# Çocuk Kanser Hastalarında Oral Mukozitin Sonuçları

## Oral Mucositis Results in Pediatrics Cancer Patients: Review

Hacer KOBYA BULUT[a]

[a]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/*Received:* 26.04.2016
Kabul Tarihi/*Accepted:* 31.07.2016

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Hacer KOBYA BULUT
Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Trabzon, TÜRKİYE/TURKEY
hkbulut@hotmail.com

**ÖZET** Yüksek doz kemoterapi uygulanan ya da baş-boyun radyoterapi ile tedavi gören çocukların neredeyse tümünde oral mukozit (OM) gelişmektedir. OM'nin önemli klinik ve ekonomik sonuçları vardır. Şiddetli ağrı nedeni ile yemek yeme, yutma gibi kritik foksiyonların kaybına neden olur. OM'de ağrı opoid kullanımını gerektirebilir. Yemek yeme ve yutma güçlüğü, dehidratasyon ve kilo kaybına yol açtığı için çocuk, beslenme desteğine ihtiyaç duyabilir. Aynı zamanda OM olan çocuklarda enfeksiyon ve sepsis riski de artar. Bütün bunların sonucunda planlanmış tedavi dozlarının azaltılması veya tedaviye ara verilmesi çocuğun hastalığının tedavisinin tehlikeye girmesine ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olur. Mukozit ve komplikasyonlarının tedavisi, çocukların hastanede kalma sürelerinin uzamasına ve destekleyici akım uygulanmasına yol açtığından maliyetlerin yükselmesine neden olur. Bu nedenlerden dolayı OM insidansını veya şiddetini azaltmak için alınan önlemler ve yapılan tedaviler OM'nin olumsuz klinik ve ekonomik sonuçlarını azaltmak için önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Stomatit; kemoradyoterapi; çocuk hemşireliği; istenmeyen etkiler; hastalık giderleri

**ABSTRACT** Oral mucositis (OM) develops almost in all children treated with high-dose chemotherapy or head and neck radiation therapy. OM has important clinical and economic outcomes. It results in the loss of critical functions such as eating or swallowing due to severe pain. The use of opiod may be required in OM. As eating and swallowing difficulties lead to dehydration and weight loss, nutritional support may be required. Additionally, in the children with OM the risk of infection and sepsis increases. All these factors result in the reduction of planned therapeutic dose or interruption of the treatment and thus put the child's treatment in danger and decrease his/her life quality. Mucositis and its complications cause an increase in the cost of treatment because they lead to prolonged hospital stay of children and implementation of supportive care. Therefore, the measures and treatments taken to reduce the incidence or severity of OM are important to decrease adverse clinical and economic outcomes.

**Key Words:** Stomatitis; chemoradiotherapy; pediatric nursing; adverse effects; cost of illness

**Turkiye Klinikleri J Nurs Sci 2016;8(4):343-7**

Çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan tedavilerin etkinliği giderek artmaktadır. Ancak, tedavilerin iyileştirici etkilerinin yanında, mukozit, bulantı, kusma, nötropenik ateş, ishal, saç kaybı, iştahsızlık ve ağrı gibi istenmeyen durumlarda ortaya çıkmaktadır.[1-3] Oral mukozitin (OM); kanserli çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi (KT/RT), kemik iliği ve kök hücre transplantasyonunun komplikasyonu olarak sık görülen, hastaların tedaviye uyumunu güçleştiren ve yaşam kalitesini bozan ciddi bir problemdir.[2-4]

doi: 10.5336/nurses.2016-51854

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Mukozit genel bir terim olup, KT ve RT sitotoksik etkisi sonucu mukozal epitel hücrelerin inflamatuar yanıtıdır. Çocuklarda erişkinlerden üç kat daha fazla mukozit görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin baskın tipinin lösemi ve lenfomalar oluşu, çocuklarda erişkinlere göre mukoza hücrelerinin bölünme döngüsünün hızlı oluşu, immünolojik yanıtın ve direncin değişkenlik göstermesi OM görülme sıklığını artırmaktadır.[5,6]

Genel olarak, çocukluk çağı kanserlerinde OM'nin sıklığı tedavinin tipine bağlı olarak %52-81 oranında değişmektedir.[3-5,7-9] Akut lenfoblastik lösemi için KT tedavisi gören çocuk hastalarda OM %46 oranında görülür iken, yoğun miyeloablatif KT alanlarda ise %90-100 oranında görülmektedir. Kök hücre nakil sonrasında ise bu oran %100'lere ulaşmaktadır.[3-6,9]

Kanser tedavisinin neden olduğu OM'nin ekonomik ve birçok klinik sonuçları vardır. Bu çalışmada OM'nin klinik ve ekonomik sonuçları tartışılmıştır.

