

# Çocukluk Çağı Kanser Tedavisinin Oral ve Dental Dokular Üzerine Erken ve Geç Dönem Etkileri

## Adverse Effects Of Childhood Cancer On The Oral And Dental Tissues Of Children

### ÖZ

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranının artması, kısa ve uzun dönemde görülen yan etkilerin artışına neden olmaktadır. Özellikle erken yaşlarda hemopoetik kök hücre naklinden önce yapılan yoğun kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları en ciddi komplikasyonları ortaya çıkarmaktadır. Oral mukoz membrana direk sitotoksik etkisinin yanı sıra, hastalıktan kaynaklı komplikasyonlar ve uygulanan tedavinin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisi, oral ve dental dokularda ciddi değişiklikler meydana getirmektedir. Oral kavitede görülen viral ve fungal enfeksiyonlar, tükürük tamponlama kapasitesinde ve akış hızındaki azalma, artmış çürük riski tedavi protokolünün aksamasına yol açabildiği gibi, çocuğun ağrı duymasına sebep olduğu için yaşam kalitesini de bozmaktadır. Diş agenezisi, gelişimsel mine defektleri, diş gelişim bozuklukları, kök amomalileri, diş çürüğü geç dönemde ortaya çıkan yan etkiler olarak tanımlanmaktadır. Antineoplastik tedavi süresince ortaya çıkacak oral ve dental yan etkilerin önlenmesinde ilk kural, tedavi öncesinde çocuğun enfeksiyondan korunmasıdır. Bu amaçla hem odontojenik hem non-odontojenik enfeksiyon kaynaklarını elimine etmek için kapsamlı bir oral ve dental değerlendirme yapılmalıdır. Tüm bu değerlendirme sırasında medikal ve dental ekip yakın iletişimde olmalıdır. Bu derleme ile güncel çalışmalar eşliğinde çocukluk çağı kanserlerinin oral ve dental dokular üzerine erken ve geç dönem yan etkilerinin tanımlanması ve bu yan etkilerin çocuğun tedavisini ve yaşam kalitesini azaltmasını önlemek için alınacak temel önlemler hakkında bilgi paylaşımımız amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Çocukluk çağı kanserleri, oral-dental dokular, erken-geç dönem etki

### ABSTRACT

Increasing survival rates in childhood cancers is causing both short term and long term side effects. Intense chemotherapy and radiotherapy treatments that are given before hemopoetic stem cell transplantation in early ages are especially resulting most serious complications. In addition to direct cytotoxic effect on oral mucose membrane, the complications from cancer type and the suppression of the immune system by the applied treatment are causing serious changes in oral and dental tissue. Viral and fungal infections in oral cavity, reduction in saliva buffering capacity and flow rate and increased caries prevalence resulting the patient to feel pain thus disrupting quality of life. Dental agenesis, root malformation, developmental enamel defects, tooth development, caries are diagnosed as late term side effects. The rule of thumb in preventing oral and dental side effects that might appear during antineoplastic treatment is to protect the patient from getting an infection before the treatment begins. To eliminate both odontogenic and non-odontogenic infection sources, a comprehensive oral and dental evaluation

Aysun AVŞAR<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0003-3911-4526

Solmaz MOBARAKİ<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0001-8740-0792

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye



Geliş tarihi / Received: 15.03.2019

Kabul tarihi / Accepted: 06.12.2019

DOI:

**İletişim Adresi/Corresponding Adress:**

Solmaz MOBARAKİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği

Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı,

Samsun, Türkiye

E-posta/e-mail: solmaz.mobaraki@gmail.com

must be done .In this review together with current studies, it is intended to share knowledge and essential prevention techniques about the early and late term side effects of childhood cancers on oral and dental tissue while increasing the quality of life of the patient and their treatment.

