

# نقش دندانپزشک کودکان در تشخیص و درمان عوارض دهانی پیوند مغز استخوان

دکتر شیوا مرتضوی

استادیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان

**Title:** The Role of Pediatric Dentist in Children's Undergoing Bone Marrow Transplantation

**Author:** Mortazavi Sh. Assistant Professor

**Address:** Dept of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences

**Abstract:** Bone marrow transplant (BMT) has increasingly become a common treatment option for patients whom has their bone marrow affected directly or indirectly by any disease. Because of the level of immunosuppression achieved in BMT, any problems the pediatric patient presents in their oral cavity can become life-threatening and increase the length of hospital stay, the patients discomfort and the treatment cost. This paper discusses the important and unique role that pediatric dentistry has in the multi professional bone marrow transplantation team to help bring out a successful outcome through the prevention and treatment of the acute oral complications often seen in these patients.

**Key Words:** Bone Marrow Transplantation- Oral Complications- Oral Care

*Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences (Vol. 13, No:3- 4, 2001)*

## چکیده

پیوند مغز استخوان یک درمان مطرح برای بیماران مبتلا به بیماریهایی که مغز استخوان را به صورت مستقیم یا غیرمستقیم تحت تأثیر قرار داده‌اند، می‌باشد. به دلیل سرکوب ایمنی ایجادشده در این نوع درمان، هر نوع مشکلی که در دهان این بیماران به وجود آید، می‌تواند تهدیدکننده حیات آنها باشد؛ طول مدت بستری شدن در بیمارستان را افزایش دهد و باعث ناراحتی بیمار و بالارفتن هزینه‌ها شود. حفره دهان محل تجمع میکروارگانیسم‌هاست که با کاهش تعداد این عوامل از طریق مراقبت مطلوب در بیمار با ایمنی سرکوب‌شده، احتمال عفونتهای سیستمیک تهدیدکننده حیات با منشأ دهانی کاهش می‌یابد و موفقیت پیوند به حداکثر می‌رسد. دندانپزشک کودکان از طریق پیشگیری و درمان مشکلات حاد دهانی که اغلب در کودکان مبتلا به این بیماری مشاهده می‌شود، می‌تواند نقش مهم و منحصر به فردی در تیم پیوند مغز استخوان داشته باشد.

کلید واژه‌ها: پیوند مغز استخوان - عوارض دهانی - مراقبتهای دهانی

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۳، شماره ۳-۴، سال ۱۳۷۹)

## مقدمه

تحت تأثیر قرار می‌دهند و باعث اختلال در تولید سلول‌های

تعدادی از بیماریهای دوران کودکی، مغز استخوان را بنیادی (Stem Cell) می‌شوند که این سلول‌ها بخش

کاهش می‌یابد و بیمار به تزریق گلبول قرمز و پلاکت نیاز خواهد یافت.

پیوند مغز استخوان به صورت تزریق داخل وریدی ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر از مغز استخوان دهنده است. شواهد موفقیت در پیوند مغز استخوان به صورت افزایش تعداد گرانولوسیت‌ها به  $50\% / mm^3$  و افزایش گلبول‌های سفید در خون محیطی بین روزهای بیستم و سی‌ام (و حتی گاهی زودتر) است و با مشاهده سلول‌های دهنده در اسپیراسیون مغز استخوان قطعیت پیدا می‌کند. جدول شماره ۱ مراحل و مشکلات دهانی خاص هر مرحله را نمایش می‌دهد.

پیوند مغز استخوان حدود ۱۰ سال است که در ایران انجام می‌شود. از آنجایی که این درمان می‌تواند مشکلات دهانی متعددی را برای بیمار ایجاد کند لذا هدف از معاینه یک کودک در مرحله قبل و بعد از پیوند مغز استخوان تشخیص و محدود کردن مشکلات و پیشگیری از وقوع عوارضی است که ممکن است باعث عدم موفقیت پیوند شود. برای رسیدن به این هدف دندانپزشک کودکان باید به اصول پیشگیری و به حداقل رساندن خطر عفونت در بیماران و نیز با عوارض دهانی ناشی از پیوند مغز استخوان و داروهای تجویز شده و اشعه درمانی آشنا باشد.