## KLİNİK SONUÇLARI

OM sonucunda ağrı, kanama, disfaji, enfeksiyon, total parenteral beslenmeyi gerektirecek şekilde yiyecek alımında bozulma gibi klinik yakınmalar oluşabilir. Daha da ötesi, OM şiddetine göre KT/RT dozlarının azaltılmasına, tedavinin yavaşlatılmasına ve hatta tamamen kesilmesine neden olabilir.[10-15]

**Ağrı ve ağrıya bağlı gelişen sorunlar:** Mukozitli hastaların çoğunda ağrı en yaygın sorundur. Mukozitteki ağrı; yutkunma esnasında, ağzın açılması, beslenme ve ağız bakımı esnasında gelişir.[15-17] Elting ve ark.nın 2003 yılında yaptıkları çalışmada, mukozitin herhangi bir derecesinde %40 oranında ağrı görülmektedir.[14,15] Evre 3 ya da 4 olduğunda %63 oranında ağrı artmaktadır. Şiddetli OM'ye bağlı gelişen ağrı, hastaların opioid analjezik kullanımına neden olmaktadır. Mukozitin herhangi bir evresinde ağrı görüldüğünde opioidlerin kullanımı %7 iken, bu oran evre 3 ya da 4 olduğunda %17'ye çıkmaktadır. Yüksek doz KT alan evre 3-4 OM'li hastaların %80'inde opioid analjezik ihtiyacı olmaktadır.[14-16,18]

Hematolojik kök hücre nakli yapılacak hastalarda mukozitten kaynaklanan ağrı daha da şiddetlenmekte ve bu hastalarda opioid analjeziklere bile yanıt vermeme olasılığı artmakta ya da opoid analjeziklerin dozunun artırılmasına neden olmaktadır. Ayrıca, mukozitten dolayı ağrısı olan hastalar yemek yerken, içerken, yutarken, konuşurken ve uyurken güçlük yaşamaktadırlar.[10,19] Magnusson ve ark.nın 2014 yılında yaptıkları çalışmada, hematolojik kök hücre nakli olan çocukların %83'ünün en çok OM'den kaynaklanan ağrıdan şikâyet ettikleri belirlenmiştir.[10,19]

Özellikle baş-boyun kanserli hastalarda KT'nin altıncı haftasına doğru hastaların %76'sında şiddetli ağız ve boğaz ağrısı gelişmekte ve ağrı tedavinin ilerlemesiyle birlikte şiddetlenmektedir. Yine baş-boyun kanseri nedeni ile tedavi alan hastalar, ağız yaralarından kaynaklanan ağrı nedeni ile opoid analjezik kullanmalarına rağmen hastaların %85'inde ağrı şiddetli bir şekilde devam etmektedir.[11]

Mukozitin neden olduğu ağrının hem kontrolü zordur hem de yutma, yemek yeme, içme, konuşma ve uyumayı zorlaştırmaktadır. Magnusson ve ark.nın çalışmasında, çocuklar ikinci sıklıkta (%47) OM'ye bağlı yutma güçlüğünden şikâyet etmektedirler.[10] Yapılan çalışmalar mukozitin neden olduğu ağrının yutmayı çok ağrılı hâle getirdiği yönündedir. Yutmanın güçleşmesi oral alımın azalmasına, sonuçta yetersiz beslenmeye ve dehidratasyona neden olmaktadır. Nispeten yutma güçlüğü hafif olan hastalar için, yumuşak ve sulu yiyecekler beslenme takviyeleri sorununu düzeltmek için yeterli olabilir. Ancak, yutma güçlüğü şiddetli olan, önemli kilo kaybı ya da dehidratasyon meydana gelen OM'li hastaların, intravenöz (IV) sıvılar, total parenteral beslenme veya bir beslenme tüpü yerleştirilmesi de dâhil olmak üzere, ayrıca komplikasyonlara neden olan güç yöntemler ile desteklenmeleri gerekmektedir. Örneğin; evre 3 veya 4 OM'ye bağlı yutma güçlüğü olan hastaların %70'i tüp ile beslenmektedir.[11]