**Key words:** Childhood cancer, oral-dental tissue, early-late adverse effects.

## GİRİŞ

Dünyada çocukluk çağı kanserleri 0-14 yaş grubunda milyonda 70-160 arasında görülmektedir. 0-5 yaş grubundaki çocukların kanser görülme sıklığının 6-15 yaş arası döneme göre yaklaşık iki kat fazla olduğu rapor edilmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisindeki son yıllardaki gelişmelere bağlı olarak sağ kalım oranı %80'e yaklaşmıştır. Ancak sağ kalım oranının artması, hasta morbiditesinde artışla birlikte kısa ve uzun dönem yan etki potansiyellerinin artışına neden olmaktadır. (1-4)

Özellikle erken yaşlarda yapılan hemopoetik kök hücre naklinden önce yoğun kemoterapi ve radyoterapi uygulamasının en ciddi komplikasyonları ortaya çıkardığı klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Kemoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı, tercihen seçici ölüm sağlayan sentetik veya doğal, biyolojik ya da hormonal ajanlarla yapılan bir tedavi şeklidir. Radyoterapi tedavisinde ise bir dokunun radyosensitivitesi mitotik aktivitesine ve diferansiyasyon derecesine bağlıdır. Her iki tedavinin de oral mukoz membrana direk sitotoksik etkisinin yanı sıra, hastalıktan kaynaklı komplikasyonlar ve uygulanan tedavinin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisinden dolayı oral mukoz membranın epitelyal hücrelerinin antineoplastik tedaviye çok hassas olması nedeniyle oral ve dental dokularda ciddi değişiklikler meydana gelebilmektedir. (5,6)

Bu derlemede çocukluk çağı kanserlerinin ve tedavilerinin oral ve dental dokular üzerindeki yan etkileri tanımlanacak, bu yan etkilerin önlenmesi ve tedavisi özetlenecektir.

### 1.ANTİNEOPLASTİK TEDAVİ SÜRECİNDE ORTAYA ÇIKAN YAN ETKİLER

Hemopoetik kök hücre transplantasyonundan önce uygulanan sitotoksik rejim, beyaz kan hücresi sayısında önemli bir düşüşe sebep olmaktadır. İmmünolojik yapılanma tekrar kurulana kadar, hayati tehdit edici enfeksiyon gelişme riski vardır. (7-10) Bu nedenle, hemopoetik kök hücre transplantasyonundan önce dental-periodontal odaklar dahil tüm enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılmasını tavsiye edilmektedir. (11,12) Kemoterapiyle uyumlu olarak ağrı ve kusma gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilsede, oral hijyeni devam ettirme konusunda çocuk ve ebeveynleri

cesaretlendirmek gerekmektedir (13,14).

#### 1.1 Oral Mukozitis

Oral mukoza epitelyum hücrelerinin radyoterapi ve sitotoksik kemoterapiden etkilenmesi sonucunda ortaya çıkan oral mukozitis, orofarinks mukozal tabanının yıkımı ve ülserasyonu olarak tanımlanmaktadır. (15) Fizyolojik olarak antineoplastik terapiler, şiddetli inflamatuvar cevap uyandırarak vasküler endotelyumda hasara sebep olmaktadır. Oral mukozitiser bakteriyel, mantar kolonizasyonuna ve virüs reaktivasyonuna uygun ortam yaratmaktadır. Ağrısız ülser vakalarından, profilaktik intübasyon gereksiminin gösteren vakalara kadar şiddetine göre dört gruba ayrılan oral mukozitin en yaygın bulguları eritem, ödem, yanma hissi, sıcak ve baharatlı yiyeceklere artmış hassasiyet ile yanak, dil, dudak ve damak membranlarında beyaz bölgeler ve bunu takip eden ağrılı ülserlerdir. Bu klinik belirtiler genellikle radyoterapinin ikinci haftasında ve tedavi bitiminden birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır (16-19).

