nyugalmi, a stimulált kevert nyálszekréció, a palatinalis nyálszekréció, a DMF-T index és a pufferkapacitás közötti összefüggéseket.

4.6.3. A rosszindulatú daganatos betegség következtében
kemoterápiás kezelésben részesült 12 éves gyermekek
radiológiai vizsgálatai

A kronológiai és dentális kor összehasonlítása nemek szerint T-próbával történt. A cephalometriás analízisek szög és lineáris értékeinek elemzésénél Student egymintás-T-próbát alkalmaztunk. A különböző kemoterápiás szerek alapján létrehozott csoportok cephalometriás adatainak összehasonlítását Mann-Whitney-U-próbával végeztük.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Kronológiai és dentális kor változása kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekeknél

A 38 gyermekből álló vizsgálati csoport adatait a III. táblázat tartalmazza.

III. táblázat: A vizsgálatban résztvevő 38 kemoterápiás kezelésen átesett gyermek neme, átlag életkora a vizsgálat napján, átlagéletkora a daganatos betegség diagnosztizálásakor, a kemoterápiás kezelés befejezése óta eltelt átlag idő és a kemoterápia protokollja

Vizsgált csoport	
Nem	16 fiú és 22 lány
Életkor a vizsgálat napján	12,2±0,5 év
Életkor a diagnózis napján	4,12±3 év
Kemoterápia befejezése óta eltelt idő	7,2±2 év
Kemoterápia	
BFM-95	18 gyermek
NBL-2	5 gyermek
CWS 96	4 gyermek
SIOP 93	4 gyermek
BFM-98	3 gyermek
COSS-96	2 gyermek
DAL-HD 90	2 gyermek
RT	Nem
BMT	Nem
SCT	Nem

Hormon terápia	Nem
Iontoforezis	Nem

A BFM-95, acute lymphoblastic lymphoma protokoll, Berlin-Frankfurt-Munster; NBL-2, neuroblastoma protokoll; CWS 96, Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group protokollja a lágyszövetdaganatokra, SIOP 93, International Society of Paediatric Oncology (Nemzetközi Gyermekonkológus Társaság) nemzetközi protokollja Wilms daganatra; BFM-98, acute lymphoblastic lymphoma protokoll, Berlin-Frankfurt-Munster; COSS-96, Cooperative Osteosarcoma Study Group által javasolt protokoll; DAL-HD 90, Hodgkin betegség kemoterápiás protokollja; RT, sugárterápia; BMT, csontvelő transzplantáció SCT; összejt beültetés

A vizsgálati csoport átlag dentáliskora $13,7 \pm 1,3$ év, a lányok átlag dentális kora $13,8 \pm 1,5$ év, a fiúk átlag dentális kora $14,2 \pm 1,1$ év volt.

5.2. Status

5.2.1. Morfológiai és színbeli eltérések előfordulása a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek klinikai és radiológiai vizsgálata során 1217 fogat (1173 maradó és 44 tejfog), a kontroll csoportnál 1051 fogat (1035 maradó és 16 tejfog) vizsgáltunk. A fogak 17,4 %-nál találtunk valamilyen dentális eltérést a kemoterápiás kezelést kapott gyermekeknél. Afogakat érintő fejlődési eltérések egy részét az átlagpopulációval hasonlítottuk össze. A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek több mint felénél, 93 fog esetében találtunk gyökérfejlődési eltérést. Microdontiát 31,6%-ban mutattunk ki. AIV.táblázat tartalmazza a dentális eltéréseket. A kontroll csoportnál - a dózisterhelés miatt - nem készítettünk röntgenfelvételeket, ezért nem tudunk összehasonlítást végezni a bölcsességfogak gyökereiről és aplaziájáról sem. A gyökérfejlődési eltérésekről és az elő nem tört fogak számáról a kontroll csoportnál nem rendelkezünk adatokkal.

IV. táblázat: Fogfejlődési és fogelőtörési eltérések a vizsgált és a kontroll csoportban

	Vizsgált csoport				Kontroll csoport			
	Gyermekek <i>n</i> =38		Fog <i>n</i> =1173		Gyermekek <i>n</i> =40		Fog <i>n</i> =1035	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Agenesis*	47,40	18	3,75	44	5	2	0,60	6
bölcsesség fogak nélkül	10,50	4	0,40	5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Microdontia	31,60	12	3,40	40	0	0	0	0
Macrodontia	2,60	1	0,08	1	2,50	1	0,20	2
Elő nem tört fog	15,80	6	2,20	26	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Gyökérfejlődési eltérés	52,60	20	7,90	93	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. nincs adat

5.3. Státuszok

5.3.1. Szájhygiénés státusz

5.3.1.1. Silness-Löe index értékelése a vizsgált csoportban

A Silness-Löe index értékeket V. táblázat foglalja össze.

5.3.1.2. OHI értékelése a vizsgált csoportban

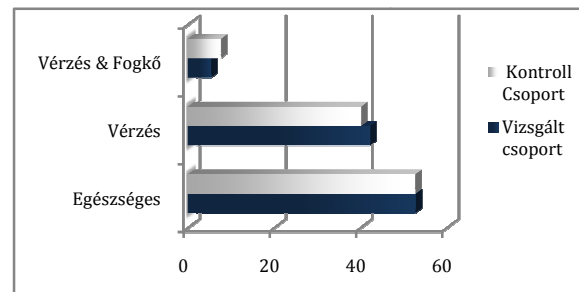
A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek 81,5%-ánál találtunk `soft depositot` (plakkot) a fogakon. Szignifikánsan magasabb OHI-S-t mértünk a vizsgált csoportnál és a plakk index is magasabb értéket mutatott.

V. táblázat: A Parodontális állapotra vonatkozó CPI index, a plakk- és fogkőindex a vizsgált és kontroll csoportnál

	Vizsgált csoport	Kontroll csoport
CPI		
Egészséges (%)	52,6	52,5
Vérzés (%)	42,1	40
Vérzés és fogkő (%)	5,3	7,5
OHI-S*	1,53±0,77	0,99±0,78
Debris Index*	1,47±0,71	0,93±0,78
Calculus Index	0,05±0,32	0,08±0,27

5.3.2. Parodontális index értékelése a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek 2.11 ± 0.32 sextánsa egészséges, 2.61 ± 0.25 sextánsában találtunk kezdődő gyulladással elváltozásokat (mild or moderate gingivitis) és 1.28 ± 0.21 sextánsban több fogat érintő súlyos ínygyulladást figyelhettünk meg. (2. ábra) ACPI értékeket tekintve nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált és kontroll csoport között.



2. ábra Parodontális állapot százalékos megoszlása a vizsgált és kontroll csoportnál

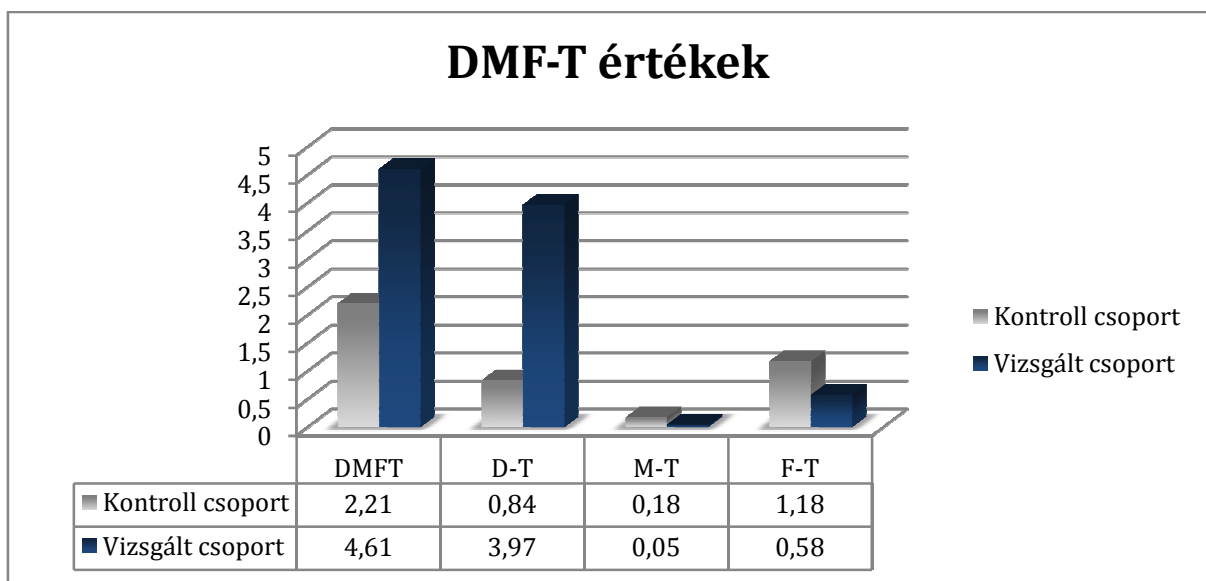
5.3.3. DMF-T értékelése a vizsgált csoportban

A VI. táblázat és a 3. ábra mutatja a D-T, M-T, F-T és DMF-T indexeket. A DMF-T index ($p=0.001$, 95% Confidence Interval of Difference=-3,784-tól -1,005-ig), D-T

index ($p < 0.001$, 95% Confidence Interval of Difference = -4,451-től -1,812-ig) szignifikánsan magasabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontroll csoportnál. Az F-T index ($p = 0,013$, 95% Confidence Interval of Difference = 0,137 –től 1,073-ig) viszont szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál.

VI. táblázat: A DMF-T, D-T, M-T, F-T értékek átlagait a vizsgált és kontroll csoportnál

		Átlag	S.E.M.	S.D.
DMF-T*	Vizsgált csoport	4,61	0,603	3,717
	Kontroll csoport	2,21	0,402	2,107
D-T*	Vizsgált csoport	3,97	0,581	3,583
	Kontroll csoport	0,84	0,254	1,748
M-T	Vizsgált csoport	0,05	0,037	0,226
	Kontroll csoport	0,18	0,062	0,457
F-T**	Vizsgált csoport	0,58	0,219	1,348
	Kontroll csoport	1,18	0,182	1,136



3. ábra DMF-T, D-T, M-T, F-T indexek átlagai a vizsgált és kontroll csoportnál

A kemoterápián átesett gyermekek maradófogakra vonatkoztatott RI 12,8%-os, míg egészséges kontroll csoportnál 58,2%. A caries mentes gyermekek aránya a két csoportban közel azonos 23,7% és 23,6%. A tömött és szuvas fogak aránya(FT/DT) 6,2-szer alacsonyabb a kemoterápián átesett gyermekeknél, mint az egészséges kontroll gyermekeknél. A RI kemoterápiát kapott gyermekeknél 13%, a kontroll csoportnál 58%. A vizsgált csoport carieselőfordulási aránya 81,6% volt, a kontroll csoport 77,5%-ához képest.

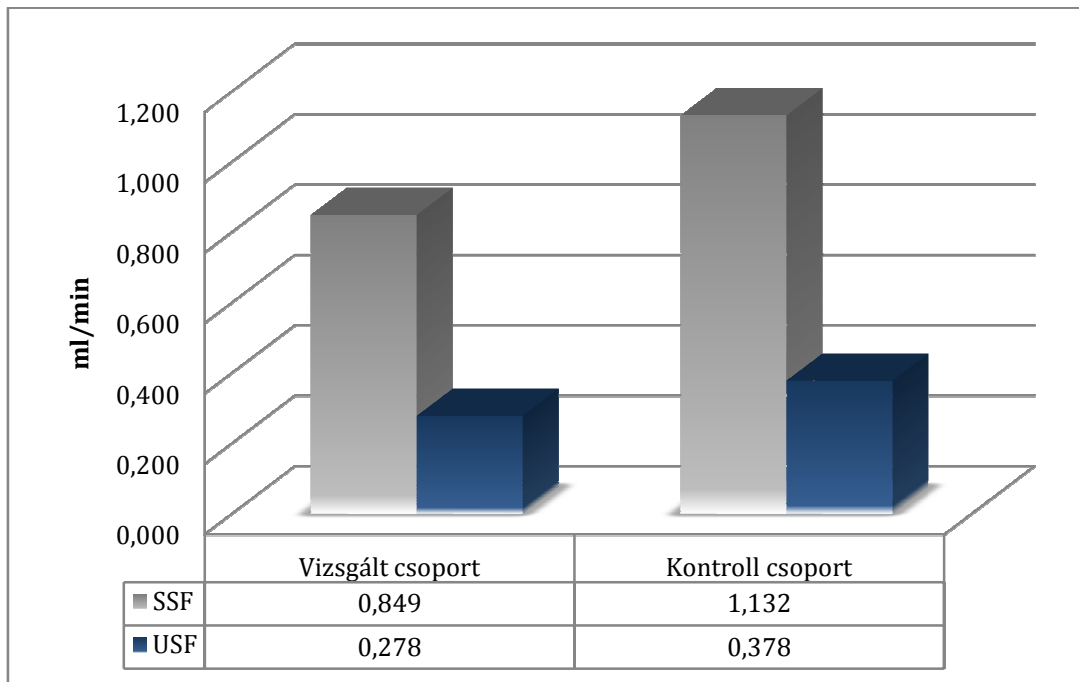
5.4. Nyálvizsgálat

5.4.1. Nyugalmi és stimulált nyál szekréciójának leíró statisztikája

VII. táblázat: A palatinális kisnyálmirigyszekréció értékei és a palatinális kisnyálmirigyszekréció és a stimulált kevert nyálszekréció aránya a vizsgált és kontroll csoportban

	Vizsgált csoport	Kontroll csoport
PF(ml/perc/ cm²)		
Átlag	1,643	0,456
Minimum	0,061	0,001
Maximum	11,756	1,03
S.D.	2,422	0,32
Palatinális és stimulált kevert nyálszekréció aránya		
Átlag	235,31	1,67
Minimum	9,22	0,04
Maximum	1757,20	27,84
S.D.	369,89	5,94

A vizsgált és kontroll csoportnál a nyugalmi kevert nyálszekréció rátája között szignifikáns eltérést nem találtunk, de a vizsgált csoport 38 gyermekéből 11-nél hyposalivatiót diagnosztizáltunk. 0,1 ml/min alatti nyálszekréció esetén csökkent nyáltermelésről, hyposalivatoról beszélünk. A stimulált kevert nyálszekréció szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál, mint az egészséges kontroll csoportnál ($p \leq 0,01$).