وسعی از سیستم گردش خون و سیستم ایمنی را تولید می‌کند.

پیوند مغز استخوان یا به صورت اتولوگ است که سلول‌های بنیادی مورد استفاده در پیوند از خود بیمار تأمین می‌شود، یا به صورت آلوژن (Allogenic) است؛ یعنی از فرد دیگری گرفته می‌شود و یا این که از یک دوقلوی یکسان (گزنوژن Syngeneic یا Xenogeneic) دریافت می‌گردد.

روند پیوند مغز استخوان در ابتدا شامل بررسی دقیق تطابق بافتی بین بیمار و دهنده است که از جمله تست‌های انجام‌شده تست HLA و کشت مخلوط لنفوسیت می‌باشد (۱).

در شروع درمان ابتدا Mixed Lymphocyte Culture (MLC/MLR) و سپس شیمی‌درمانی و تابش اشعه به تمام بدن (Total Body Irradiation) آغاز می‌شود تا بیمار از سلول‌های بدخیم مغز استخوان نجات پیدا کند و آماده دریافت پیوند شوند. معمولاً این عمل ۵ تا ۱۰ روز قبل از پیوند مغز استخوان آغاز می‌شود.

پس از مرحله آماده‌سازی بیمار، تعداد گلبول‌های سفید، گرانولوسیت‌ها، گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها به سرعت

جدول شماره ۱- مراحل پیوند مغز استخوان و مشکلات دهانی مرتبط با هر مرحله

مرحله اول: قبل از پیوند	مرحله دوم: طی پیوند (Intra Therapy)	مرحله سوم: پس از پیوند (Post Therapy)	مرحله چهارم:
آموزش بیمار و خانواده او محدود کردن یا تثبیت کردن بیماری (Eliminate/ Stabilize Disease)	(روز: صفر) آماده‌سازی (Conditioning) سرکوب ایمنی (Immunosuppression) آغاز بهبودی (Continued Recovery) عوارض: التهاب مخاط، عفونت، خونریزی، بیماری پیوند علیه میزبان (حاد) a. GVHD+	(روز: +۳) سرکوب ایمنی تداوم بهبودی عوارض: التهاب مخاط، عفونت، خونریزی، بیماری پیوند علیه میزبان (حاد/ مزمن) GVHD+ $a/c$	(روز: +۱۰۰) سرکوب ایمنی تا رسیدن به بهبودی کامل عوارض: بیماری پیوند علیه میزبان، خشکی دهان، عوارض تأخیری

این مقاله شامل دو بخش است:

بخش اول: اهمیت معاینات دقیق دهانی-دندانی قبل از

پیوند و در طی دوره پیوند

بخش دوم: عوارض دهانی و پیشنهاداتی برای نحوه درمان آن و نقش دندانپزشک کودکان در تیم پیوند مغز استخوان

### بخش اول:

اهمیت معاینات دقیق دهانی-دندانی قبل از پیوند و در طی دوره پیوند

دندانپزشک کودکان باید مواردی از قبیل بیماری زمینه‌ای، زمان تشخیص، درمانهایی که بیمار جهت بهبودی بیماری زمینه‌ای دریافت کرده است (شیمی‌درمانی، رادیوتراپی دوز داروها و...) و عوارض آنها، جراحی، بستری‌شدن، درمانهای اورژانس، عفونت‌های جدی قبلی (دهانی و سیستمیک) وضعیت فعلی خون، آلرژی‌های دارویی و بررسی سیستم‌ها (قلب، ریه، کلیه‌ها و...) را مورد توجه قرار دهد.

جزئیاتی که در مورد پیوند باید بررسی شود عبارتند از: نوع پیوند، دهنده، رژیم آماده‌سازی بیمار، پروفیلاکسی از بیماری پیوند علیه میزبان GVHD<sup>۱</sup>

دو شاخصی که باید قبل از هرگونه درمان دندانپزشکی مورد توجه قرار گیرد، تعداد و عملکرد پلاکت‌ها (اختلالات تشکیل لخته) و شمارش مطلق نوتروفیل‌ها<sup>۲</sup> می‌باشد؛ همچنین بررسی اختلالات تشکیل لخته و عملکرد پلاکت‌ها نیز از اهمیت خاصی برخوردار است.