Oral mukozitin önlenmesinde herhangi bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuğun yaşam kalitesini ve kemoterapi toleransını etkilememesi için şiddetli ağrıya sebep olabilen oral mukozitis varlığında ağrı kontrolü büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, alkol içermeyen klorheksidin içeren ağız gargaraları, viscoslidocaine, aluminumhydroxide, magnesiumhydroxide ve simethicone içeren ağız gargaraları, tükürük sekresyonunu destekleyen gerekli elektrolitleri içeren sature kalsiyum fosfat solüsyonları, oral mukozanın kan akımını düşürerek kemoterapinin mukoza üzerine hasarını azaltan Kriyoterapi tedavisi önerilmektedir. (20-25) Ayrıca hastalar ve aileleri oral hijyenin önemi hakkında bilgilendirilmelidir.

#### 1.2 Fungal Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar arasında en ciddi komplikasyon oluşturan enfeksiyon türünün Kandidaizis türleri olduğu ve çoğunlukla oral kaviteden kaynak aldığı rapor edilmiştir.(26,27) Kandida enfeksiyonunun farklı klinik görünimleri bulunmaktadır; silindiğinde yerinden kalkan tipik beyaz plaklar (pseudomembranöz veya trush) şeklinde lezyonlar, kırmızı lezyonlar (eritamatöz kandida), silindiğinde yerinden kalkmayan hiperplastik lezyonlar ve ağız köşelerinde çatlaklar şeklinde (anguler cheilitis) lezyonlar şeklinde görülebilir. Klinik olarak yanma hissi, tat bozukluğu ve yutma problemleri gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde

kalım süresinin artması, tamamen parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, dializ, önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve geçirilmiş cerrahi işlemler invaziv kandida gelişimi için risk oluşturur. Ayrıca tedavi kaynaklı immunsupresyon, hiposalivasyon ve sık antibiyotik tüketimi sebebiyle oral kandida enfeksiyonlar sık görülmektedir. Fermente karbonhidratların sık tüketilmesi ile oral temizliğin yetersiz olması da kandida kolonizasyonunu oluşumunu desteklemektedir. İnvaziv kandida, ciddi hastalığı olan çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Antifungal terapiye rağmen mortalite oranı %16-29 oranındadır ve invaziv kandida olan hastalarda, hastanede kalış süresini ortalama 21 gün kadar uzatmaktadır. (28-31)

Antineoplastik tedavi süresince oral kandidaizisin yüzeysel enfeksiyonlarını önlemek için gastrointestinal sistemden tamamen absorbe olan fluconazole, ketoconazole ve itraconazole içerikli antifungal ajanların ya da kısmen absorbe olan miconazole ve clotrimazole içerikli antifungal ajanların etkili olduğu klinik kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca amphotericinB' nin yetişkin lösemi hastalarında oral kandidiazisi önlemede etkili olduğu rapor edilmiştir. Sıklıkla reçete edilmesine rağmen; Immunsuprese hastalarda kandida enfeksiyonlarından korunmak için profilaktik olarak nistatin kullanımı önerilmemektedir. Çünkü kolonizasyon üzerine etkisi plasebo ile aynı, invaziv enfeksiyondan korunma üzerine etkisi ise flukonasoldan düşüktür (32-35).

### 1.3 Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonu

Herpes Simplex Virüsü tipik olarak kemoterapi uygulamasından yaklaşık olarak 7-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak sıklıkla dudak ve keratinize mukozada görülmektedir. Küçük yuvarlak veziküller hızla ülser olarak birleşmektedir. Şiddetli olabilen yanma ve ağrı hissine neden olan lezyonlar iki hafta içinde kendini sınırlar ve iyileşme gösterirler. (36-37)

Herpes Simpleks Virüs enfeksiyonlarından korunmak için aciclovirin oral, intravenöz ya da intravenöz uygulamayı takiben oral olarak kombine uygulamalarının, hematolojik maligniteye sahip çocuklarda herpes simplex enfeksiyonlarının sıklığını azalttığı pek çok klinik çalışma tarafından rapor edilmiştir. Tedavinin etkinliği gözönüne alındığında, aciclovirin yüksek dozlu kemoterapi alan ve hemopoetik kök hücre transplantı yapılan hastalarda kullanımı sıklıkla tavsiye edilmektedir. Herpes Simpleks Virüs enfeksiyonlarının tedavisinde de korunma tedavisinde olduğu gibi Aciclovir'in oral, intravenöz ya da topikal uygulamalarının viral dökülme, kısmi ya da total iyileşme süresini kısalttığı ve ağrının ortadan kalkma süresini azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir (38).