4.ábra:A nyugalmi és a stimulált kevert nyálszekréció a vizsgált és kontroll csoportnál

5.4.2. Palatinális nyál leíró statisztikája

A vizsgált csoport palatinális kisnyálmirigyszekréciós rátája 1,64 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ -val szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$) érték, mint a kontroll csoportban, ahol 0,456 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ értéket mértünk. A palatinális nyálszekréció és a stimulált vegyes nyálszekréció aránya a vizsgált csoportban szignifikánsan magasabb értékeket mutatott ($p < 0,001$), mint a kontroll csoportban.

VIII. táblázat USF, SSF, PF, DMF-T és a pufferkapacitás közötti korreláció

	USF		SSF		PF		DMFT	
	Vizsgált	Kontroll	Vizsgált	Kontroll	Vizsgált	Kontroll	Vizsgált	Kontroll
SSF								
r	0,550	-0,390						
P	0,000*	0,013*	.					
PF								
r	0,182	0,821	0,272	-0,323				
P	0,137	0,000*	,049*	0,042*	.			
DMF-T								
r	-0,324	n.a.	-0,346	n.a.	-0,494	n.a.		
P	,024*	n.a.	,017*	n.a.	,001*	n.a.	.	
Pufferkapacitás								
r	-0,170	-0,110	0,158	0,250	0,090	-0,040	-0,325	n.a.
P	0,153	0,946	0,172	0,120	0,296	0,806	,023*	n.a.

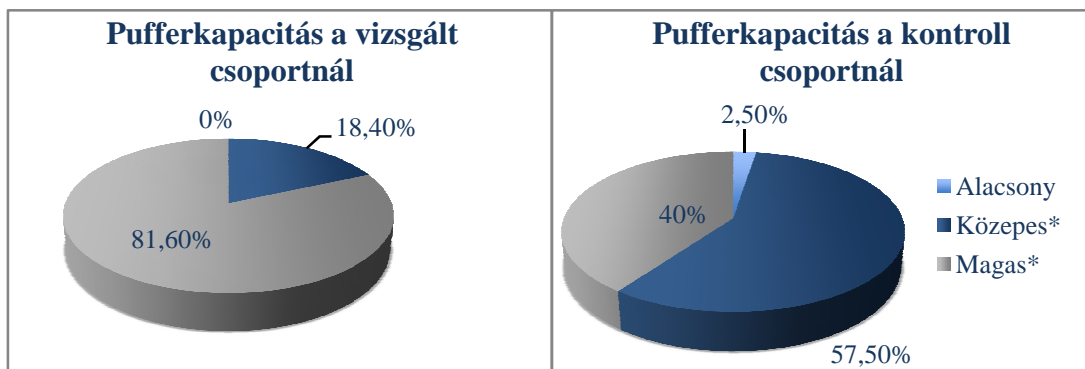
A VIII. táblázat a nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció, a palatinális kisnyálmirigyszekréció, a pufferkapacitás és a DMF-T közötti korrelációkat tartalmazza. Szignifikánsan pozitív korrelációt mutattunk ki a stimulált kevert és a palatinális kisnyálmirigyszekréció között. Szignifikánsan negatív korrelációt mutattunk ki a DMF-T és a pufferkapacitás között, a DMF-T és a nyugalmi-, a stimulált kevert és palatinális nyálszekréció között.

A vizsgált nyálszekréciós adatokat tekintve nem találtunk eltérést a fiúk és lányok értékei között. A vizsgált csoport nyugalmi kevert nyálmirigyszekréció a két nem között

$p=0,515$ stimulált kevert nyálszekréció esetén $p=0,953$, a palatinális kisnyálmirigy szekréciós rátánál $p=0,051$. A kontroll csoport nyugalmi kevert nyálmirigyszekréció a két nem között $p=0,595$, stimulált kevert nyálszekréció esetén $p=0,637$, a palatinális kisnyálmirigy szekréciós rátánál $p=0,092$.

5.4.3. Pufferkapacitás összehasonlító elemzése

A vizsgált csoportnál szignifikánsan több gyermeknél mutattunk ki magas pufferkapacitást (pH 5,6-7,0) ($p \leq 0.001$). A kontroll csoport nagy részénél alacsonyabb, 4,6-5,5 pH tartományú közepes pufferkapacitást mutattunk ki. ($p \leq 0.01$) (5. ábra)



* szignifikáns eltérés

5. ábra: A magas, közepes és alacsony pufferkapacitás megoszlása a vizsgált és kontroll csoportban

5.5. Mikrobiológiai vizsgálatok

Mikrobiológiai vizsgálataink során szignifikánsan kevesebb *Lactobacillus* SSp és *S. Mutans* tenyésztett ki citosztatikum kezelésen átesett gyermeknél, mint az egészségeseknél. (IX. táblázat)

IX. táblázat: A szájban leggyakrabban előforduló baktériumok és gombák mikrobiológiai tenyésztésének eredménye

USF/ml	neg		10 ²		10 ³		10 ⁴		10 ⁵	
Vizsgált csoport	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Candida Albicans	81,6%	31	10,5%	4	7,90%	3	0,0%	0	0,0%	0
Lactobacillus SSp*	97,4%	37	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	2,6%	1
S. mutans**	97,4%	37	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	2,6%	1
S.aureus	92,1%	35	2,6%	1	5,3%	2	0,0%	0	0,0%	0
Kontroll Csoport										
Candida Albicans	85,0%	34	12,5%	5	25,0%	1	0,0%	0	0,0%	0
Lactobacillus SSp*	60,0%	24	7,5%	3	175,0%	7	12,5%	5	2,5%	1
S. mutans**	47,5%	19	5,0%	2	22,5%	9	20,0%	8	5,0%	2
S.aureus	87,5%	35	10,0%	4	2,5%	1	0,0%	0	0,0%	0

(*p= 0,001;**p<0,001)

5.6. Maxillofacialis vizsgálatok

5.6.1. Teleröntgen felvételek kiértékelésének eredményei

A klinikai vizsgálat és a teleröntgen kiértékelésének eredményeit a X., XI., XII., XIII., XIV., XV., XVI. táblázat tartalmazza.

X. táblázat: A kemoterápiás kezelésben részesült 38 gyermek arctípusa

	Érintett személy	Százalék
Orthognath	27	71,05
Prognath	11	28,95

XI. táblázat: A vizsgált csoport Angle szerinti osztályozása

	Érintett személy	Százalék
I	30	78,95
II/1	5	13,16
III	3	7,89

XII. táblázat: A vizsgált csoport arctípusainak megoszlása

	Érintett személy	Százalék
Brachycephal	5	13,16
Dolicho-mesiocephal	2	5,26
Dolichocephal	6	15,79
Mesocephal	25	65,79

5.6.1.1. Ricketts analízis

XIII. táblázat: Ricketts-féle analízis

	x	S.D.	P-érték
Koponyaalap	2,29	3,25	**
Arctengely	-1,33	4,4	n.s.
Arcmélység	3,49	4,62	**
Kónusz szög	-0,27	3,75	n.s.
A pont convexitása	-1,31	2,13	**
Mandibularis felszín	-2,23	5,58	*
Alsó arcmagasság	-0,41	3,8	n.s.
Teljes arcmagasság	-1,58	4,44	n.s.
Alsó metsző inklinációja	-0,27	5,14	n.s.
Mandibularisszög	0,26	5,52	n.s.
Felső molaris helyzete a PTV-hez		14,6	**
PFH:AFH	-2,17	4,13	**
LFH:TFH	-0,2	2,45	n.s.

Az x: referencia értéktől számított eltérés, S.D.és a p-érték

Negatív 'x' érték esetén a vizsgált csoport adott értékének átlaga alacsonyabb volt a referenciaértéknél, míg pozitív 'x' esetén az átlalunk mért érték a refenciához viszonyítva magasabb volt. *: P<0,05; **P:<0,001

5.6.1.2. Hasund analízis

XIV. táblázat: Hasund-féle analízis a vizsgált csoportban és Hasund által meghatározott referencia értékekhez való viszonyításuk.

S.D.-t, P-értékét és az x: a vizsgált csoport értékeinek és Hasund által meghatározott referencia értékek összehasonlítását mutatja be. (n=27)

	x	P-érték	S.D.
SNA	-0,26	n.s.	2,15
SNB	1,88	**	3,22
ANB	-2,14	**	2,31
SNPg	2,02	**	3,35
NSBa	-1,32	n.s.	4,98
Gn-tgo-Ar	-2,06	n.s.	8,24
N szög	-2,25	n.s.	6,48
H szög	-5,13	**	5,00
ML-NSL	-1,47	n.s.	5,16
NL-NSL	1,10	n.s.	3,03
ML-NL	-2,57	*	5,89
N-Sp`/Sp`-Gn (%)	-1,25	n.s.	8,20
I-i	-3,02	n.s.	11,27
I-NA	3,83	*	7,34
i-NB	1,34	n.s.	5,97
I-NA (mm)	0,98	n.s.	3,01
i-NB (mm)	-0,42	n.s.	2,60
NasoLab	-2,93	n.s.	12,48
Tweed	-2,07	n.s.	7,50

Negatív 'x' érték esetén a vizsgált csoport adott értékének átlaga alacsonyabb volt a referencia értékénél, míg pozitív 'x' esetén az átlalunk mért érték a refenciához viszonyítva magasabb volt. *: P<0,05; **P:<0,001

XV. táblázat: Vincristint (B csoport) tartalmazó és vincristint nem tartalmazó (A csoport) kezelés után kapott cephalometriai értékek referenciaértékekhez viszonyítva. Szignifikancia, átlag érték, p-érték és konfidencia intervallum alsó és felső határértéke

Vincristin	Szignifikancia	Nincs Vincristin ^A (n=11)		Vincristin ^B (n=26)	
	A-B	p-érték	Átlag	p-érték	Átlag
Arc tengely	0,021	n.s.	89,4	0,001	92,8
Alsó metsző inklinációja	0,003	n.s.	18,6	0,039	23,6
PFH:AFH	0,005	n.s.	63,6	0,001	66,9
SNPg szög	0,027	n.s.	78,6	n.s.	81,4
ML-NSL	0,011	n.s.	34,3	0,000	30,6

XVI. táblázat: Vincristint, doxorubicint tartalmazó (D csoport) és egyiket sem tartalmazó (C csoport) kezelés után kapott vizsgált csoport cephalometriai értékei a referenciaértékekhez viszonyítva. Szignifikancia, átlag érték, p-érték és konfidencia intervallum alsó és felső határértéke

Vincristin+Doxorubicin	Szignifikancia	Nincs Vincristin Doxorubicin ^C (n=8)		Vincristinés Doxorubicin ^D (n=24)	
	C-D	p-érték	Átlag	p-érték	Átlag
Arctengely	0,044	n.s.	89,28	0,002	92,88
Alsó metsző inklinációja	0,013	n.s.	19,35	n.s.	23,34
PFH:AFH	0,021	n.s.	63,72	0,001	66,91

6. MEGBESZÉLÉS

Számos irodalmi vonatkozás található a gyermekkorban alkalmazott citosztatikumok azonnali és rövidtávú szájüregi mellékhatásairól, azonban a gyermekkori daganatos megbetegedések kizárólag kemoterápiával történő gyógyításának hosszú távú nyáelválasztásra és maxillofaciális eltéréseire gyakorolt mellékhatásairól alig olvashatunk.

A fogfejlődés a magzati életben kezdődik és az extrauterin életben is folytatódik, így nemcsak az intrauterin, hanem a postnatalis ártalmak is a fejlődés súlyos zavarát okozhatják. A fogváltás időszakát megelőző négy év, azaz az 1-5 éves kor közötti időszak a legfontosabb, a maradó fogak fejlődését tekintve. Ebben az időszakban kapott kemoterápiás szerek a gyorsan osztódó ameloblastokra és odontoblastokra is negatív hatással vannak, melyek zománcfejlődési anomáliákhoz és gyökéreltérésekhez is vezethetnek. A vizsgálati csoport kiválasztásánál fontosnak találtuk, hogy a fogfejlődés aktív szakaszában lévő 1-5 éves kor között kemoterápiás kezeléssel átesett gyermekek eltéréseit vizsgáljuk.

A 12 éves populációt több szempontból találtuk ideális kornak a vizsgálat elvégzéséhez, mert az a kor, amikor a maradófogak előtörése befejeződött, és egyéb kiegészítő radiológiai vizsgálat nélkül lehet diagnosztizálni a színbeli és a zománcfejlődési rendellenességeket. Fogazati status szempontjából nagy jelentősége van a 12 éves kornak, hiszen a fogváltás után képet kaphatunk a gyermek szájhygiénájáról, paradontális állapotáról és a DMF-T indexről. A WHO a dentális egészségre vonatkozó törekvéseit és az egyes országokban elérendő célokat a 12 éves korú populációra határozza meg. A WHO 12 évesekre vonatkozó felmérései és adatai lehetővé tették, hogy vizsgálati eredményeinket összevegyük, a kontroll csoport mellett, a nagyszámú reprezentatív egészséges 12 éves magyar populációra vonatkozó adatokkal. Az 1-5 éves kor között kemoterápiás kezelést kapott gyermekek 12 éves korban való vizsgálata azt jelenti, hogy a gyermekkori daganatos betegség minimum 5 éves túlélőit vizsgáltuk.