تاریخچه دندانپزشکی بیمار نیز از جمله مواردی است که باید به دقت مورد بررسی قرار گیرد؛ همچنین لازم است

<sup>۲</sup> Graft Versus Host Disease

<sup>۴</sup> Absolute Neutrophil Count: ANC

عادات غذایی بیمار مورد بررسی قرار گیرد؛ زیرا در اغلب موارد این بیماران مایعات سرشار از کربوهیدرات دریافت می‌کنند که می‌تواند آنها را مستعد به پوسیدگی کند.

کلیشه‌های توصیه‌شده جهت بررسی این بیماران، رادیوگرافی Full Mouth داخل دهانی و پانورامیک است. رادیوگرافی Full Mouth جهت ارزیابی پوسیدگی، بیماری پرپودنتال و ترمیم‌های غلط مفید است و رادیوگرافی پانورامیک کمکی با ارزش برای دسترسی به اختلالات تکاملی دندانی در اثر داروهای شیمی‌درمانی استفاده شده قبلی و یا رادیوتراپی و نیز راهی برای تشخیص آنومالی‌های آتی می‌باشد. بهترین راه جهت ارزیابی کامل در این بیماران، استفاده از این دو نوع رادیوگرافی به صورت توأم است (۲).

قبل از انجام پیوند باید بهداشت دهانی و بازسازی دندانها تا جایی که ممکن است، کامل شود؛ زیرا بیمار تا یک‌سال بعد از پیوند قادر به تحمل هیچ‌گونه درمان دندانپزشکی نخواهد بود؛ بنابراین به دلیل این که ممکن است درمانهای دندانپزشکی نیاز به زمان داشته باشد، بهتر است مشاوره دندانپزشکی در مراحل اولیه فهرست بررسی (Work Up) بیمار قرار گیرد.

هرگونه عفونت فعال و یا منبع احتمالی عفونت باید محدود شود. به دلیل وجود تعداد کم گرانولوسیت‌ها، تورم و تجمع آگزودا به صورت قابل توجه وجود ندارد؛ که این امر می‌تواند بعضی از علائم کلاسیک عفونت را مخفی کند و باعث شود که از نظر کلینیکی غیرقابل تشخیص شوند. ناخوشی عمومی بیمار، وجود تب با منشأ نامشخص، التهاب و درد در حفره دهان باید دندانپزشک را مشکوک به پروسه عفونت در حال تشکیل کند. برقراری تب در یک کودک با ایمنی سرکوب‌شده، نیاز به بررسی دقیق و تجویز داروهای ضد میکروبی مناسب دارد.

از مسواک نرم معمولی به همراه خمیردندان حاوی فلوراید غیرساینده استفاده شود.

دهان‌شویه‌ها نقش مهمی را در روند بهداشت دهانی این بیماران ایفا می‌کنند؛ زیرا این عوامل بافت‌های دهانی را تمیز و مرطوب نگه می‌دارند و باعث برداشته شدن دبری می‌شوند. محلول نرمال سالین یا بیکربنات سدیم به دلیل تحریک کم بافت و ارزان بودن مناسب است.

هیدروژن پراکساید برای این بیماران نباید تجویز شود؛ زیرا استعداد ابتلا به عفونت ثانویه را افزایش می‌دهد؛ باعث خشکی مخاط دهان می‌شود و ترمیم در بافت تازه تشکیل‌شده را به تأخیر می‌اندازد.

آموزش بیمار و مراقبین کودک در مورد اهمیت مراقبت از دهان جهت کاهش ناراحتی و افزایش شانس پیوند موفقیت‌آمیز از اهمیت زیادی برخوردار است؛ مواردی که باید آموزش داده شوند شامل عوارض دهانی در طی دوره پیوند و زمان کوتاهی پس از پیوند می‌باشد.

#### بخش دوم:

عوارض دهانی و پیشنهاداتی برای نحوه درمان آن و نقش دندانپزشک کودکان در تیم پیوند مغز استخوان کودکانی که پیوند مغز استخوان را دریافت می‌کنند، به دامنه وسیعی از عوارض دهانی مبتلا می‌شوند. شیوع این عوارض در بین این کودکان بسیار بالاست (۷،۶).