### 1.4 Ağız Kuruluğu

Radyoterapi tükürük bezlerini etkileyerek sekresyon hücrelerinin atrofiye olmasına ve ağız kuruluğu gelişimine neden olur. Antikolinergik kemoterapi ajanları da tükürük miktarında ciddi azalmalara, tükürüğün pH'ında ve remineralizasyon yeteneğinde düşüşe neden olarak tabloyu daha da kötüleştirir. Total vücut radyoterapisi uygulanan çocuklarda tükürük disfonksiyonu gelişme riski bulunmaktadır. Tek doz uygulanan total vücut radyoterapisi sekresyon değerine kalıcı olarak hasar vermektedir. Pek çok hastada uzun dönemde uyarılmış tükürük sekresyon değeri, 0.5mL/dk'nın altındadır, bu durum çürük oluşum riskini de arttırmaktadır (39).

Radyoterapi sonucunda tat alma duyusunda geçici azalma ve yutkunma güçlükleri yaşanabilir. Bu durum beslenme eksikliğine yol açarak büyüme ve gelişimi etkileyebilmektedir. Radyoterapi tedavisinden 3-6 ay sonrasında mastikatör kas kasılmaları gözlenebilir. Bu kasılmalar, hasta parotis bölgesinde ya da mastikatör kaslarda cerrahi rezeksiyon geçirmişse, hastaya yüksek doz radyoterapi uygulanmışsa daha fazla gözlenmektedir (40).

## 2. DENTAL GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Çocukluk kanser tedavilerinin geç dönem yan etkilerinin çoğu hayatı tehdit edici değildir ancak yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu dönemde dental gelişimin etkilenmesi sonucunda dental agenezis, diş boyutlarında azalmayla karakterize mikrodonti, kök gelişiminde duraksamalar, kök agenezi, kök formasyonunda bozulmalar, dental yaşta gecikmeler görülmektedir.

### 2.1 Daimi dişlerin agenezisi

Daimi dişlerde agenezis prevalansı %31-80 arasında değişmektedir. Agenezis en sık ikinci premolar, bunu takiben ikinci molar, birinci premolar ve üst lateral dişlerde meydana gelmektedir. Agenez prevalansında özellikle üç yaşından küçük çocuklarda total vücut radyoterapisi ve yüksek doz kemoterapi içeren hemopoetik kök hücre transplantasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. (41-43)

### 2.2. Kök gelişim bozuklukları

Kök gelişim bozuklukları prevalansı %40-85 da arasında değişmektedir. Kemoterapi ve/veya radyoterapinin kök gelişimi üzerindeki yan etkileri; kök gelişiminin durması, kısa kökler, V-şekilli incelen kökler ve apikal bölgede küntleşmeyi içerir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki çocuğun diağnoz ve tedavi başlama zamanındaki yaşının küçük olması daha yüksek insidanda dental defektlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır ve immatür dişlerde matür dişlere kıyasla dental anomalilere daha sık rastlanılmaktadır. Başka bir

deyişle, 10 yaşından küçük hastalarda hemopoetik kök hücre naklinden sonra daimi dişlerin kök gelişiminde bozuklukları daha sık görülmektedir. Diş gelişimi yavaş bir proses olduğu için, radyografilerde olası bozukluklarının ilk belirtilerinin tespiti için 1-2 yıllık latent period gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (41-45)

### **2.3 Gelişimsel Mine Defekti**

Çocukluk çağı kanser hastalarının tedaviye başlama yaşı, uygulanan kemoterapik ajanın türü ve miktarı, radyoterapinin dozu ve süresine bağlı olarak insan vücudundaki epitelyum kaynaklı tek mineralize doku olan minede, ameloblastların fonksiyonlarında meydana gelen aksamalar irreverbl hasarlara neden olmaktadır. (46,47) Mine oluşumu süresince meydana gelen bu defektlerin tümü gelişimsel mine defekti olarak adlandırılmaktadır. Sınırlı opasiteden, şiddetli mine hipoplazisine kadar farklı formlarda görülebilen bu defektler, minenin çığneme basıncına dayanamayacak kadar kırılğan olmasına, yüzeyinin daha poröz hale gelmesi nedeniyle plak oluşumuna zemin hazırlamasına neden olarak çürük gelişimi için bir predispozan faktör olmaktadır. (44)