A kemoterápiás szereket nem monoterápiában, hanem sokszor sebészi és radioterápiával együtt alkalmazzák a gyógyulás érdekében. Az egyes terápiák egész szervezetre kiterjedő mellékhatásainak összehasonlításával számos irodalom foglalkozik, de ezek a vizsgálatok betegség-specifikusak, sokszor radiológusok és

gyermekonkológusok végezték a felméréseket, tehát nem a maradó fogazat vizsgálatához ideális kort választották, hanem az 5, 10, 15 éves kort vették alapul. A legtöbb felmérés aleukaemiával kezelt gyermekek vizsgálatáról szólt. A különböző daganatok hosszútávú mellékhatásainak vizsgálati eredménye az, hogy a kemoterápiás kezelés után sokkal kevesebb hosszútávú orális mellékhatással kell számolni, mint a kombinált terápia vagy a fej-nyak területen történő besugárzás után.

A kontroll csoport tagjainak kiválasztásánál törekedtünk ugyanúgy homogén betegcsoportot vizsgálni. Kaste és mtsai. több vizsgálat alkalmával a vizsgált személyek testvéreit választották kontroll csoportnak (Kaste et al., 2009a). Ez lenne a legideálisabb kontrollcsoport, hogy a különböző gingivális, parodontális és szájhigiéniés indexekre összehasonlítható eredményt kaphassunk, hiszen a gyermek állapota nagyban függ a családi környezet szájhigiéniés szokásaitól, táplálkozásától, életvitelétől és a fogorvosi ellenőrzésekre járás gyakoriságától. A kemoterápiás kezelés alatt fellépő azonnali illetve rövid időn belüli nyálkahártya-elváltozások, fertőzések nagyban megváltoztatják a táplálkozási szokásokat és a számos tanács, valamint protokoll ellenére a fogmosás sajnos háttérbe szorul. A kérdés csupán az, hogy a kezelés befejezte után visszatér-e a kezelés előtti állapot a szájhigiéniés terén vagy esetleg még javulás is mutatkozik benne.

A daganatos gyermekek nagyadagú intenzív kemoterápiája befolyásolja a csontnövekedést. A legfontosabb időben észrevenni a károsodást (pl. csonttörés, porc-képzés zavar, deformitás). Bizonyos kemoterápiás kezelések befolyásolhatják a hormontermelést, ami csontritkuláshoz vagy ritkuló csontokhoz vezethet (trabecularis szerkezet megtartott, csak a minősége változik). Bár a csontok hormonszintje visszatér a normális értékre kezelés után, a csontsűrűség nem tér vissza a normális szintre. Megfelelő kalcium és D-vitamin pótlásra szükség van. Az osteoporosis a parodontitis egyik rizikótényezője, a vizsgált gyermekeknél azonban ilyen elváltozásokat és erre utaló jeleket nem találtunk. Kaste munkacsoportja foglalkozott a csontkor, kronológiai kor és dentális kor kérdéskörével, ahol megállapították, hogy a kronológiai korhoz képest a csontkor alacsonyabb, míg a dentális kor jóval magasabb volt a daganatterápián átesett gyermekeknél, ami összhangban van az általunk talált adatokkal (Kaste et al., 2009b). A kemoterápiás kezelést kapott gyermekek dentális kora 1,5 évvel volt magasabb, mint a kronológiai koruk.

A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek cephalometriás elemzése során eltéréseket találtunk a Hasund által meghatározott 12 éves populáció átlagértékeihez képest (Hasund and Sivertsen, 1968). Úgy gondoljuk, hogy az arc- és agykoponya fejlődése a kezelés következtében zavart szenved. Agyakran alkalmazott vincristin negatívan befolyásolja a neurocranium fejlődését és ezen keresztül az arc növekedését, ahogy Wheeler és mtsai. 1995-ben valamint Karsila és mtsai. 2000-ben bizonyítékot is találtak rá (Karsila et al., 2000a; Wheeler et al., 1995). Az általunk vizsgált kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek nem csak egyféle citotoxikus vagy citosztatikus szert kaptak, hanem az előbb említett gyógyszerek különböző kombinációit, ráadásul még a fejlődésük sem fejeződött be. Az irodalomban állatkísérletekkel már alátámasztott mellékhatásokat, illetve eltéréseket okozó kemoterápiás szereket úgy rendeltük a vizsgált gyerekekhez, hogy az adott citotoxikus vegyületet kapták-e vagy sem. Sajnos ez a csoportosítás mégcsökkentette az egy csoportba tartozó gyermekek számát, így csak tendenciákat tudtunk megfigyelni. A vincristint tartalmazó protokollt kapott gyermekeknél jelentős eltérést találtunk azokhoz képest, akik protokollja nem tartalmazta a vincristint. Doxorubicint tartalmazó kezelésnél is a maxillát meghatározó értékeknél figyelhettünk meg eltéréseket. Karsila-Tenovuo és mtsai. a mi eredményeinknek megfelelően a maxilla értékei között találtak eltéréseket (Karsila-Tenovuo et al., 2001).

A maradó fog fejlődésének aktív időszakában kapott kemoterápiás kezelés során (főként az antraciklinek és platina vegyületek esetében) az odontoblastok aktivitása csökken, melynek köszönhetően megváltozik a mikrotubulusok szekrécója és emiatt a foggyökerek és fogkoronák fejlődése eltér a megszokottól. Megváltozik az ameloblastok reprodukciója, csökken a secretoros funkció, a membrán permeabilitás és a citosztatikumok felborítják a kalciumháztartást, ennek következtében a zománcképzés zavart szenved a fogfejlődés során vékony, rövid és törékeny gyökerek keletkeznek. Az irodalommal összhangban a microdontia és a hypodontia a leggyakoribb dentális fejlődési eltérés (Goho, 1993; Stene and Koppang, 1980a; b; Takuma et al., 1982). A vizsgált csoport több, mint felénél találtunk gyökérfejlődési eltérést; rövidebb gyökerek fejlődtek. Színezeti eltéréseket is számos esetben kimutattunk, amit a zománcképzési rendellenesség okozott. A zománc nem tökéletes kristályszerkezete gyengébbé teszi a fogakat a cariest okozó baktériumokkal szemben. Sokkal jobb szájhigiéniával, speciális

prevenációs eszközökkel és természetesen nagyobb odafigyeléssel lehet csak megakadályozni a caries kialakulását ennél a csoportnál.

Vizsgálatunk során jelentősen magasabb DMF-T számot találtunk a csak kemoterápiás kezelésben részesült gyermekeknél, ami a szuvas fogak számábanszignifikáns eltérést mutatott a kontroll csoporthoz képest (Nemeth et al., 2013). Ezt támasztják alá a rosszabb szájhygiénés indexek és a parodontium gyulladással elváltozásai. Az általunk talált eredményeket nehéz az irodalmi adatokkal összehasonlítani, mert a vizsgálatokban résztvevő hosszútávú túlélők korkülönbségei jelentősek. A gyermekek maradó fogzatában a DMF-T értékek jóval alacsonyabbak.

Kapott eredményünk összecseng az irodalomban talált adatokkal Alpaslan és mtsai. azonban 4-15 éves populációt vizsgáltak, ahol a gyermekek egy részénél vegyes fogazat található (Nemeth et al., 2013; Alpaslan et al., 1999). Avsar és mtsai. nálunk magasabb értékeket találtak, de a vizsgált populáció kora 6.4 év volt. Oguz és mtsai. 10 éves populációt vizsgáltak, az általuk mért érték 6.25 (Avşar et al., 2007; Oğuz et al., 2004). Marec-Berard és mtsai. 13 éves kemoterápiás kezelésen átesett, Ewing sarcomásokot néztek, de vizsgáltukból nem derül ki, hogy mennyi idő telt el a kezelés befejezte után (Marec-Berard et al., 2002). Az általuk mért adat álltleközzelebb a mi adatainkhoz, valószínűleg azonos életkor miatt. A tömött fogak száma szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál, ami meglepő, hiszen az onkológiai teamben, ideális esetben, fogorvosnak is kell lennie, ami sajnos csak kevés helyen valósul meg. Ez mindenesetre arra enged következtetni, hogy a fogorvosi ellátást nem veszik igénybe, vagy nem megfelelően szervezett ezen gyermekek fogorvosi ellátása.

Nyugalmi kevert nyálmirigyszekréciónál nem találtunk eltérést a kontrollokhoz képest, ami nem várt eredmény (Nemeth et al., 2014). A 38 kemoterápiát kapott gyermek közül 11-nél hyposalivatio diagnózisát tudtuk felállítani, míg a kontroll csoportban nem talákoztunk hyposalivatioval.

Eredményeink összhangban vannak Singh és mtsai. vizsgálati eredményeivel, akik bár nagy individuális nyál szekréció eltéréseket publikáltak, az elsők közt foglalkoztak a gyermekkori daganatos kezelések nyál szekrécióra gyakorolt hatásával, Kitasako és mtsai. 0.3 ml/perc alatti értékeket mértek (Kitasako et al., 2009; Singh et al., 1996).

A 38 fős vizsgálati csoportunk nagy esetszámú homogén csoportot jelent és egyedüli az eddigi irodalomban, ami a vegyes kevert nyugalmi és stimulált nyál szekréció

vizsgálatán túl érinti a kisnyálmirigy szekréciójának vizsgálatát is. Az irodalomban csak Maciel és mtsai. vizsgálták a nyugalmi kevert nyálszekréciót: 0,19 ml/min értéket kaptak, ami alacsonyabb volt az általunk mért értéknél(Maciel et al., 2009).Maciel és mtsai. a kemoterápiás kezelés után 24 hónappal vizsgálták a leukaemiás túlélőket, ami megmagyarázhatja a mi értékeink magasabb voltát(Maciel et al., 2009).

A stimulált nyálmirigyszekréció értékeink megközelítették a Dahllöf és mtsai.(Dahllöf et al., 1997a) által mért értékeket, bár a svéd kutatók a csontvelőtranszplantáción átesett gyermekeket vizsgálták. Az általunk mért adatok alacsonyabbak voltak, mint Avsar és mtsai. eredményei 1.2 ±0.25 ml/ perc(Avsar et al., 2007).

A palatinális kisnyálmirigy szekréció magasabb volt a kemoterápiás kezelésen átesett gyermekeknél, mint a kontroll csoportban, ahol nagy individuális eltéréseket találtunk, ellentétben a vizsgált csoportban.

Úgy tűnik, hogy a kisnyálmirigyek mintegy védelmi funkciót töltenek be a szájüregi nyálbalanszban, a kemoterápiás kezelés után is megtartott működésükkel. Lee és mtsai. a xerostomiában szenvedő betegeket vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a palatinális kisnyálmirigyszekréció megtartott marad(Lee et al., 2002; Lee and Santacroce, 2007). Ez is alátámasztja felvetésünket, hogy a kisnyálmirigyek ellensúlyozni próbálják a nagynyálmirigyek csökkent működését.

A magas pufferkapacitás is a szájüreg egyensúlyának megtartásában vesz részt, ami megpróbálja semlegesíteni a savas pH-t a szájüregben, ezen keresztül megakadályozva a savas közegben szaporodó fogszuvasodást okozó baktériumok invázióját. Az irodalomban talált adatok ütköznek az általunk mért adatokkal: Bruno-Ambrosius és mtsai.,Moritsuka és mtsai., Tenovuo és mtsai. is alacsonyabb pufferkapacitást mértek az egészséges populációnál és eredményeik szerint az alacsonyabb nyálszekréció alacsonyabb pufferkapacitáshoz vezet, bár vizsgálatuk csak az egészséges populációra terjedt ki(Tenovuo, 1997;Bruno-Ambrosius et al., 2004).

Valószínűsíthető, hogy a kisnyálmirigyek fokozott szekréciója és a magasabb pufferkapacitás miatt, a mikrobiológiai vizsgálataink során a Lactobacillus SSp és Streptococcus Mutans szám sokkal alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontroll csoportnál.

Megjegyzendő, hogy Dens és mtsai. korrelációs vizsgálataik során nem találtak összefüggést a két baktérium mért száma, caries prevalencia és a plakk index között(Dens et al., 1996b).

7. KÖVETKEZTETÉSEK

38 kizárólag kemoterápiás kezelésen átesett és kemoterápiában részesült gyermek hosszútávú mellékhatásait vizsgáltuk, különös tekintettel a dentális, nyálkahártya, nyál és cephalometriai eltérésekre.

1. Adatokat nyertünk arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul évekként a kemoterápiás kezelés után, a minimum 5 éve túlélő 12 éves gyermekek szájhigiénés és parodontális állapota. A 12 éves egészséges populációhoz viszonyítva szájhigiénés indexük ugyan magasabb értékeket mutatott, de a parodontium állapota megfelelt az egészséges populáció átlagának.
2. A maradófogak fejlődésének időszakában kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek fogazati fejlődési rendellenességei közül a leggyakoribbak: agensis, microdontia és a gyökérfejlődési rendelleneségek.
3. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek nyálszekréciójának hosszútávú változásainál azt tapasztaltuk, hogy míg a nyugalmi kevert nyálszekréció értéke csak csökkenő tendenciát mutatott, addig a stimulált kevert nyálszekréció szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportban, mint a kontroll csoportot alkotó gyermekeknél.
4. A palatinális kisnyálmirigy szekréciós rátája szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoporté. A palatinális és a kevert nyálszekréciós ráta szignifikánsan magasabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontrollnál.
5. A kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekek DMF-T indexének D-T és M-T része szignifikánsan magasabb értéket mutatott, az F-T viszont alacsonyabbat.

6. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek cephalometriai analízisének eredményeként megállapítottuk, hogy vannak eltérések a különböző szerzők által meghatározott referenciaértékekhez képest.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálataink kimutatták, hogy a korai gyermekkorban kapott kemoterápiának hosszú távú fej-nyak területet és a szájüreget érintő mellékhatásai vannak. A fogazat fejlődésének rendellenességei közül jóval gyakrabban fordul elő hypodontia, microdontia és foggyökereket érintő eltérés. A craniofacialis fejlődés a kezelés ideje alatt nem a fiziológias sebességgel megy végbe, egy megtorpanás történik, ami eltérésekhez vezethet. Az a véleményünk, hogy még a fejlődés ilyen aktív szakaszában (az élet első két évtizedében) történő, a kezeléssel járó megtorpanást is kiküszöböli illetve behozza a szervezet.

Öt-hat évvel a kezelést követően is a károsodás jeleit figyelhetjük meg a nagy nyálmirigyeknél, amit a csökkent stimulált nyáltermelés támaszt alá. A palatinális kisnyálmirigyek szekréciója emelkedett, szignifikánsan nagyobb mértékben járulnak hozzá a stimulált kevert nyálmennyiséghez, így mintegy védelmi vonalat jelenthetnek a szájüregi képletek számára. Minél kevesebb nyál termelődik, annál magasabb az esélye a fogszuvasodás kialakulásának, mert a nyál védőfunkciója csökken. A gyermekkori malignus betegségek túlélői rosszabb szájhygiénés indexeket mutatnak és sokkal magasabb a szuvas fogak száma, amihez képest a tömött fogak aránya alacsony. Ez egyrészt a fogászati ellátás hiányára vezethető vissza, másrészt a szülők nem fektetnek akkora hangsúlyt a dentális egészségre, mint ami elvárható lenne. A folyamatos, legalább évi egy onkológiai kontroll alkalmával a gyermek teljes egészségére vonatkozó klinikai vizsgálatoknak a fogorvosi vizsgálatra is ki kellene terjednie.

A hyposalivatiót és xerostomiát a kemoterápiás kezelések azonnali, illetve rövid távú mellékhatásaként tartják számon, de vizsgálatunk azt mutatja, hogy hosszú távon is számolnunk kell a nyálmirigysejteket ért károsodással és annak következményeivel. A tumoros betegek eredményes kezelése lehetővé teszi, hogy a kezelést kapott gyermekből felnőttek, majd időskorúak válhassanak, ezért az élet különböző szakaszaiban a nyáleválasztás fiziológias változására is fokozottan oda kell figyelni, hiszen a hyposalivatio és a xerostomia fájdalmas és kellemetlen szubjektív és objektív tünetekhez vezethetnek. Munkánkkal igazoltuk, hogy a gyermekkorban gyógyult onkológiai betegeknél, több késői orális mellékhatással kell számolnunk.

8.1. Summary

We examined thirty eight 12-year-old children to investigate on the oral health in the growing population of children with previous malignant disease treated by chemotherapy.

The oral health status of the 12-year-old child-population is an important indicator in a society, since these children are at the end of the eruption of the 28 permanent teeth, as to it is an important signal for the future oral health expectations.

12-year-old children after more than 5 years of the chemotherapy have higher risk for caries compared to healthy children, and it might reveal an unfavourable future oral health status, and earlier tooth loss, especially when considering their higher ratio of untreated decayed teeth. We believe that the increased caries risk might be in strong connection with the decreased stimulated saliva flow rate, and the increased ratio of hyposalivation in children who underwent chemotherapy, and salivary changes could be considered as long-term side effects. Although, minor salivary gland function can moderately compensate the damaged major salivary gland function, its protective role cannot satisfactorily prevail. Poor cariological status reveals the important role of the careful oral health control and treatment-management, and additionally, the oral health and careful dietary intervention in the health related quality of life of these young children. As the prognosis of childhood malignancies has improved, the long-term side effects must be taken into account. Dental treatment could be affected or modified by previous chemotherapy as it may inflict damage to the craniofacial system (especially between 3-5 years). Dental protocols and orthodontic guidelines for childhood cancer survivors should be used to provide the best and the most effective care. We suggest that the correction of facial growth disturbances resulting from cancer therapy during childhood is best left until the age of 18-20 years, when facial growth has ceased. These findings indicate that craniofacial growth in children is affected even after years of completed cancer therapy.

It's important to mention here that cooperation between pediatric clinics and dental clinics should be encouraged to enforce the implication of oral preventive measures for children in chemotherapy in a way to improve their oral health. Clinicians and dentist should provide treatment to improve the oral hygiene children cancer survivors.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J (1982). Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J*, 32:281-291.

Alberth M, Kovalecz G, Nemes J, Máth J, Kiss C, Márton IJ (2004). Oral health of long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*, 43:88-90.

Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, J Márton I, Kiss C (2006). Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res*, 12:237-241.

Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C (1999). Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 87:317-321.

Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarlı G (2007). Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104:781-789.

Ayanoglou CM, Godeau G, Lesty C, Septier D, Goldberg M (1997). Cyclosporin A-induced alterations of dentinogenesis in rat molars. *J Oral Pathol Med*, 26:129-134.

Ayanoglou CM, Lesty C (1997). Maintenance of new cementum formed during cyclosporin A administration after suspension of the treatment. *J Periodontal Res*, 32:614-618.

Bruno-Ambrosius K, Yucel-Lindberg T, Twetman S (2004). Salivary buffer capacity in relation to menarche and progesterone levels in saliva from adolescent girls: a longitudinal study. *Acta Odontol Scand*, 62:269-272.

Burn-Murdoch RA (1988). The effect of corticosteroids and cyclophosphamide on the eruption of resected incisor teeth in the rat. *Arch Oral Biol*, 33:661-667.

Butler RW, Fairclough DL, Katz ER, Kazak AE, Noll RB, Thompson RD, Sahler OJ (2013). Intellectual functioning and multi-dimensional attentional processes in long-term survivors of a central nervous system related pediatric malignancy. *Life Sci*, 93:611-616.

Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I (2012). Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. *Pediatr Blood Cancer*, 58:80-84.

Cubukçu CE, Güneş AM (2008). Caries experience of leukemic children during intensive course of chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent*, 32:155-158.

Cutress TW, Ainamo J, Sardo-Infirri J (1987). The community periodontal index of treatment needs (CPITN) procedure for population groups and individuals. *Int Dent J*, 37:222-233.

Dahl JE (1985). Immediate and delayed effects of repeated doxorubicin injections on rat incisor mesenchymal cells. *Acta Odontol Scand*, 43:155-162.

Dahllöf G, Näsman M, Borgström A, Modéer T, Forsberg CM, Heimdahl A, Ringdén O (1989). Effect of chemotherapy on dental maturity in children with hematological malignancies. *Pediatr Dent*, 11:303-306.

Dahllöf G, Ranggård L (1989). [Oral side-effects in children undergoing treatment for tumor diseases]. *Tandlakartidningen*, 81:1104, 1106-1109.

Dahllöf G, Forsberg CM, Näsman M, Mattsson T, Modéer T, Borgström B, Bolme P, Ringdén O (1991). Craniofacial growth in bone marrow transplant recipients treated with growth hormone after total body irradiation. *Scand J Dent Res*, 99:44-47.

Dahllöf G, Forsberg CM, Borgström B (1994a). Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr*, 83:1165-1169.

Dahllöf G, Rozell B, Forsberg CM, Borgström B (1994b). Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77:56-60.

Dahllöf G, Bågesund M, Remberger M, Ringdén O (1997a). Risk factors for salivary dysfunction in children 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Oncol*, 33:327-331.

Dahllöf G, Bågesund M, Ringdén O (1997b). Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*, 20:479-483.

Dahllöf G, Jönsson A, Ulmner M, Huggare J (2001). Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 120:459-465.

Dahllöf G (2008). Oral and dental late effects after pediatric stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14:81-83.

Dahllöf G, Wondimu B, Barr-Agholme M, Garming-Legert K, Remberger M, Ringdén O (2011). Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan. *Oral Oncol*, 47:915-919.

Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973). A new system of dental age assessment. *Hum Biol*, 45:211-227.

Dens F, Boute P, Otten J, Vinckier F, Declerck D (1995). Dental caries, gingival health, and oral hygiene of long term survivors of paediatric malignant diseases. *Arch Dis Child*, 72:129-132.

Dens F, Boogaerts M, Boute P, Declerck D, Demuynck H, Vinckier F, Belgium B (1996a). Caries-related salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81:38-43.

Dens FL, Boute P, Vinckier F, Declerck D (1996b). Salivary caries risk factors in long-term event-free survivors of pediatric malignant diseases. *J Clin Pediatr Dent*, 20:241-245.

Denys D, Kaste SC, Kun LE, Chaudhary MA, Bowman LC, Robbins KT (1998). The effects of radiation on craniofacial skeletal growth: a quantitative study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 45:7-13.

Duggal MS, Curzon ME, Bailey CC, Lewis IJ, Prendergast M (1997). Dental parameters in the long-term survivors of childhood cancer compared with siblings. *Oral Oncol*, 33:348-353.

Duggal MS (2003). Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol*, 39:178-183.

Ecklund K, Laor T, Goorin AM, Connolly LP, Jaramillo D (1997). Methotrexate osteopathy in patients with osteosarcoma. *Radiology*, 202:543-547.

Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SL, Zlotolow IM (2003). Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 25:215-222.

Flechtner H, Rüffer JU, Henry-Amar M, Mellink WA, Sieber M, Fermé C, Eghbali H, Josting A, Diehl V (1998). Quality of life assessment in Hodgkin's disease: a new comprehensive approach. First experiences from the EORTC/GELA and GHSG trials. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe D'Etude des Lymphomes de L'Adulte and German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*, 9:147-154.

Fromm M, Littman P, Raney RB, Nelson L, Handler S, Diamond G, Stanley C. (1986). Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck. Experience at a single institution with a review of the literature. *Cancer*, 57:2070-2076.

Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R (2014). Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*, 15:35-47.

Gevorgyan A, La Scala GC, Neligan PC, Pang CY, Forrest CR (2007). Radiation-induced craniofacial bone growth disturbances. *J Craniofac Surg*, 18:1001-1007.

Glasser DB, Duane K, Lane JM, Healey JH, Caparros-Sison B (1991). The effect of chemotherapy on growth in the skeletally immature individual. *Clin Orthop Relat Res*, 262:93-100.

Goho C (1993). Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent*, 15:6-12.

Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD (1996). Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer*, 77:1356-1362.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robinson LL (2010). Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 28:332-339.

Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, Neglia JP, Sklar CA, Kaste SC, Hudson MM, Diller LR, Stovall M, Donaldson SS, Robison LL. (2014). The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 61:53-67.

Greene JC, Vermillion JR (1964). The Simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*, 68:7-13.

Hahn AF, Feasby TE, Gilbert JJ (1983). Paraparesis following intrathecal chemotherapy. *Neurology*, 33:1032-1038.

Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber CE, Cockshott WP, Tam C, Barr RD (1995). Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*, 126:557-564.

Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, Barr RD (1996). Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*, 11:1774-1783.

Hasund A, Sivertsen R (1968). [The diagnostic triangle evaluated in relation to the facial type, the inclination of the horizontal facial planes and the degree of prognathism]. *Nor Tannlaegeforen Tid*, 78:551-570.

Holm K, Nysom K, Hertz H, Müller J (1994). Normal final height after treatment for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *Acta Paediatr*, 83:1287-1290.

Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nyström M, Hovi L (2002). Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*, 29:121-127.

Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L (2005a). Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer*, 103:181-190.

Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S (2005b). Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer*, 103:1484-1493.

Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M (2011). Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer*, 117:2219-2227.

Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, Ried HL, Sullivan MP, McNeese MD (1984). Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics*, 73:816-823.

Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P (2006). Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*, 42:1961-1971.

Kaatsch P (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*, 36:277-285.

Karsila S, Jahnukainen K, Salmi TT, Rönning O (2000a). Catch-up growth and craniofacial dimensions following administration of the antineoplastic agent vincristine to young rats. *Eur J Oral Sci*, 108:426-431.

Karsila S, Salmi T, Helenius H, Rönning O (2000b). Craniofacial growth of immature rats following administration of vincristine and doxorubicin. *Eur J Orthod*, 22:545-553.

Karsila-Tenovuo S, Jahnukainen K, Peltomäki T, Minn H, Kulmala J, Salmi TT, Rönning O (2001). Disturbances in craniofacial morphology in children treated for solid tumors. *Oral Oncol*, 37:586-592.

Karsila-Tenovuo S, Jahnukainen K, Peltomäki T, Salmi TT, Rönning O (2002). Induced leukemia and antineoplastic agent carmustine cause permanent changes in craniofacial growth of immature rats. *Orthod Craniofac Res*, 5:131-139.

Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ (1994). Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*, 162:1407-1411.

Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC (1995). Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol*, 25:96-101.

Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM (1997). Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 11:792-796.

Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM (1998). Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 30:22-27.

Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. (2009a). Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 115:5817-5827.

Kaste SC, Metzger ML, Minhas A, Xiong Z, Rai SN, Ness KK, Hundson MM (2009b). Pediatric Hodgkin lymphoma survivors at negligible risk for significant bone mineral density deficits. *Pediatr Blood Cancer*, 52:516-521.

Kitasako Y, Burrow MF, Huq LN, Stacey MA, Reynolds EC, Tagami J (2009). A simplified quantitative test--adapted Checkbuf test--for resting saliva buffering capacity compared with a standard test. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,108:551-556.

Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA (2002). Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol*, 13:503-512.

Lauritano D, Petrucci M (2012). 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*, 17:977-980.

Lee SK, Lee SW, Chung SC, Kim YK, Kho HS (2002). Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions in patients with dry mouth. *Arch Oral Biol*, 47:637-641.

Lee YL, Santacroce SJ (2007). Posttraumatic stress in long-term young adult survivors of childhood cancer: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*, 44:1406-1417.

Löe H, Silness J (1963). Periodontal disease in pregnancy prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21:533-551.

Lopes NN, Petrilli AS, Caran EM, França CM, Chilvarquer I, Lederman H (2006). Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *J Dent Child (Chic)*, 73:140-145.

Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ, Wöltgens JH, Bronckers AL (1995). Effects of vincristine on the developing hamster tooth germ in vitro. *Connect Tissue Res*, 32:281-289.

Maciel JC, de Castro CG, Brunetto AL, Di Leone LP, da Silveira HE (2009). Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*, 53:361-365.

Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, Murray JJ, Welbury RR (1987a). The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer*, 60:2570-2575.

Maguire A, Murray JJ, Craft AW, Kernahan J, Welbury RR (1987b). Radiological features of the long-term effects from treatment of malignant disease in childhood. *Br Dent J*, 162:99-102.

Makdissi J, Sleeman D (2004). Dental and maxillofacial abnormalities following treatment of malignant tumours in children. *Ir Med J*, 97:86-88.

Marec-Berard P, Bergeron C, Frappaz D, Philip T, Gorry F, Chaux-Bodard AG, Gourmet R(2002). [Anomalies of dental development in children receiving chemotherapy]. *Arch Pediatr*, 9:1212-1213.

Marec-Berard P, Azzi D, Chaux-Bodard AG, Lagrange H, Gourmet R, Bergeron C (2005). Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*, 22:581-588.

Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, Nagy G (2006). Evaluation of palatal saliva flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis*, 12:480-486.

Mataki S (1981). Comparison of the effect of colchicine and vinblastine on the inhibition of dentinogenesis in rat incisors. *Arch Oral Biol*, 26:955-961.

Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ (2003). Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res*, 27:45-50.

Moe H (1977). On the effect of vinblastine on ameloblasts of rat incisors in vivo. 3. Acute and protracted effect on differentiating ameloblasts. A light microscopical study. *Acta Pathol Microbiol Scand*, A 85:330-334.

Moe H, Mikkelsen H (1977a). Light microscopical and ultrastructural observations on the effect of vinblastine on ameloblasts of rat incisors in vivo. I. Short-term effect on secretory ameloblasts. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 85A:73-88.

Moe H, Mikkelsen H (1977b). On the effect of vinblastine on ameloblasts of rat incisors in vivo. 2. Protracted effect on secretory ameloblasts. A light microscopical study. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 85:319-329.

Möller P, Perrier M (1998). Dento-maxillofacial sequelae in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 86:297-303.

Moritsuka M, Kitasako Y, Burrow MF, Ikeda M, Tagami J, Nomura S (2006). Quantitative assessment for stimulated saliva flow rate and buffering capacity in relation to different ages. *J Dent*, 34:716-720.

Munro AJ (2014). Interpretation of EURO CARE-5. *Lancet Oncol*, 15:2-3.

Najafi S, Tohidastakrad Z, Momenbeitollahi J (2011). The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer. *J Dent (Tehran)*, 8:39-43.

Näsman M, Björk O, Söderhäll S, Ringdén O, Dahllöf G (1994). Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatr Dent*, 16:217-223.

Näsman M, Hammarström L (1996). Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontol Scand*, 54:287-294.

Näsman M, Forsberg CM, Dahllöf G (1997a). Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod*, 19:151-159.

Näsman M, Hultenby K, Forsberg CM (1997b). A scanning electron microscopy study of disturbances in the developing rat molar induced by cyclophosphamide. *Acta Odontol Scand*, 55:186-191.

Näsman M, Forsberg CM, Lindskog S (2000). Palatal growth and chemotherapy: effects of cyclophosphamide on bone formation in the intermaxillary suture in growing rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89:77-82.

Nawrocki L, Libersa P, Lambilliotte A, Pichon F, Turck D, Lafforgue P, Libersa JC. (2001). Dental anomalies following anticancer chemotherapy. *Arch Pediatr*, 8:754-756.

Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. (2013) Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol*, 30:208-15.

Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M. (2014) Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors *Journal of the American College of Nutrition J Am Coll Nutr*, 33:186-91.

Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW (1991). Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the north of England. *Int J Paediatr Dent*, 1:131-135.

O'Regan S, Melhorn DK, Newman AJ (1973). Methotrexate-induced bone pain in childhood leukemia. *Am J Dis Child*, 126:489-490.

Ochs JJ, Bowman WP, Pui CH, Abromowitch M, Mason C, Simone JV (1984). Seizures in childhood lymphoblastic leukaemia patients. *Lancet*, 2:1422-1424.

Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G (2004). Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci*, 112:8-11.

Pajari U, Lanning M, Larmas M (1988). Prevalence and location of enamel opacities in children after anti-neoplastic therapy. *Community Dent Oral Epidemiol*, 16:222-226.

Pajari U, Lanning M (1995). Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Med Pediatr Oncol*, 24:310-314.

Pajari U, Ollila P, Lanning M (1995). Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. *ASDC J Dent Child*, 62:349-352.

Pajari U, Raustia A, Pyhtinen J, Lanning M (1996). Influence of antineoplastic therapy on function of the masticatory system, tooth development, and cariogenic status: a case report. *Med Pediatr Oncol*, 27:108-113.

Pedersen LB, Clausen N, Schrøder H, Schmidt M, Poulsen S (2012). Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent*, 22:239-243.

Pels E, Mielnik-Błaszczak M (2012). Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med*, 19:529-533.

Pennes DR, Ellis CN, Madison KC, Voorhees JJ, Martel W (1984). Early skeletal hyperostoses secondary to 13-cis-retinoic acid. *AJR Am J Roentgenol*, 142:979-983.

Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H (1988). Long term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol*, 16:68-71.

Reade PC, Roberts ML (1978). Some long-term effects of cyclophosphamide on the growth of rat incisor teeth. *Arch Oral Biol*, 23:1001-1005.

Ribelles Llop M, Guinot Jimeno F, Mayné Acién R, Bellet Dalmau LJ (2010). Effects of xylitol chewing gum on salivary flow rate, pH, buffering capacity and presence of *Streptococcus mutans* in saliva. *Eur J Paediatr Dent*, 11:9-14.

Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML (1987). Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. A review of 17 cases. *Cancer*, 59:1640-1648.

Rossi R, Kleta R, Ehrich JH (1999). Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr Nephrol*, 13:153-162.

Runge ME, Edwards DL (2000). Orthodontic treatment for an adolescent with a history of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dent*, 22:494-498.

Rushton J, López-Terrada D (2010). Molecular and genetic basis of childhood cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9: 211-234.

Sadler TW. Head and neck. In: Sadler TW, Langman's Medical Embryology. 12th ed.: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer. Philadelphia, 2012: 260-285.

Schuler D (2012). [Paediatric oncology in Hungary]. *Orv Hetil*, 153:803-810.

Sheller B, Williams B (1996). Orthodontic management of patients with hematologic malignancies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 109:575-580.

Shern RJ, Fox PC, Cain JL, Li SH (1990). A method for measuring the flow of saliva from the minor salivary glands. *J Dent Res*, 69:1146-1149.

Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S (1996). Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 8:15-24.

Smita B, Manuel D, David M. Secondary primary cancers. In: Late effects of childhood cancer. W Hamish and G Daniel editors. London: Arnold, 2004: 57-82.

Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S (1990). Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer*, 66:2645-2652.

Sonis AL, Waber DP, Sallan S, Tarbell NJ (1995). The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 31B:250-252.

Sreebny L (1992). Saliva--salivary gland hypofunction (SGH). FDI Working Group 10. *J Dent Assoc S Afr*, 47:498-501.

Sreebny LM (2000). Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*, 50:140-161.

Stanisavljevic S, Babcock AL (1977). Fractures in children treated with methotrexate for leukemia. *Clin Orthop Relat Res*, 125:139-144.

Stene T, Koppang HS (1980a). Autoradiographic investigation of proliferative responses in rat incisor pulp after vincristine administration. *Scand J Dent Res*, 88:96-103.

Stene T, Koppang HS (1980b). Autoradiographic investigation of dentin production in rat incisors after vincristine administration. *Scand J Dent Res*, 88:104-112.

Takuma S, Sawada T, Yanagisawa T (1982). Ultrastructural changes of secreting rat-incisor ameloblasts following administration of vincristine and vinblastine. *J Dent Res*, Spec No :1472-1478.

Tenovuo J (1997). Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent Oral Epidemiol*, 25:82-86.

Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH (2002). Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet*, 360:361-367.

Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, Galimberti S, Arrigo C, Biagi E, Pignanelli M, Nicolini B, Rovelli A(1997). Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant*, 20:865-869.

Vahlsing HL, Feringa ER, Britten AG, Kinning WK (1975). Dental abnormalities in rats after a single large dose of cyclophosphamide. *Cancer Res*, 35:2199-2202.

van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, Barasch A, McNeal S, Gortzak RA. (2009). Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer*, 17:1169-1175.

Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, Kaste SC (2005a). Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 36:725-729.

Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, Kaste SC (2005b). Dental abnormalities in children preparing for pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 36:863-866.

Welbury RR, Craft AW, Murray JJ, Kernahan J (1984). Dental health of survivors of malignant disease. *Arch Dis Child*, 59:1186-1187.

Wheeler DL, Vander Griend RA, Wronski TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE (1995). The short- and long-term effects of methotrexate on the rat skeleton. *Bone*, 16:215-221.

WHO. *Oral Health Survey-Basic Methods*. 4th edition. Geneva.1997.

Wogelius P, Dahllöf G, Gorst-Rasmussen A, Sørensen HT, Rosthøj S, Poulsen S (2008). A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 50:1221-1226.

Wogelius P, Rosthøj S, Dahllöf G, Poulsen S (2011). Oral health-related quality of life among survivors of childhood cancer. *Int J Paediatr Dent*, 21:465-467.

Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE) (1992). Saliva its role in health and diseases. *Int Dent J*, 42:287-304.

Zarina RS, Nik-Hussein NN (2005). Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Pediatr Dent*, 29:167-174.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. Értekezéssel kapcsolatos magyar nyelvű közlemények

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Daganatepidemiológiai viszonyok Magyarországon
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 1. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 65-68.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Daganatok komplex kezelése
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 2. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 117-118.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Kemoterápiás kezelés
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 3. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 169-170.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Szájüregi és pszichés mellékhatások
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 4. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 221-223.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Gyakorlati Javaslatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 5. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 273-276.

Németh O, Szántó E, Kivovics P. Gyermekdaganatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 6. rész (2009)
Magyar Fogorvos, XVIII: 5-7.

Németh, Szántó E, Kivovics P. Gyermekdaganatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 7. rész (2009)

Magyar Fogorvos,XVIII: 64-65.

10.2. Értekezéssel kapcsolatos idegen nyelvű közlemények

Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M.(2013) Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors.Pediatr Hematol Oncol, 30:208-15. **(IF:0,963)**

Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M.(2014)Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors Journal of the American College of Nutrition J Am Coll Nutr, 33:186-91.**(IF:1,676)**

10.3. Nem értekezéssel kapcsolatos közlemények

Németh O, Csáki G, Csadó K,Kivovics P.(2010) Case report of a 27-year-old patient suffering from Eagle's Syndrome. Oral Health and Dental Management in the Black Sea Countries IX, No. 3.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok elsősorban témavezetőmnek Dr. Garami Miklósnak, aki kezdettől fogva inspiratív módon vezette e számomra fontos téma kidolgozását. Köszönetet mondok tanszékvezetőimnek Dr. Fejérdy Pál egyetemi tanárnak a Fogorvostudományi Kar előző dékánjának és Dr. Hermann Péter egyetemi tanárnak a Fogorvostudományi Kar jelenlegi dékánjának a Fogpótlástani Klinika tanszékvezetőinek valamint dr. Kivovics Péter egyetemi docensnek, jelenlegi tanszékvezetőmnek a Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet igazgatójának, Dr. Szabó András egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette, hogy az általa vezetett II. számú Gyermekklinikán is végezhessem kutatásaimat. Megkülönböztetett köszönettel tartozom Dr. Schuler Dezső egyetemi tanárnak a Magyar Tudományos Akadémia doktorának, a téma nemzetközileg is kiemelkedő kutatójának, hogy ebben a kutatásban elindított, a téma kidolgozása során folyamatosan figyelemmel kísérte és a megfelelő irányba terelte tevékenységemet. Hálásan gondolok Dr. Palkovics Miklós egyetemi tanárra, akadémikusra, aki elindított és megkedveltette velem a tudományos munkát. Köszönöm a Fogpótlástani Klinika és a Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet összes dolgozójának, hogy munkámban mindig segítettek és támogattak.

Köszönöm családomnak, hogy mindig mellettem álltak és biztattak.