ضایعاتی که در مخاط دهان قبل از پیوند ایجاد می‌شود، به‌طور عمده در نتیجه رادیوتراپی و شیمی‌درمانی و فعال شدن مجدد ویروس HSV است. در این مرحله انواع ضایعات مخاطی یافت می‌شود. اگر سد مخاطی در اثر تحریکات شیمیایی و فیزیکی و تروما از بین برود، وجود نوتروپنی شدید باعث ابتلا فرد به عفونت ثانویه توسط عوامل باکتریال و قارچ می‌شود که این امر می‌تواند عامل عفونت

داشتن یک رادیوگرافی پری‌آپیکال مناسب برای تعیین آسبه دهانی در این موقعیت می‌تواند بسیار مفید باشد.

جرمگیری و پروفیلاکسی باید انجام شود و پوسیدگی‌ها ترمیم شوند. پالپوتومی و پالپکتومی دندانهای شیری با پیش‌آگهی ضعیف توصیه نمی‌شود؛ زیرا شکست در این روش‌ها می‌تواند منجر به عفونت شود. در این گونه موارد کشیدن دندان درمانی مناسب است. ریشه‌های باقیمانده دندانهای غیرقابل ترمیم باید کشیده شوند (۴،۳). درمانهای جراحی مثل خارج کردن مولر سوم، تا جایی که امکان دارد باید با حداقل تروما باشد و لبه‌های استخوانی تیز باید برداشته شود. بستن مطلوب زخم باید مورد توجه قرار گیرد و در صورت امکان شیمی‌درمانی و اشعه‌درمانی ۴-۷ روز به تأخیر بیافتد تا بافت ترمیم یابد. دندانهای مبتلا به بیماری پریدونتال و دندانهای نیمه نهفته باید مورد توجه قرار گیرند. نقاط تیز شکستگیهای مینایی که نیاز به ترمیم ندارند، باید صاف شود. دندانهای شیری لق باید به صورت طبیعی بیفتند؛ البته در صورتی که خطر ایجاد خونریزی و یا عفونت نداشته باشند (۴).

وسایل ارتدنسی ثابت و فضا نگهدارهای ثابت قبل از این که مرحله آماده‌سازی پیوند آغاز شود، باید برداشته شوند؛ زیرا این وسایل می‌توانند باعث تجمع خرده‌های غذا و تضعیف بهداشت دهان شوند و به صورت یک محرک مکانیکی عمل کنند و منجر به ایجاد زخمهای باز و درد و افزایش خطر عفونت‌های ثانویه گردند. وسایل متحرک تا زمانی که بیمار بتواند آن را تحمل کند و در صورتی که مراقبت‌های بهداشتی دهان مطلوب باشد، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۵).

#### بهداشت دهان

پیشنهاد می‌شود که در مرحله آماده‌سازی دو بار در روز

سیستمیک شود.

خونریزی دهان و عفونت ثانویه از عوارض التهاب مخاط است.

کودک‌دانی که Methotrexate را به عنوان دارویی برای پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان دریافت کرده‌اند، بیشتر از کودکانی که فقط سیکلوسپورین دریافت کرده‌اند، دچار زخمهای دهانی می‌شوند و از آنجا که ضایعات مخاطی در بیشتر موارد در اطراف مدخل غدد بزاقی پاروتید و تحت فکی دیده می‌شود، مشخص است که متوترکسات از طریق بزاق باعث بروز عوارض در بخشهای خاصی از دهان می‌شود (۷۶)؛ همچنین سیکلوسپورین در تعدادی از بیماران باعث افزایش حجم لثه شده است که حتی بیش از  $\frac{1}{3}$  طول تاج را می‌پوشاند (۱۳).

داروهایی مثل Vinblastine و Vineristine که در رژیم آماده‌سازی بیمار استفاده می‌شوند، می‌توانند باعث ایجاد نوروپاتی محیطی شوند و عوارضی مثل حس درد در فک و دندان درد بویژه در ناحیه مولرهای فک پایین را به وجود آورند. در اینجا یک معاینه دندانپزشکی لازم است تا از عدم وجود عفونتهای ادنتوزنیک اطمینان حاصل شود؛ در صورت قطعی شدن وجود مسمومیت عصبی<sup>۴</sup> درمانهای علامتی باید انجام شود و علائم چند روز پس از قطع دارو از بین می‌رود (۱).