### **2.4 İskeletsel ve Dental Maloklüzyonlar:**

Hemopoetik kök hücre naklinden uzun dönem sağ kalan çocuklarda, iskeletsel ve dental maloklüzyonlar sebebiyle ortodontik tedavi gerekebilmektedir. Ancak kanser tedavisine bağlı olarak kraniofasiyal büyümede komplikasyonlar, dişlerin sürmesinde gecikmelere bağlı olarak alveoler proces büyümesi ve vertikal yüz uzunluğunda azalma görülmektedir. Genel yaklaşım, ortodontik tedaviye kanser tedavisinden yaklaşık 2 yıl sonra başlanması şeklindedir. Bu tedavilerde özellikle kök boylarındaki kısalık sebebiyle tedavinin başarıyla sonuçlanamayacağı hakkında tereddütler duyulsada, ortodontik tedavide antineoplastik tedavi nedeniyle bir komplikasyon görülmediği belirtilmiştir. (49,50)

### **2.5. Diş Çürüğü**

Literatürler gözden geçirildiğinde uzun dönem takip yapılan çalışmalarda, çocukluk çağı kanser vakalarının çürük riskini arttığı gösterilmiştir. (51-56) Bu artışta hastalara uygulan tedavi protokolleri, kanser terapisi başlangıcında çocukta yüksek çürük prevalansı, kanser terapisinin ilk yılı boyunca çürük koruyucu uygulamaların eksikliği en önemli üç predispozan faktör olarak tanımlanmaktadır. (51,53,55) Hemopoetik kök hücre naklinden sonra immunsuprese durumda olan hastalar, ciddi septisemi ve hayatı tehdit edici enfeksiyon geliştirme açısından risk altındadır. (52) Bu hastalarda oral kavite komplikasyon ve sekeller için potansiyel bir bölgedir. Baskılanmış immün sistem ve kötü oral hijyen bir araya geldiğinde, dental ve periodontal dokularda

hızlı bir yıkıma neden olabilir. (44)

Kemoterapinin tek başına çürük oluşumunda büyük bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak zayıf oral hijyen, oral floradaki değişiklikler, kemoterapi sırasındaki yutkunma problemleri nedeniyle karyojenik yiyecek tüketimi gibi etkenler bir araya gelerek çürük riskini arttırmaktadır.(56) Hemopoetik kök hücre nakli yapılan çocukların, sadece kemoterapi gören grupla kıyaslandığında önemli derecede daha düşük tükürük sekresyon derecesine sahip olması da çürük prevalansını arttırmaktadır.(44;51,53,55) Ayrıca tükürük sialik asit seviyesindeki belirgin artış ve tükürük antioksidan seviyesinin düşük olmasının çürük oluşumu için önemli bir predispozan faktör olduğunu belirtilmiştir.(57,58)