12. MELLÉKLETEK

1. Melléklet Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek dentális eltéréseinek irodalmi összefoglalója

	n	Diagnózis	Kezelés	Életkor	Diagnózistól számított idő	Microdontia	Taurodontia	Hypoplasia	Gyökéreltérések	Hypodontia	Macrodontia
Alpaslan (1999) (Alpaslan et al., 1999)	30	lymphoma	kemo	4-15 év (10év 3 hó)	3 és 58 hó	0	nem vizsgálták	47%	30%	50%	nem vizsgálták
Avşar és mtsai. (2007) (Avşar et al., 2007)	96	különböző	kemo TBI, BMT	6,4	0,5-7,2	5,20%		11,50%	52,10%	19,8% agenesis	
Cubukcu és mtsai. (2008) (Cubukçu and Güneş, 2008)	62	különböző	kemo, RT	9(6-19)	5						
Cubukcu és mtsai. (2012) (Cubukcu et al., 2012)	37	szolid tumor, lymphoma	kemo, RT	6-15 éves		13,2%					
Dahllöf és mtsai. (1989) (Dahllöf and Ranggård, 1989)	16	ALL, ANLL, SAA	BMT (TBI és 3 nonTBI)	7,1	2,5-6 év	25%		18%	25%		

Duggel és mtsai. (1996)	46			19,04	5			32,60%			
Hölttá és mtsai. (2002) (Hölttá et al., 2002)	18	NBL	kemo, SCT, TBI or non		8 év	80,00%					
Hölttá és mtsai. (2004) (Hölttá et al., 2005a)	55	jó és rosszindulatú daganatok	kem, TBI,SCT	11,7(4,7-25,7)	min1 év	44,00%				0,31	
Kaste és mtsai. (1995) (Kaste et al., 1995)	22	rhambdomyosarcoma	kemo, RT	5,1	5	23,00%				0,5	
Kaste és mtsai. (1998) (Kaste et al., 1998)	52	NBL	kemo			38,00%		17,00%		0,17	
Kaste és mtsai.(1997) (Kaste et al., 1997)	423	ALL	kemo, koponya besugárzás.	4,8(0,6-13,8)	2.4	18,90%	0,059			0,085	
Lopes és mtsai. (2006) (Lopes et al., 2006)	137	lymphoproliferative és szolid tumor		5,5		7,00%	0,14			0,06	0,05

Maciel és mtsai. (2009) (Maciel et al., 2009)	56	leukaemia	kemo, SCT, RT		<13 év a diago.és több mint 24 hó kezelés	21,6% kemoval kezelteknél, 100% a kemo+radio, 50% kemo, radio és BMT	10% a kemo, 11% kemo radio, és 100% a kemo, radio, BMT				
Maguire és mtsai. (1987) (Maguire et al., 1987a)	52	leukaemia, szolid tumor	n.a.	3 és 22		36,00%		34,00%			
Maguire és mtsai. (1987)(Maguire et al., 1987b)	85	n.a.	kemo , RT 1.csop távol a fej nyak régiótól, 2. csoport fej nyak régió területére	3 és 22	hosszútávú	22% az 1 csoportnál		18,00%	28,00%		
Marec-Berard és mtsai. (2002) (Marec-Berard et al., 2002)		Ewing sarcoma	kemo	13	nincs adat						
Minicucci és mtsai. (2003) (Minicucci et al., 2003)	76	ALL	kemo,RT	10,7	5,1	44,00%		39,00%			
Näsmann és mtsai. (1994) (Näsman et al., 1994)	19,5 7	különböző	BMT, kemo	11,7	több mint 3 év	26,30%		20,00%	19,70%		

Näsmann és mtsai. (1997) (Näsman et al., 1997b)	16, 52	különböző	BMT TBI, kemoterápia	9,3. 8,1	3 év	75%, 13%		44%,13%	94%,19%	0,5621	
Nunn és mtsai. (1991) (Nunn et al., 1991)	52	ALL, lymphoma	kemo, RT(nem fej nyak régióban)	6,7		27,00%	0,27	29.00%	27,00%	0,15	
Oguz és mtsai.(2004) (Oğuz et al., 2004)	36	NHL	kemo	10	2,6	3,00%		56%, elszíneződés 67%		44% agenesis	
P. Marec-Berard és mtsai.I (2005) (Marec-Berard et al., 2005)	27	Wilms	SIOP93 doxorubicin, actinomycin, doxorubicin	7,5	3,6	7,00%	nem vizsgálták	22.00%	nem vizsgálták	0,18	nem vizsgálták
Pajari és mtsai. (1988) (Pajari et al., 1988)	37	különböző		5,7	2-4 év			94,00%			
Pajari és mtsai. (1995) (Pajari et al., 1995)	45	ALL		5,4				95,00%			
Purdell-Lewis és mtsai.(1988) (Purdell-Lewis et al., 1988)	45	különböző	kemo és fej nyak régióban nem volt irradiáció	10,1	n.a.			80,00%			

Rosenberg (1987) (Rosenberg et al., 1987)	17	ALL	Kemo, RT	14 és idősebb	10 éves kora alatt kapták kb. 7,2 éves korban több mint 5 év				76,00%		
Sonis és mtsai. (1990)(Sonis et al., 1990)	97	ALL				22,00%		28,00%	88,00%	0,05	
Welbury és mtsai. (1984) (Welbury et al., 1984)	64	leukaemia, solid tumor	n.a.	3-20 év	hosszútávú			36,00%		0,19	
Pedersen és mtsai. (2012) (Pedersen et al., 2012)	150	nincs meghatározva	kemo	12-18 éves	8 éves kor előtt kezdődött kezelés	88 fognál 29 gyermeknél, míg a kontroll csoportban nem fordult elő				27 fognál 14 a vizsgált csoportban 8 kontroll gyermek 18 fognál	

2. Melléklet Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek szájhigiénés- és parodontális állapotának irodalmi összefoglalója

	n	Diagnózis	Kezelés	Életkor	Diagnózistól számított idő	Vizsgálat célja	Eredmény
Alberth és mtsai. (2004) (Alberth et al., 2004)	45	leukaemia, solid tumor	kemo, RT	12,9 (4-25)	5.9	DMF vizsgálata	
Alpaslan (1999) (Alpaslan et al., 1999)	30	lymphoma	kemo	4-15 év (10év 3 ho)	3 és 58 hó	GI, Plakk index, DMFT, korona és gyökéreltérések, prematur apexifikáció, elő nem tört fogak, színezeti eltérések, hypoplasia, agenesis, craniofacialis eltérés	
Avsar és mtsai. (2007) (Avşar et al., 2007)	96	különböző	kemo, TBI,BMT	6,4	0,5-7,2	gyermekkori daganatos túlélők, dentális eltérése, nyálvizsgálat, szájhigiénés indexek	DMFT 7,75, GI 1,13, PI 1,67, pufferkapacitásban nem találtak eltérést, Lactobac. és Strp. Mutans eltérést figyeltek meg, a egyes stimulált nyál is alacsonyabb volt mint a kontrollnál
Cubukcu és mtsai. (2008) (Cubukçu and Güneş, 2008)	62	különböző	kemo, RT	9(6-19)	5	DMFT,dmft, flourid gél kezelés és a caries, kemoterápia időtartama és dmft közötti kapcsolat	korreláció a dmft és flouridos kezelés valamint a dmft és kezelés időtartama alatt
Cubukcu és mtsai. (2012) (Cubukcu et al., 2012)	37	szolid tumor, lymphoma	kemo, RT	6-15 év		DeI, R/C ratio, microdontia, agenesis	R/C arány a CCS gyermekek 86,4% -nál eltér a normálistól, 16,2 % agenesis aránya és 13,2% a microdontia
Dahllöf és mtsai. (1989) (Dahllöf and Ranggård, 1989)	16	ALL, ANLL,SAA	BMT (TBI és 3 nonTBI)	7,1	2,5-6 év	fog fejlődési rendellenességek, gyökér eltérések, microdontia, hypoplasia	
Dahllöf és mtsai. (1997) (Dahllöf et al., 1997b)	26	különböző	kemo, BMT, TBI	8,2	4 éves követés	4 éves követéses vizsgálat, melyben vizsgálták a nyálsekreció változást, a kariogén baktériumokat, cariest	4 évvel a BMT után még mindig magasabb volt a cariogen baktériumok száma, DMFT ben nincs szig. eltérés a TBI és kemos gyermekek között 3 hónappal a kezelések után a TBI-nál 78%-ra a kemos csoportban 36% a nyál szekréció csökkenése

Dens és mtsai. (1995) (Dens et al., 1995)	52	különböző	kemo, RT de nics fej nyak régió	2 - 17	9 év	DMFT,dmft, GI,PI	különböző korosztályok indexeinek összehasonlítása során megállapították, hogy a GI és PI a kontrollhoz képest nincs eltérés. A legmagasabb caries prevalenciát a 14-17 éves korosztályban találták, restorativ indexet vezették be, ami a legalacsonyabb a 10-13 éveseknél volt
Dens és mtsai. (1995) (Dens et al., 1995)	52	különböző	kemo, RT de nics fej nyak régió	2 -17	9	sIgA, IgG, lactobacilus, Strep. Mut., PI, DMFT	úgy gondolják, hogy a nyál IgA szintje fontos szerepet játszik a fog fejlődésben a CCS, a sIgA és IgG visszatér a kezelés előtti szintre
Dens és mtsai. (1996) (Dens et al., 1996a)	42	különböző	kemo, RT, BMT	34	110 nap	követéses vizsgálat a BMT előtt és azt követően 110 napig, nyálvizsgálat, cariogen microorganizmusok vizsgálata , pufferkapacitás	1 hónappal a beavatkozást követően a nyál szekréció 66%-kal csökkent ami a beavatkozást követő 4. hónapban is 44%-ra javult. A cariogen baktériumok szignifikánsan nagyobb számban voltak, a pufferkapacitás pedig alacsony volt.
Duggal és mtsai. (2003) (Duggal, 2003)	69					gyökérfelszín mérés	szignifikánsan kisebb a gyökérfelszín a CCS-nél de nem találtak összefüggést a felszín nagysága és a kezelés időtartama között, a RT és BMT átesett betegek szignifikánsan nagyobb gyökérfelszínnel rendelkeztek, mint a többi kezelés túlélői
Duggal és mtsai. (1996) (Duggal et al., 1997)	46			19,04	5	CCS és testvéreik összehasonlítása	magasabb a kezeletlen fogazati problémák prevalenciája, mint a kontroll csoportnak, bár a DMFT ben nem találtak szignifikáns eltérést, de a szuvas fogak felszíne sokkal magasabb volt a CCS csoportban
Estilo és mtsai. (2003) (Estilo et al., 2003)	10	rhabdomyosarcoma	kemo, RT			10 beteg összehasonlítása szájüregi tüneteit,és lehetséges kezelését, kozmetikai és funkcionális hiányosságokat néztek	80%-ban találtak valamilyen abnormalitásra utaló jelet

Fromm és mtsai. (1986) (Fromm et al., 1986)	15	lágyrész sarcoma			5,5	fül-orr-gégészeti, szemészeti és fogászati késői mellékhatások vizsgálata	15fő vett részt a fogorvosi vizsgálatban, 93%-ban volt valami eltérés, 23%-ban volt egy vagy kétfoldali parotis szekréció csökkenés, 73%ban agenesis vagy rövid gyökér
Hölttä és mtsai. (2002)(Hölttä et al., 2002)	18	NBL	kemo, SCT, TBI or non		8 év	Követéses vizsgálat, ahol a TBI és nem TBI-s CCS agenesis, microdontia, relatív gyökér hossz, DeI	DeI 70 (TBI group) 15,2(nonTBI), TBI 100% agenesis, nTBI 40%, microdontia 80%, több helyen kizártak gyermekeket az összehasonlításnál a kor és fogelőtörés miatt
Hölttä és mtsai. (2005) (Hölttä et al., 2005a)	55	jó és rosszindulatú daganatok	kemo, TBI,SCT	11,7(4,7-25,7)	min.1 év	microdontia és agenesis vizsgálta	5 év alatti összejttranszplantáltak nagyobb veszélynek vannak kitéve a fogazati eltéréseket, microdontiát és agenesist tekintve, mint a idősebb korosztályok
Hölttä és mtsai. (2005) (Hölttä et al., 2005b)							gyermekkorban történt SCT után mindig megfigyelhető gyökérfejlődési rendellenesség
Jaffe és mtsai.(1984) (Jaffe et al., 1984)	68	különböző	Kemo, RT	12 (2-24)		kemoterápiával kezelt gyermekeknél 22%-ban talált amelogenesis imperfectát, microdontiát, nagyobb pulpakamrát, gyökéreltérést, a besugárzott gyermekeknél 82%-ban talált valamilyen fejlődési rendellenességet beleértve a maxillofacialis eltérést is	