#### کنترل درد در التهاب مخاط (Mucositis):

روش برخورد به طور مستقیم یک درمان سمپتوپاتیک، پیشگیری از عفونت و تروما و در نظر گرفتن تدابیری که کیفیت حیات بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد، می‌باشد. معمولاً کودکان در سنین پایین تحت پوشش ضددردهای نارتوتیک داخل وریدی قرار می‌گیرند.

در طی اولین روز پس از تابش اشعه، سفید شدن مخاط دهان در اثر اختلال در فعالیت میتوزی و باقی‌ماندن طولانی‌مدت سلول‌های سطحی اپی‌تلیالی و کراتینیزاسیون غیر طبیعی سلول‌ها رخ می‌دهد. پس از تفلس توده‌های سلولی کراتینیزه و جایگزینی ناکافی اپی‌تلیوم زیرین مخاط دهان نازک و قرمز می‌شود.

داروهای شیمی‌درمانی فقط سلول‌های بدخیم را مورد تهاجم قرار نمی‌دهند؛ بلکه می‌توانند بافت‌هایی که Turn Over سلولی سریع دارند (مثل مخاط دهان) را تحت تأثیر قرار دهند و از جایگزینی لایه‌های زیرین به جای لایه‌های سطحی قدیمی‌تر ممانعت کنند. این پدیده منجر به التهاب واریتم منتشر مخاط دهان می‌شود (Mucositis). تأثیرات اولیه داروهای شیمی‌درمانی بیشتر بر روی سطوح مخاطی غیرکراتینیزه است که می‌تواند حتی به مخاط کراتینیزه گسترش یابد (۸). وجود عوامل میکروبی نیز می‌تواند با شدت التهاب مخاط مرتبط باشد؛ زیرا دیده شده با بهبود کیفیت بهداشت دهان، شدت و طول دوره التهاب مخاط کاهش یافته است (۹) و در مواردی در اثر بهداشت ضعیف دهان وقوع گرانولوم پیوژنیک نیز گزارش شده است (۱۰). شدت التهاب مخاط وابسته به مقدار و دوز داروهای سرکوب‌کننده ایمنی تجویز شده دارد (۹).

شاخصهایی جهت بررسی شدت و میزان تأثیر درمانهای انجام شده برای مشکلات دهانی معرفی شده‌اند که عبارتند از: OMI و OMRS<sup>۲</sup> (۱۱). شیوع کمتر خونریزی در حفره دهان در کودکان نسبت به بزرگسالان می‌تواند با شیوع کمتر بیماری پرپودنتال در کودکان مرتبط باشد (۱۲). مرگ در اثر فقر غذایی، افزایش ناراحتی، تکلم مشکل،

<sup>۲</sup> Oral Mucosa Rating Scale: OMRS

Oral Mucositis Index: OMI

<sup>۱</sup> Neurotoxicity

(Oil Based) مثل وازلین باعث آتروفی اپی‌تلیوم و خطر عفونت می‌شود؛ بنابراین باید در استفاده از آن احتیاط کرد. استفاده از لیزر هلیوم - نئون نیز باعث کاهش شدت التهاب مخاط می‌شود (۱۷).

### بهداشت دهان

در مقایسه‌ای که بین کودکان درمان‌شده با پیوند مغز استخوان و یک گروه شاهد انجام شده است، افزایش قابل توجهی در میزان تجمع پلاک باکتریال روی دندانهای شیری و دائمی و التهاب لثه ۷ روز پس از پیوند مشاهده شده که این مشکل پس از گذشت ۴ ماه به حالت قبل از پیوند بازگشته است. بیشترین میزان تجمع پلاک و التهاب لثه در طی دریافت دوزهای بالای داروهای سرکوب‌کننده ایمنی بوده است (۱۸)؛ بنابراین استفاده از مسواک در تمام مراحل بستری‌شدن در بیمارستان باید ادامه پیدا کند. در بسیاری موارد تیم پیوند مغز استخوان بر این باورند که استفاده از مسواک باعث افزایش خطر باکتری و خونریزی می‌شود؛ بنابراین توصیه می‌کنند که مسواک‌زدن بویژه در دوره نوتروپنی متوقف شود؛ ولی به نظر می‌رسد مشکلات ایجادشده بیشتر زمانی رخ می‌دهد که بیمار با ایمنی سرکوب شده فاقد عادات مناسب بهداشت دهان باشد.