Yapılan bir çalışma, standart doz KT alan OM'li hastaların (mukozitin her derecesinde) %61'inde kilo kaybı olduğunu göstermektedir. Hastaların ortalama kilo kaybı OM'nin her derecesinde 3 kg iken, evre 3 veya 4 olduğunda 4 kg olmaktadır.[14]

**Oral ve sistemik enfeksiyon:** Normalde mukozal membran mikroorganizmaların oral mukozada

enfeksiyon yapmasını engeller. OM'li hastalarda mukozal membran bütünlüğü bozulduğu için bakteri, mantar ve virüsler, oral ve sistemik enfeksiyonlara neden olur.[11,17,18,20-22]

Oral ve sistemik bakteriyel enfeksiyonların en yaygın nedeni streptokoklardır. Diğer bakteriler ise *Pseudomonas aeruginosa*, neisseria türleri, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi gram negatiflerdir. Candida ve aspergillus mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. Viral enfeksiyonlara ise sıklıkla herpes simpleks virüsü yol açmaktadır. KT alan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran sistemik bakteriyel enfeksiyonların %25-50'si oral kaynaklıdır.[17,20] Yukarıda söz edilen mikroorganizmalar hastalık veya tedavi nedeni ile bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda OM'deki açık ülserlerden oral ve sistemik enfeksiyonlara neden olurlar.[18,20]

OM'ye bağlı gelişen oral enfeksiyonlar diş, dişeti, tükürük bezleri ve mukozayı içerebilir. Bu enfeksiyonlar yalnızca immün sistem baskılanma (miyelosüpresyon) bulgusu olan hastalarda gelişmez. Diğer hastalarda da gelişebilir. Oral enfeksiyonların başlangıcında her zaman eritem ve şişlik mevcut olmayabilir. Bu yüzden hasta ateş, ağrı ve lezyon gibi daha güvenilir bulgular yönünden izlenmelidir. Miyelosüpresyonlu kişilerde oral enfeksiyonların diğer yaygın nedeni oral floralarında bulunan negatif stafilokok ve streptokoklardır.[17] Ayrıca, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* gibi bakteriler de oral enfeksiyonlara neden olur.[17] Hastanın granülosit sayısı 1000 $mm^3$ altına düştüğünde, diş eti altında (subjinjival) veya diş kökü etrafında (periradiküler) bulunan patojen mikroorganizmalar önceden var olan diş eti (periodontal) veya diş kökü (periradiküler) enfeksiyonlarının akut alevlenmesine neden olur.[17,18,20,22]

Çalışmalar, tedavi siklusu boyunca mukozit ve mukozit şiddetinin bir sonucu olarak sistemik enfeksiyon ve sepsis riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. OM'li hastalarda bakteriyemi oranı üç kat daha fazladır. Özellikle KT'ye bağlı miyelosüpresyonun eşlik ettiği mukozitli hastalarda sistemik enfeksiyon riski artmakta ve OM belirtileri şiddetlenmektedir.[11,18] Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, OM olanlarda bakterilerin çoğalması ve oral epitelden geçiş hızı OM olmayanlara göre 300 kat daha fazladır.[14,18]

Her bir KT siklusunda sistemik enfeksiyon gelişme riski, OM olan hastalarda olmayanlara göre dört kat daha fazladır.[14] Nötropeni gelişen hastalarda oral mukozanın bütünlüğü bozulduğunda, oral flora ve diğer mikroorganizmalar kana geçerek sistemik enfeksiyonlara, özellikle de yaşamı tehdit eden sepsise neden olur.[11,14]

Kanser tedavisi alan bütün hastaların %40-60'ı sepsisten hayatını kaybetmektedir. Nötropenik hastalarda septisemi vakalarının %50'sinin nedeni *Pseudomonas aeruginosa*, neisseria türleri ve *Escherichia coli* gibi gram negatif bakterilerdir.[14,23]