DOI:10.14753/SE.2015.1756							
Kaste és mtsai. (1994) (Kaste et al., 1994)						megváltozott odontogenesis képekben illusztrálva	Gyökérelváltozásokra, hypodontiára, microdontiára, taurodontismusra hívja fel a figyelmet kemoterápia indukált elváltozások terén míg a radioterápia sokszor nem megfelelő vagy késleltett fogelőtörést jelent kombinált terápia során a mellékhatások egész sora jelentkezhet
Kaste és mtsai. (1995) (Kaste et al., 1995)	22	rhambdomyos arcoma	kemo, RT	5,1	5	hosszútávú mellékhatások a radioterápia és kemoterápia után, hypodontia, microdontia	36%-ánál többszörös fejlődési eltérést találtak, 23%-ánál sebési és fogszabályozási megfigyeléseket végeztek, ahol nemcsak esztétikai, hanem funkcionális eltérések is voltak
Kaste és mtsai. (1998) (Kaste et al., 1998)	52	NBL	kemo			microdontia, kiterjedt szuvasodás, hypodontia, gyökér és zománc eltéréseket vizsgáltak	71%-ban találtak eltéréseket
Kaste és mtsai. (1997) (Kaste et al., 1997)	423	ALL	kemo, koponya irradiáció	4,8(0,6-13,8)	2,4	ALL mellékhatásait azonban a diagnózis után nem sokkal már vizsgálták, de van ahol több évvel a diagnózis után nézték az eltéréseket	39,5%-ban diagnosztizáltak dentális eltérést, közöttük 86%-nál több mint egy eltérést mutattak ki.
Lauritano, Petruzzi (2012) (Lauritano and Petruzzi, 2012)	52	ALL, AML	kemo, RT	8-15 év	min 24 hó	DMFT, dentális anomáliák	magasabb kockázata van a caries kialakulásának, és egyes dentális eltérések magasabb százalékban fordulnak elő
Lopes és mtsai. (2006) (Lopes et al., 2006)	137	lymphoproliferative és szolid tumor		5,5			29% találtak eltérést
Maciel és mtsai. (2009) (Maciel et al., 2009)	56	leukaemia	kemo, SCT, RT		<13 év a diag.és több mint 24 hó kezelés	szájhihiene és dentális eltérések	a kezelt betegek 80,4% nál volt valamilyen dentális anomália
Maguire és mtsai. (1987) (Maguire et al., 1987a)	52	leukaemia, solid tumor	n.a.	3 és 22		CCS fogászati indexeinek összehasonlítása a tesvérekkel DMFT, szájnyitás, occlusio, overjet, overbite, hypoplasia, microdontia	66%-ban találtunk valamilyen eltérést, 10-13 éves korosztály adatai DMFT 2,9, GI 23,6 PI 23,5
Maguire és mtsai. (1987) (Maguire et al., 1987b)	85	n.a.	kemo, RT 1.csop távol a fej nyak régiótól, 2. csoport fej nyak régió területére	3 és 22	hosszútávú	Fogazat állapota	70% ban találtak eltérést, ami korrelált a kezelés időtartamával, a 2. csoport esetén mindenkinél volt eltérés és gyökérfejlődési eltérés is

Marec-Berard és mtsai. (2002) (Marec-Berard et al., 2002)		Ewing sarcoma	kemo	13	nincs adat	fog fejlődési rendellenességek	50% gyökéranomaliak, DMFT 4,37
Minicucci és mtsai. (2003) (Minicucci et al., 2003)	76	ALL	kemo,RT	10,7	5.1	ALL késői mellékhatásai, microdontia, hypoplasia	82,9% nál legalább egy elváltozást figyeltek meg
Najafi és mtsai. (2011) (Najafi et al., 2011)	esetbem utatás	Hodgkin lymph.	kemo, RT	26	5 éves korában volt kemoRT kezelés	V alakú foggyökerek, reszorbeált, laza fogak a RT által érintett mandibulán	el kellett távolítani a laza fogakat és teljes kivethető pótlást kapott
Näsmann és mtsai. (1994) (Näsman et al., 1994)	19.57	különböző	BMT, kemo	11,7	több mint 3 év	kemoterápián átesett gyermekek és a BMT átesett gyermekek fogazati anomáliáinak és nyálszekréciós vizsgálata	
Näsmann és mtsai. (1997) (Näsman et al., 1997a)	16, 52	különböző	BMT TBI, kemoterápia	9,3; 8,1	3 év	TBI átesett és kemoterápiával kezelt gyermekek fog gyökér és koronai felszínének összehasonlítása	
Nawrocki és mtsai. (2001) (Nawrocki et al., 2001)						14 évesek kemo kezelését követő dentális eltérések vizsgálata, kezelés előtt közben	
Nunn és mtsai. (1991) (Nunn et al., 1991)	52	ALL, lymphoma	kemo, RT(nem fej nyak régióban)	6,7			Nem találtak eltérést a caries prevalenciában
Oguz és mtsai. (2004) (Oğuz et al., 2004)	36	NHL	kemo	10	2,6	oral higiénés indexek, DMFT, fogazati eltérések	100% ban találtak vmilyen eltérést a túlélőkön, GI 1,09, PI 1,49
P. Marec-Berard és mtsai.l (2005) (Marec-Berard et al., 2005)	27	Wilms	SIOP93 doxorubicin,actinomycin, doxorubicin	7,5	3,6	27 wilms tumoros beteget terápia időtartamának megfelelően 5 csoportra osztottak, melynek során megvizsgálták a különböző fogazati eltéréseket	70%-ban találtak dentális eltérést
Pajari és mtsai. (1988) (Pajari et al., 1988)	37	különböző		5,7	2-4 év	zománc színezeti eltérései és hypoplasia vizsgálat	94% ban találtak vmilyen eltérést

Pajari és mtsai. (1995) (Pajari et al., 1995)	45	ALL		5,4		DMFT összehasonlítása	a frontfogak területén több volt mind a szuvas mind a szuvas fogak felszínének száma
Pels, Mielnik-Blaszczak(2012) (Pels and Mielnik-Blaszczak, 2012)	78	ALL	kemo, RT, BMT	2-18 év	oral higiéné a kezelés közben!!!	OHI, PI alacsonyabb volt, mint az egészséges csoportnál, de a GI magasabb volt a kemoterápiát kapott betegeknél	
Purdell-Lewis és mtsai.(1988) (Purdell-Lewis et al., 1988)	45	különböző	kemo és fej nyak régióban nem volt irradiáció	10,1	n.a.	Zománchibák vizsgálata	80%ban eltérést találtak a zománc felszínen és magasabb volt a DMFT szám
Rosenberg (1987)(Rosenberg et al., 1987)	17	ALL	kemo, RT	14 és idősebb	10 éves kora alatt kapták kb. 7,2 éves korban több mint 5 év	gyökér fejlődési rendelleneségei	
Sonis és mtsai. (1990) (Sonis et al., 1990)	97	ALL					
Sonis és mtsai. (1995) (Sonis et al., 1995)	64	ALL	MTX, RT	10	5	ALL 1.csop MTX, 2.csop. MTX 1800cGy RT 3.csop MTX 2400cGy RT DMFT, Oral higiénés index és íny állapot	DMFT/dmft OHI-S (4,9.6,1.12,9) Gingival index (4,7. 5,0. 10,1)
Uderzo és mtsai. (1997) (Uderzo et al., 1997)	27	vérképző szervet érintő daganat	BMT, TBI	9(1,1-17,9)	2	csontvelőtranszplantált gyermekek DMFT indexe, gingiva állapot felmérés, dentofacialis eltérések, gyökér fejlődési eltérések	77,7%ban találtak lepedéket a gyermekekénél, 59,2% súlyos ínygyulladással küzdött, 3,7%-ban parodontális érintettséget is találtak, 55,5% találtak dento-facialis eltérést, 62,9% fogazati eltérés vagy agenesis, 33% gyökér hypoplasia
Vaughan és mtsai. (2005) (Vaughan et al., 2005a; b)	259	különböző	BMT	12,8(3,2-25,9)	csontvelőtranszplantáció előtt és után	BMT előtt és utáni dentális eltérések vizsgálat	A BMT előtt 56%-ban volt dentális eltérés a vizsgált személyeknél, BMT után 79,8% ra emelkedett, összehasonlították a tej- vegyes és maradó fogazattal rendelkező gyermekek dentális eltéréseit.

Pas van Voskuilen (2009) (van der Pas-van Voskuilen et al., 2009)	40		SCT	2 és 18	2		maxillán szignifikánsan több agenesis figyelhető meg mint a mandibulan.
Welbury és mtsai. (1984) (Welbury et al., 1984)	64	leukaemia, szolid tumor	n.a.	3-20 év	hosszútávú		
Wogelius és mtsai. (2008) (Wogelius et al., 2008)						A1984-1988 között született dán gyermekek és 1993 és 1997 között született gyermekek és a daganatos gyermekek (5 év alatt, 5-6, 7-11, 12-14 éves korban megbetegedett gyermekek fogszuvasodási értékeinek összehasonlítása	
Wogelius és mtsai. (2011) (Wogelius et al., 2011)	18 (8-10 év) és 24 (11-14)	különböző	n.a.		OHRQol	azonos vagy jobb eredmény jött ki a daganatos betegségen átesett gyermekek	
Zarina (2005) (Zarina and Nik-Hussein, 2005)						esetismertetés	
Dahllöf és mtsai. (1994) (Dahllöf et al., 1994b)							
Dahllöf és mtsai. (1989) (Dahllöf et al., 1989)	44	hematológiai kórképek	csak kemoterápiás kezelés				Nem talált szignifikáns eltérést a kemoterápiás kezelésen átesett csoportnál az egészséges kontrollhoz képest, a dentális és kronológia kor között, bár számos fogazati eltérés volt megfigyelhető.
Dahllöf és mtsai. (2008) (Dahllöf,			kemo, RT, BMT				

2008)							
Goho és mtsai. (1993) (Goho, 1993)			kemo RT				
Makdissi és mtsai. (2004) (Makdissi and Sleeman, 2004)	4	embrionális tumor	kemo, RT				esetismertetés, minden egyes esetben dentális és maxillofacialis eltéréseket is találtak
Pajari és mtsai. (1996) (Pajari et al., 1996)	1	rhambdomyos arcoma	RT				esetismertetés a besugárzás területén számos dentális probléma és TMI dysfunkció találtak

3. Melléklet Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek craniofaciális eltéréseinek irodalmi összefoglalója

	VIZSGÁLAT
Alpaslan és mtsai. (1999) (Alpaslan et al., 1999)	Nem találtak szignifikáns sceletális eltérést az egészséges populáció átlagértékeihez képest.
Dahllöf és mtsai. (1989) (Dahllöf et al., 1989)	14, 13 év alatti átlagosan 3,9 évvel a BMT után cephalometriai elemzésekkel vizsgálták a koponyai eltéréseket.
Dahllöf és mtsai. (1991) (Dahllöf et al., 1991)	5 ALL, BMT és GH kezelt túlélő cephalometriás elemzése, melynek során megállapítást nyert, hogy a mandibula condylusának kondrális növekedése emelkedett a GH val kezelt gyermekeknél.
Dahllöf és mtsai. (1994) (Dahllöf et al., 1994a)	BMT és BMT GH kezelt gyermekek cephalometriás összehasonlítása, ahol a kornak megfelelően az alsó arcmagasság a kezelése után megugrik, a GH kezeltékben pedig ugyanannyi időn belül nagyobb növekedést mutat, a mandibula hosszúsága is.
Dahllöf és mtsai. (2001) (Dahllöf et al., 2001)	10 BMT átesett daganatos túlélő fogszabályozási kezelését mutatja be. Felhívja a figyelmet a nehézségekre és a kezelés időtartamára. A betegek elégedettsége 60%-os volt.
Denys és mtsai. (1998) (Denys et al., 1998)	Sugárterápia sceletális növekedésre kifejtett hatását vizsgálták. Számos eltérést figyeltek meg, mely nagyban függ a besugárzott terület fej-nyak régió távolságától.
Gevorgyan és mtsai. (2007) (Gevorgyan et al., 2007)	Sugárterápia sceletális növekedésre kifejtett hatásának összefoglaló értékelése.
Glasser és mtsai. (1991) (Glasser et al., 1991)	122 csontdaganattal vagy Ewing sarcomával kezelt gyermek sceletális fejlődését és végleges magasságát vizsgálták. A kemoterápiás kezelés évében számos eltérést figyeltek meg a hossznövekedést illetően, az egészséges populáció növekedési görbéjével összehasonlítva. Évekkel a kezelés befejezte után is eltérést mutattak ki.
Holm és mtsai. (1994) (Holm et al., 1994)	28 kemoterápiával kezelt ALL gyermeket vizsgáltak. Kemoterápiás kezelés negatívan befolyásolja a növekedést. Követésez vizsgálattal azt mutatták ki, hogy az átlaghoz viszonyítva van eltérés.
Karsila-Tenovuo és mtsai. (2001) (Karsila-Tenovuo et al., 2001)	Cranifaciális eltéréseket talált a 9-12 éves lágyszájú daganatos gyermekeknél, azonban ezek az eltérések nem befolyásolják nagymértékben a klinikai képet.
Möller és mtsai. (1998) (Möller and Perrier, 1998)	Esetismertetés, fej-nyak területén elhelyezkedő rhabdomyosarcomas túlélő nyálvizsgálata és cephalometriai elemzése.
Runge és mtsai. (2000) (Runge and Edwards, 2000)	Esetismertetés, fogszabályozás nehézségei a ALL-ben.
Sheller és mtsai. (1996) (Sheller and Williams, 1996)	Fogszabályozás managementje, fontos betartandó szabályok a vérképző szervi daganatos betegségekhez.
Vasconcelos és mtsai. (2008) (van der Pas-van Voskuilen et al., 2009)	A fogfejlődés és a késleltetett fogelőtörés vizsgálata 46, 15 év alatti (8,9 év) ALL gyógyult gyermek, a túlélők dentális kora 1,5 évvel több volt, mint az egészséges gyermeknek.