Çocukluk çağı kanser tanısı almadan önce çocukların oral hijyenlerinin iyi olmaması, karyojenik beslenme alışkanlıkları, ailenin sosyo-ekonomik seviyesinin kötü olması, diş hekimine gitme sıklığının oldukça düşük olması, koruyucu dental tedavilerin eksikliği kanser tedavisi sırasında diş sert doku yıkımlarının daha fazla olmasına ve çürük oluşumunun hızlanmasına sebep olmaktadır. (44,53,55) Bu amaçla yumuşak bir fırça ile dişlerin fırçalanması tavsiye edilmelidir. Burada dikkat edilmesi gereken hususlar, hastaya yumuşak bir fırça önerilmesi, fırçanın düzenli olarak değiştirilmesi, özellikle her nötropenik siklustan sonra eski fırçanın kullanılmaması ve fırçanın kuru olarak saklanmasıdır. Sünger fırçalar da bir seçenek olarak düşünülebilir, ancak normal fırça kadar etkili değildir, bu nedenle etkinliğinin artırılması için klorheksidin ile nemlendirilerek kullanılması tavsiye edilmelidir. Kemoterapiyle uyumlu olarak ağrı ve kusma gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilsede, oral hijyeni devam ettirme konusunda çocuk ve ebeveynleri cesaretlendirilmesi gerekmektedir. Fırçalamanın yapılamadığı durumlarda %09 saline içeren basit tuzlu su veya %05 sodyum bikarbonat solüsyonu hafif solüsyonlarla sık sık ağız çalkalama önerilmektedir, ancak bu hiçbir zaman mekanik fırçalama kadar etkin olmamaktadır. Bu gargara işlemleri oral mukozayı irrite etmemesi için alkolsüz ve tatlandırılmamış %0.12-0.2 konsantrasyonda klorheksidin içerikli aktif ajanlarla kombine de edilebilir. (59)

Sonuç olarak çocukluk çağı kanserlerinin tedavileri, oral ve dental dokuları hem tedavi süresince hem de uzun dönemde olumsuz yönde etkilemektedir. Diş çürükleri, mukozitis, fungal enfeksiyonlar, herpeks simpleks enfeksiyonları ve intraoral kanamalar çocuğun tedavi protokolünün aksamasına yol açabildiği gibi çocuğun ağrı duymasına sebep olduğu için yaşam kalitesini de bozmaktadır. Bu klinik tablo, gerek çocuğun tanı aldıktan sonra mümkünse tedaviye başlamadan önce ayrıntılı bir konsültasyon ile bir pediatrik diş hekimine yönlendirilmesi, gerekse hospitalize edildiği süreçte

çocuğun ve ebeveynlerinin oral hijyeni sağlamlası konusunda motive edilmesi ile önemli derecede önlenmektedir. Çocuğun yaşı göz önüne alınarak uzun dönemde uygulanan tedavi şekline, dozuna ve süresine bağlı olarak dental gelişimin etkilenebileceği ancak belirtilerinin latent bir dönemden sonra görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, çocuğun tanı aldığı andan itibaren, tedavi süresince ve tedavi sonrası kontrollerinde pediatrik ve pediatrik dişhekimlerinin bir ekip halinde çalışmaları gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Gupta S, Harper A, Ruan Y, Barr R, Frazier AL, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Fidler-Benaoudia .International trends in the incidence of cancer among adolescents and young adults. MM. J Natl Cancer Inst. 2020 ;4. pii: djaa007
- Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman ,Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. E. Cancer Epidemiol. 2020 Jan 7:101662.
- Childhood cancer: the need to invest in the future.The Lancet Haematology.Lancet Haematol. 2020;7: e82
- Arboleda LPA, de Mendonça RMH, Lopez EEM, Araújo ALD, Palmier NR, de Pauli Paglioni M, Fonseca JM, Hoffmann IL, Cardinali IA, Chaves ALF, Aranda S, Brandão TB, Lopes MA, Ribeiro ACP, Troconis CCM, Santos-Silva AR,Global frequency and distribution of head and neck cancer in pediatrics, a systematic review.Crit Rev Oncol Hematol. 2020 ;30;148: 102892
- Oral and dental considerations in pediatric cancers.Ritwik P, Chrisentery-Singleton TE. Cancer Metastasis Rev. 2020 Jan 27
- Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. Eur Arch Paediatr Dent. 2020; 21:129-136
- Gupta R, Musallam KM, Taher AT, Rivella S.Ineffective Erythropoiesis: Anemia and Iron Overload. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 ;32:213-221
- Soares TC, Correa ME, Cintra GF, Miranda EC, Cintra ML. The impact of morphological and immunohistological changes in minor salivary glands on the health of the oral cavity in HSCT patients. Bone Marrow Transplant. 2013; 48:1525-1529
- Outcomes of allogenic hematopoietic cell transplantation for childhood chronic myeloid leukemia: Single-center experience. Pediatr Transplant. 2020 ;11: e13664.
- Hafez HA, Abdallah A, Hammad M, Hamdy N, Yassin D, Salem S, Hassanain O, Elhalaby L, Elhaddad A. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. J Paediatr Child Health. 2018; 54:761-769.
- A.M. Glenny, F. Gibson, E. Auld et al. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. European journal of cancer 2010; 46: 1399–1412
- Kapoor G, Goswami M, Sharma S, Mehta A, Dhillon JK. Assessment of oral health status of children with Leukemia: A cross-sectional study. Spec Care Dentist. 2019; 39:564-571
- Yavuz B, Bal Yılmaz .Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. H.J Pediatr Oncol Nurs. 2015; 32:47-56
- Tecco S, Sciara S, Pantaleo G, Nota A, Visone A, Germani S, Polizzi E, Gherlone .The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. EF.BMC Pediatr. 2018; 13; 18:136
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer. 2004 Apr;4(4):277-84
- Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE.Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. Dent Clin North Am. 2014 ;58:341-349
- Oosterom N, Berrevoets M, den Hoed MAH, Zolk O, Hoerning S, Pluijm SMF, Pieters R, de Jonge R, Tissing WJE, van den Heuvel-Eibrink MM, Heil SG.The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (TYMS) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenet Genomics. 2018
- Bennett M. Pain management for chemotherapy-induced oral mucositis. Nurs Child Young People. 2016;8;28: 25-29
- Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S.J .The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study. Pediatr Hematol Oncol. 2018; 40:15-21
- McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen

- J, Lalla RV .Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO).Support Care Cancer. 2013; 21:3165-3177
21. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehtar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 ;66: e27403
  22. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018; 177:7-17
  23. Aghamohamamdi A, Hosseinimehr SJ. Natural Products for Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. *Integr Cancer Ther*. 2016 Mar;15(1):60-8
  24. Münstedt K, Männle H.Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*. 2019 ;24.
  25. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R.J .Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *Oral Pathol Med*. 2017;46:680-688
  26. Gammelsrud KW, Sandven P, Høiby EA, Sandvik L, Brandtzaeg P, Gaustad P. Colonization by *Candida* in children with cancer, children with cystic fibrosis, and healthy controls. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:1875-1881
  27. González Gravina H, González de Morán E, Zambrano O, Lozano Chourio M, Rodríguez de Valero S, Robertis S, Mesa L. Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer. Identification of *Candida* spp. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12: E419-423
  28. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, J Márton I, Kiss C. Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res*. 2006;12:237-241
  29. Hamzavi SS1, Amanati A2,3, Badiie P1, Kadivar MR1, Jafarian H1, Ghasemi F1, Haghpanah S4, Dehghani M5, Norouzian Baghani A6 .Changing face of *Candida* colonization pattern in pediatric patients with hematological malignancy during repeated hospitalizations, results of a prospective observational study (2016-2017) in shiraz, Iran. *BMC Infect Dis*. 2019; 19:759
  30. de Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. *Dan Med J*. 2013 ;60: B4698. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. Arendrup MC Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2012; 20:1101-7
  31. Sepúlveda E, Brethauer U, Rojas J, Fernández E, Le Fort P. Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10 Suppl 1: E1-8
  32. Morgan JE, Hassan H, Cockle JV, Lethaby C, James B, Phillips RS. Critical review of current clinical practice guidelines for antifungal therapy in paediatric haematology and oncology. *Support Care Cancer*. 2017; 25:221-228
  33. Groll AH, Just-Nuebling G, Kurz M, Mueller C, Nowak-Goettl U, Schwabe D, Shah PM, Kornhuber B.J .Fluconazole versus nystatin in the prevention of *Candida* infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. *Antimicrob Chemother*. 1997; 40:855-862.
  34. Döring M1, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze CP, Schulz A, Handgretinger R, Müller I. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:1189-1200.
  35. Wass EN, Hernandez EA, Sierra CM. Comparison of the Efficacy of Posaconazole Delayed Release Tablets and Suspension in Pediatric Hematology/Oncology Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020 ;25:47-52.
  36. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B, Constantin J, Tellier R, Allen U, Weitzman S, Matlow A, Petric M, Sung L. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 ;26:700-7004
  37. Righini-Grunder F, Hurni M, Warschkow R, Rischewski J. Frequency of Oral Mucositis and Local Virus Reactivation in Herpes Simplex Virus Seropositive Children with Myelosuppressive Therapy. *Klin Padiatr*. 2015; 227:335-338.
  38. Glenny AM, Gibson F, Auld E, Coulson S, Clarkson JE, Craig JV, Eden OB, Khalid T, Worthington HV, Pizer B. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)/Paediatric Oncology Nurses Forum's (CCLG-PONF) Mouth Care Group. *Eur J Cancer*. 2010; 46:1399-412