Kanser tedavisi alan hasta için en tehlikeli komplikasyonlardan biri de mantarların neden olduğu enfeksiyonlardır. Sistemik bir mantar enfeksiyonu immün sistemi baskılanmış hastada diğer mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardan daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Sistemik mantar enfeksiyonlarının çoğunluğunun oral kavite kaynaklı olduğu sanılmaktadır. Normal şartlar altında vücutta, *Candida albicans*'ın çoğalmasını önleyen sağlam bir bağışıklık sistemi ve *Lactobacillus acidophilus* gibi diğer mikroorganizmalar vardır. Bu iki koruyucu mekanizma KT/RT sırasında zayıflamaktadır.[17]

**Hastalık sendromu:** "Hastalık sendromu", çeşitli semptom kompleksini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu semptom kompleksi yorgunluk, tat değişiklikleri, anemi, iştahsızlık, kaşeksi, hâlsizlik, nörobilişsel değişiklikler ve depresyon ile karakterizedir. Bu semptomların çoğunun inflamatuar mediyatörler ile ilgili olduğu düşünülmektedir. KT veya RT sonucunda inflamatuar mediyatörlerin salınımı OM ile sonuçlanmakta ve mukozal hasar potansiyel sistemik etkilere neden olan biyolojik süreçleri harekete geçirmektedir.[13,18,19] Örneğin; sistemik KT veya RT gören kanser hastalarında en sık görülen şikâyetlerden biri olan yorgunluğun proinflamatuar sitokinler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Elting ve ark.nın çalışmasında, KT'nin yol açtığı miyelosüpresyon sonucu, OM olan hastaların %12'sinde yorgunluk gelişir iken, OM olmayanlarda bu oran %5'tir.[14]

Kanserde görülen kaşeksi sadece kansere bağlı olarak gelişmez. OM'li hastaların sitokin düzeylerinin artması oksidatif strese, stres de yorgunluğa neden olur. Yorgunluk ise fiziksel aktiviteleri azaltarak kaşeksi gelişimine yol açar.[11]

**Tedavide doz azaltılması/Tedavilerin ertelenmesi:** İleri derecede mukoziti olan hastaların %35'inde bir sonraki KT döngüsü gecikmekte, yaklaşık %60'ında doz azaltımına gidilirken, yine yaklaşık %30'unda ise tedavi kesilmektedir.[5,11,18,24] Yapılan çalışmalarda, doz azaltılması standart doz KT alıp OM gelişen hastalarda, OM gelişmeyen hastalara göre iki kat daha fazla olduğu yönündedir. Özellikle otolog kemik iliği transplantı yapılan hastalarda şiddetli OM gelişimi, yüksek doz metotreksat vermeyi sınırlayabilir. OM şiddetli olduğunda tedavinin ertelenmesi, tekrar doku bütünlüğünü sağlamak ve sistemik enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların girişine engel olmak için gerekli olabilir.[11,24-26]

**Yaşam Kalitesi:** Kanser tedavisi hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik olmasına rağmen, gelişen yan etkileri nedeni ile hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. OM, yol açtığı birçok hastalık nedeni ile hastanın yaşam kalitesini çok ciddi şekilde etkilemektedir.[5,13,27,28] OM'ye bağlı gelişen, ağız ve boğaz ağrısı, yutma, yeme, içme güçlüğü, değişen ağız tadı, dehidratasyon, konuşma güçlüğü, kilo kaybı, gelişen enfeksiyonlar, benlik saygısında azalma, depresyon ve öfke yaşam kalitesini düşürmektedir. Şiddetli OM; doz azaltılması, tedavinin ertelenmesi nedeni ile relaps gelişme riski; mikroorganizmaların girişi için odak oluşturması nedeni ile sistemik enfeksiyon gelişme riski, trompositopenik hastalarda kanama odağı oluşturması nedeni ile sağkalım üzerine olumsuz etkiye sahiptir.[15,16,20,23,27-30] Örneğin; OM şiddeti 1-2'ye göre 3-5 olduğunda 100 günlük mortalite riskinde 3,9 kat artış olmaktadır.[24]

**Beslenme yetersizliği:** KT sonucu gelişen OM, hastanın beslenme ve kalori alımını önemli ölçüde azaltabilir. OM'ye bağlı ağrı ve bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, enterit, malabsorpsiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi KT'nin diğer yan etkileri eşlik ediyorsa hastanın beslenme durumu iyice kötüleşir.[4,7,9-12,17]