4. Melléklet Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek nyálmirigyeket érintő elváltozások irodalmi összefoglalója

	n	Diagnózis	Terápia	Átlag életkor a vizsgálatkor	Diagnozistól eltelt idő	SSF	USF	Pufferkapacitás	Kisnyálmirigyekre vonatkozó vizsgálatok	Mikrobiológiai vizsgálat
Avsar és mtsai. (2007) (Avşar et al., 2007)	96	különböző	kombinált terápia	6,4	0,5-7,2	1,2±2,5 CCS	nem vizsgálták	Ericson módszer szerint 4, 8 CCS 4,9 a kontroll csoportnál	nem vizsgálták	nem vizsgálták
Dahlöf és mtsai. (1997)(Dahlöf et al., 1997a)	26	különböző	kombinált terápia	8,2	4 éves követéses	1,3±0,7 BMT és kemoter	nem vizsgálták	Dentobuff módszer	nem vizsgálták	Str. Mutans , lactobacillus 4 évvel a kezelés után is magasabb értékeket mutatott
Dens és mtsai. (1996) (Dens et al., 1996b)	42	különböző	kombinált terápia	34	110 nap követéses	1,4±1,21	nem vizsgálták	Dentobuff módszer	nem vizsgálták	nem tudott korrelációt kimutatni a str. Mutans a Lactobalius ssp. a caries prevalencia és a plakk index között
Näsmann és mtsai. (1994) (Näsman et al., 1994)	19, 57	különböző	BMT, kemoterápi a	11,7	> 3 év	1,1±0,5 a kemoterápi ával kezelték	nem vizsgálták	Dentobuff módszer	nem vizsgálták	nem vizsgálták

Maciel és mtsai. (2009) (Maciel et al., 2009)	56	leukaemia	kombinált terápia		> 13 év	nem vizsgálták	0,18 a kemoterápiával kezelt csoportnál és 0,27 a kontroll csoportnál	nem vizsgálták	nem vizsgálták	nem vizsgálták
Hsieh és mtsai. (2011) (Hsieh et al., 2011)	104	különböző	kombinált terápia (irraditatio a fej-nyak területén)	15,8	>5 éves túlélők	nem vizsgálták	adatot nem közöltek	nem vizsgálták	nem vizsgálták	nem vizsgálták
Dahllöf és mtsai. (2011)(Dahllöf et al., 2011)	30	különböző	kombinált terápia	<13	2-16 éves túlélők	0,8±0,5 ml/min RT 1,1±0,6 ml/min kemo		nem vizsgálták	nem vizsgálták	nem vizsgálták

kombinált terápia: kemoterápia, TBI, BMT és SCT

5. Melléklet Gyermekkori daganatos kezelésen átesett gyermekek hosszú távú mellékhatásai

Fogak alaki és méretbeli eltérései

Macrodontia



Microdontia



DOI:10.14753/SE.2015.1756

Csapfog



Fogak számbeli elérései

Anodontia



Dentális plakk és gingivitis



Nyitott harapás



Torlódás



Torlódás



Keresztharapás, mélyharapás

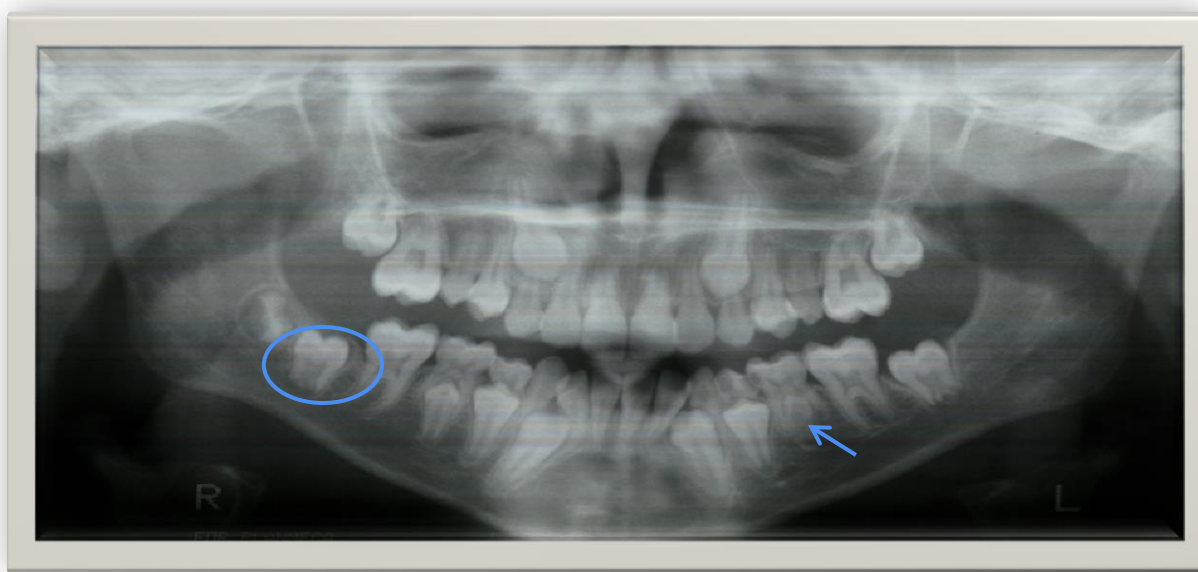


Zománcfejlődési eltérések





Orthopantomogram felvételek



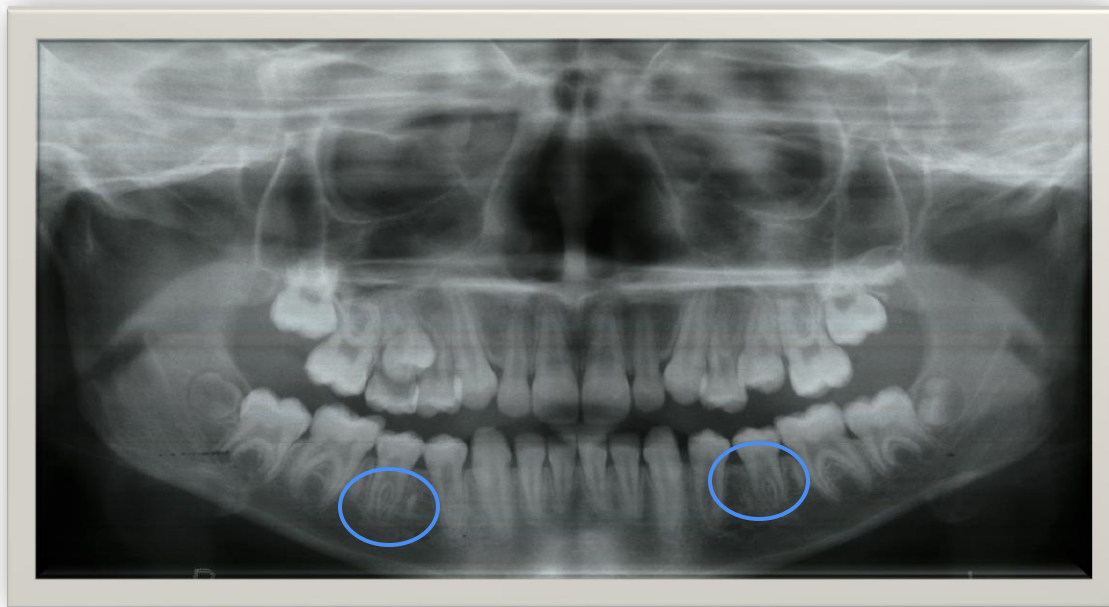
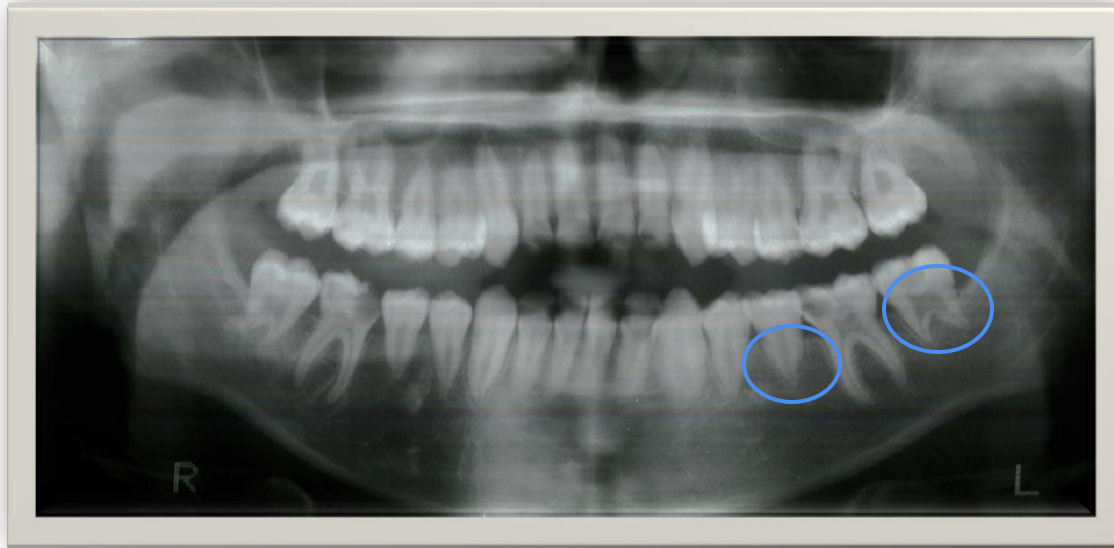
Eltérések

Késleltetett előtörés

A tej- és maradófogak előtörésének időpontja tág határok között változik, ennek ellenére a citosztatikus kezelések késői mellékhatásaként gyakran megfigyelhető a dentitio tarda vagy a retentio dentis. A fogváltás menetének ismeretében érthető, hogy az 5 éves kor előtt kapott kemoterápia, mely befolyásolja a sejtciklust és az intracelluláris metabolizmust, miért lassítja a fogelőtörést.

A fogak méretének és alakjának rendellenességei

A fogak méretének és alakjának leggyakoribb rendellenességei közé a microdontia és a taurodontismus tartozik. Ezek az elváltozások is a beteg számára a későbbiekben esztétikai, funkcionális és occlusiós problémákat okoznak, melyek szakszerű fogorvosi ellátással kezelhetők csak.



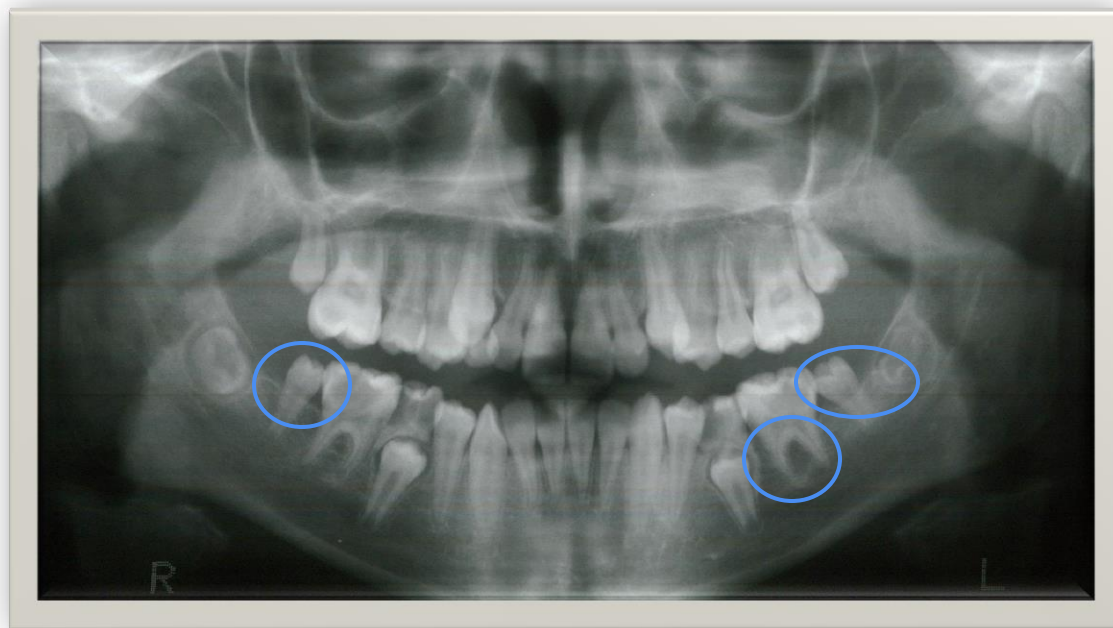
Eltérések

Microdontia

A microdontiát - a hypodontiához hasonlóan - leginkább a sugárterápia késői mellékhatásaként tartják számon, bár több tanulmány kimutatta, hogy nem csak a röntgensugárzásnak, hanem egyes citosztatikumoknak is lehet microdontiát, hypodontiát, zománc hypoplasiát és foggyökér fejlődési eltérést okozó hatása.

Vékony, rövid gyökerek

A citosztatikumok megváltoztatják az ameloblastok reprodukcióját, csökkentik a secretoros funkciót, a membrán permeabilitást és felborítják a kalciumháztartást. Mindez a zománcképzés zavarához vezethet, ami vékony, rövid és törékeny gyökerek fejlődését eredményezheti.



Késői vagy gátolt odontogenesis

Az odontoblastok fejlődését és működését is befolyásolják a kemoterápiás szerek. Az odontoblastok aktivitása csökken, melynek következményeként megváltozik a mikrotubulusok szekréciója és emiatt a foggyökerek és fogkoronák fejlődése eltér a megszokottól.

Zománc rendellenességek

Gyakori mellékhatásként jelentkezik a zománc elszíneződés és hypoplasia. A tartós remisszióban lévő, kemoterápiával kezelt gyermekek 80%-ánál találtak zománcszerkezeti rendellenességet.

Dentin eltérések

A dentin mátrix mineralizáció csökkenését és a folyamat időben történő elhúzását figyelték meg, melynek következményeként a dentinogenesis imperfectához hasonló elváltozások jönnek létre a dentinben.

Taurodens

A molaris fog koronája rendkívül meghosszabbodik a gyökerek rovására, vagyis a bifurcatio (vagy trifurcatio) a gyökércsúcsok közelében helyezkedik el. Ezáltal a fog oszlopszerű lesz, melynek alapját széttartó, rövid gyökerek képezik. A korai életévben kapott citosztatikumok megakadályozzák, illetve lassítják a Hertwig-hüvely kialakulását és ezáltal taurodens alakul ki.

Hypodontia, Anodontia

A hypodontia általában familiáris halmozódást mutat. Szerzett formája a kemoterápiás kezelésen vagy sugárterápián átesett gyermekeknél fordul elő halmozottan, hiszen a fejlődő fogak rendkívül érzékenyen reagálnak ezekre a kémiai és fizikai ártalmakra.