39. Busenhardt DM, Erb J, Rigakos G, Eliades T, Papageorgiou SN. Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018; 83:64-72
40. Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M. Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. *J Am Coll Nutr.* 2014;33 :186-191
41. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, Ness KK. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61:407-416
42. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2009; 115:5817-5827
43. Mattos VD, Ferman S, Magalhães DMA, Antunes HS, Lourenço SQ. Dental and craniofacial alterations in long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019; 127:272-281
44. Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarlı G. 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.* 2007; 104:781-789
45. Zarina RS, Nik-Hussein NN. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Pediatr Dent.* 2005; 29:167-174
46. Zarina RS, Nik-Hussein NN. Changes in the chemical composition of mineralised teeth in children after antineoplastic treatment. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018; 22:37-41
47. Pajari U, Lanning M. Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Med Pediatr Oncol.* 1995; 24:310-314
48. Elhaddaoui R, Bahije L, Chbicheb S, Zaoui F. Cervico-facial irradiation and orthodontic treatment. *Int Orthod.* 2015; 13:139-148
49. Mituś-Kenig M, Łoboda M, Marcinkowska-Mituś A, Durka-Zajac M, Pawłowska E. Orthodontic treatment in oncological patients. *Przegl Lek.* 2015; 72:243-245
50. Elhaddaoui R, Bahije L, Chbicheb S, Zaoui F. Cervico-facial irradiation and orthodontic treatment. *Int Orthod.* 2015; 13:139-148
51. Horner AJ, Nativio DG. Unique Factors Affecting the Management and Prevention of Caries in the Childhood Cancer Survivor. *J Pediatr Health Care.* 2019; 33:53-57
52. Jain J1, Qorri B2, Szewczuk MR2. The crucial role of primary care providers in the long-term follow-up of adult survivors of childhood cancer. *Cancer Manag Res.e Collection* 2019 ;23; 11:3411-3418.
53. Olczak-Kowalczyk D, Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Turska-Szybka A, Dembowska-Bagińska B. Dental Caries in Children and Adolescents During and After Antineoplastic Chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2018; 42:225-230
54. Almendra Mattos RM, de Mendonça RMH, Dos Santos Aguiar S. Adherence to dental treatment reduces oral complications related to cancer treatment in pediatric and adolescent patients. *Support Care Cancer.* 2020 ; 28:661-670
55. Göran Dahllöf, Biniyam Wondimu, Monica Barr-Agholme, Karin Garming-Legert, Mats Remberger, Olle Ringdén. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan. *Oral Oncology* 2011; 47: 915-919.
56. Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Factors influencing caries incidence in permanent teeth in children/adolescents under and after anti-neoplastic treatment. *Contemp Oncol (Pozn).* 2016; 20:45-51
57. Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent.* 2011 ;35: 319-323.
58. Joshi S, Hegde AM, Rai K, Shetty S. Evaluation of salivary sialic acid levels in acute lymphoblastic leukemic children and its correlation with dental caries experience. *J Clin Pediatr Dent.* 2013; 37:309-313
59. Sharon Elad, Judith E. Raber-Durlacher, Michael T. Brennan et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015; 23: 223-236.