Hafif OM olan hastalar (evre 1, 2) ağızlarında rahatsızlık hissedebilirler ve bu onların çoğu besinleri almalarını engelleyebilir. Sıvı ve yumuşak besinlerle beslenmesini sürdürürse bir-iki gün içerisinde beslenme sorunu gelişmeden OM iyileşir. Ancak, şiddetli OM (evre 3, 4) olan hastalar ağızlarındaki ülseratif ve inflamatuar lezyonlarından dolayı tükürüğünü yutarken bile güçlük ve ağrı yaşadıklarında, hidrasyon ve beslenmeyi sürdürmek için enteral (nazogastrik tüp ile) veya parenteral beslenme OM iyileşene kadar zorunluluk hâline gelmektedir.[4,8,13,20,22-24,29]

Standart doz KT alan ve evre 3-4 OM olan hastaların yaklaşık %70'inin yeterli beslenmesini sağlanabilmesi için nazogastrik/nazoduodenal tüp ile beslenmeleri gerekmektedir. Yüksek doz KT alan hastalarda ise nazogastrik/nazoduodenal tüp ile beslenme oranları %87'ye çıkmaktadır.[4]

## EKONOMİK SONUÇLARI

Mukozit ve neden olduğu komplikasyonların tedavisi, hastanede kalma süresinin artması, acil servislere başvurunun artması, sağlık personelinin zamanını alması, destekleyici bakımların uygulanması nedeni ile ekonomik sonuçlar doğurmaktadır.[4,5,8,9,11,23,27,31]

OM gelişen kanser hastaları, klinik sonuçlarının yanı sıra özellikle ağır mukozit geliştiğinde önemli ölçüde ekonomik yük getirmektedirler. Mevcut veriler, OM nedeni ile kaynak kullanımının ve sağlık giderlerinin arttığını göstermektedir. OM'li hastalarda kaynak kullanımının artmasına neden olan birçok faktör vardır. Örneğin; OM olan hastalarda daha fazla ağrı ve enfeksiyon olduğu için parenteral veya beslenme tüpü kullanımı, enfeksiyon tedavisi için antibiyotik kullanımı, ağrı nedeni ile opioid analjezik kullanımı, acil servise sık başvurma, hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olması ve daha uzun süre hastanede kalmaları, yapılan tetkikler ve işlemler OM olmayanlara göre maliyeti artırmaktadır. Maliyet artışındaki farklılık OM olan ve olmayan hastalar arasında %15-20 oranında değişmektedir.[4,5,22,26,31,32]

OM'nin maliyetinin artmasında mukozit derecesi ve uygulanan KT yoğunluğu önemli yer tutmaktadır. Mukoziti olan hastaların taburcu edilememesi maliyetleri artırmaktadır. Yoğun KT uygulanan hastaların toplam hastane masrafları OM şiddeti 3 ile 5 olduğunda 162.228 Dolar iken,

OM 1 ile 2 olduğunda 73.095 Dolar'dır. Standart doz KT alan hastalarda OM evre 1-2'de maliyet 2.725 Dolar iken, evre 3-4'te 5.565 Dolar olmaktadır. OM puanının 1 puan artması hastane masraflarını 25.000 Dolar artırmaktadır. Şiddetli (evre 3-4) OM olan hastaların, şiddetli OM olmayanlara göre ortalama toplam hastane masrafları yaklaşık olarak 43.000 Dolar daha fazladır.[4,11,14,32,33]

Mukozit gelişen hastaların KT esnasında hastanede yatış süresi mukoziti olmayanlara göre ortalama 8.2 gün daha fazladır.[33] Şiddetli OM olan hastalarda maliyeti hastane masrafları artırmaktadır. Evre 3 ve 4'te hastanedeki maliyetin artmasının nedenleri arasında pahalı bir beslenme şekli olan parenteral beslenme, IV sıvılar, opioid kullanımı, antibakteriyel, antifungal ve antiviral ilaçların verilmesi yer almaktadır.[4,11,20,31-33]

## SONUÇ

Sonuç olarak; OM, KT veya RT gören kanserli çocuklarda ciddi zararlı sonuçları olan bir yan etkidir. OM'nin kesin insidansı standart doz KT'ler için bilinmemekle birlikte, baş-boyun RT veya miyeloablatif KT alan hastaların çoğunluğunda evre 3 veya 4 mukozit gelişmektedir. OM çocuklarda; ağrı, yutma güçlüğü, kilo kaybı, yorgunluk, enfeksiyon oranlarında artma, hastanede kalış sürelerinin uzaması ve hastaneye yatışların artmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu belirtilerin tümü çocuklarda yaşam kalitesinin azalmasına ve maliyetlerin artmasına neden olmaktadır. Özellikle OM'yi önleyecek veya şiddetli OM insidansı azaltabilecek tedaviler, OM'nin klinik ve ekonomik yükünü azaltmakta son derece önemli olacaktır.

## KAYNAKLAR


1. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. J Pediatr Oncol Nurs 2004;2(5):281-7.
2. Çavuşoğlu H. [Evidenced based nursing in the management of oral mucositis: review]. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27(3):398-406.
3. Cheng KK, Goggins WB, Lee VW, Thompson DR. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. Oral Oncol 2008;44(11):1019-25.
4. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
5. Popa E, Pauna M, Stratul SI, Ionita S. Cancer therapy-induced oral mucositis - A review of epidemiology, patophysiology, and treatment. Temporomandibular Joint 2008;58(1): 104-7.
6. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007;109(5):820-31.
7. Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. BMC Oral Health 2006;6(13):1-8.
8. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. Bone Marrow Transplant 2011;46(5):727-32.
9. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients under going chemotherapy. Oral Oncol 2011;47(3):153-62.
10. Kamsvåg-Magnusson T, Thorsell-Cederberg J, Svanberg A, von Essen L, Arvidson J, Mellgren K, et al. Parents and children's perceptions of distress related to oral mucositis during haematopoietic stem cell transplantation. Acta Paediatr 2014;103(6):630-6.
11. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. J Support Oncol 2007;5(9 Suppl 4):13-21.
12. van Vliet MJ, Tissing WJ, Rings EH, Koetse HA, Stellaard F, Kamps WA, et al. Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2009;53(7):1188-94.
13. Ip WY, Epstein JB, Lee V, Yuen HL, Li R, Thompson DR, et al. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. Hong Kong Med J 2014;20 Suppl 7:4-8.
14. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer 2003;98(7):1531-9.
15. Cheng KK. Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' perspectives and experiences. Support Care Cancer 2009;17(7):829-37.
16. Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. Oncol Nurs Forum 2002;29(7):1051-7.
17. Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G, et al. Oral implications of cancer chemotherapy. JIACD 2009;5(1):51-67.
18. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. J Support Oncol 2007;5(9 Suppl 4):3-11.
19. Zanolin D, Widmer C, Panfil EM. Patient experiences with oral mucositis caused by chemo-/radiotherapy: a critical qualitative literature review. Nursing Reports 2014;4(1):7-11.
20. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis 2006;12(3):229-41.
21. Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. J Dent Educ 2005;69(8):919-29.
22. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh AS, Keefe DM. Chemotherapy-induced mucositis: the role of gastrointestinal microflora and mucins in the luminal environment. J Support Oncol 2007;5(6):259-67.
23. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. Semin Oncol Nurs 2004; 20(1):16-21.
24. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncol 2009;45(12):1015-20.
25. Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. Semin Oncol 2004;31(3 Suppl 8):35-44.
26. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;(21 Suppl 5):v261-5.
27. Cheng KK. Oral mucositis and quality of life of Hong Kong Chinese patients with cancer therapy. Eur J Oncol Nurs 2007;11(1):36-42.
28. Güngörmüş Z, Erdem ÖB. [Oral mucositis and life quality in cancer patients]. ACU Sağlık Bil Derg 2014;5(1):24-30.
29. Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, MacPhail L, et al. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. J Pain Symptom Manage 2001;21(6):498-505.
30. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. Oral Oncol 2010;46(6):452-6.
31. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al; Burden of Illness Head and Neck Writing Committee. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. Cancer 2008;113(10):2704-13.
32. Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis: results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center. Cancer 2008;113(6):1446-52.
33. Elting LS, Shih YC. The economic burden of supportive care of cancer patients. Support Care Cancer 2004;12(4):219-26.