در دوره التهاب مخاط (Mucositis) مسواک‌های با انتهای مدور می‌توانند مفید باشند؛ استفاده از مسواک‌های اسفنجی (Toothettes) به دلیل این که قدرت تمیزکنندگی کمی دارند، با وجودی که در زمان وقفه شدید در عملکرد مغز استخوان توصیه شده است (۱۹،۴)، باید به‌عنوان آخرین راه انتخاب شوند. در فاصله زمانی کوتاه پس از پیوند و در زمان وقفه شدید ایمنی، خمیر دندان در صورتی که برای بیمار غیرقابل تحمل باشد، می‌تواند حذف شود.

استفاده از نخ دندان در مورد بیمارانی که قبلاً از

برای بچه‌هایی که قادر به دنبال کردن درمانهای تجویز شده هستند، ضد دردهای تحت کنترل بیمار<sup>۵</sup> که امکان استفاده خود فرد از داروهای تسکین‌دهنده را می‌دهد، تجویز می‌شود. لیدوکائین هیدروکلراید و اسکوز<sup>۶</sup> ۲٪ و Dyclonine Hydrochloride (0.5 or 10%) از جمله بی‌حس‌کننده‌هایی هستند که در مورد مصرف آنها بیشترین توصیه شده است (۱۴). بیمار باید حداقل به مدت سه دقیقه دارو را در دهان بچرخاند.

لازم به ذکر است به دلیل کوتاه‌بودن مدت زمان تسکین درد، این پدیده می‌تواند باعث استفاده مکرر از دارو و خطر بالارفتن سطح خونی دارو و متعاقب آن دپرسیون CNS و عوارض قلبی-عروقی شود. در صورت وجود زخمهای باز سرعت جذب مخاطی داروی بی‌حس‌کننده افزایش می‌یابد (۱۵)؛ بنابراین باید به بیمار توصیه شود که از این دارو با دقت استفاده کند (بیش از هر نیم‌ساعت یک بار مصرف نشود).

عوامل پوشاننده<sup>۷</sup> (Kaolin-Pectin و هیدروکسید منیزیوم، Hydroxypropylcellulose, Sucralfate) می‌توانند از مخاط محافظت کنند و میزان تحریک را کم نمایند ولی بعضی از آنها باعث خشکی دهان و کندشدن جذب دهانی داروهای موضعی دیگر می‌شوند. مصرف روزانه ۲۵ صدم میلی‌گرم از کرم موضعی Tretinoin ۰.۱٪ از شروع آماده‌سازی بیمار تا مدتی پس از پیوند می‌تواند باعث کاهش شدت، مدت التهاب و میزان نیاز به داروهای مسکن شود (۱۶). لپها باید همیشه مرطوب نگهداشته شوند تا از خونریزی و ایجاد یک کانون عفونت ممانعت شود. استفاده طولانی مدت از محصولات با منشأ نفتی

<sup>۵</sup> Patient Controlled Analgesia (PCA)

<sup>۶</sup> Viscous Lido Caine Hydrochloride

<sup>۷</sup> Coating Agents

زمانی که تعداد پلاکت‌ها به کمتر از  $20000/mm^3$  برسد، خونریزی خودبه‌خود از لثه‌ها شروع می‌شود. این مسأله باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد؛ زیرا می‌تواند علامتی از وجود خونریزیهای کشنده در CNS، دستگاه تنفسی و دستگاه گوارشی باشد.

#### عفونت:

وجود عفونتهای قبلی، جایگزینی پاتوژن‌های جدید، فعال‌شدن مجدد میکروارگانیسم‌های مخفی، استفاده مداوم از آنتی‌بیوتیک‌ها، گزروستومی، تخریب بافتهای مخاطی دهان، سرکوب فعالیت مغز استخوان و سرکوب ایمنی طولانی‌مدت عواملی هستند که بافتهای دهان را مستعد ابتلا به عفونتهای فرصت طلب می‌کنند. رژیم دارویی جهت پیشگیری از عفونتهای دهانی در زمان آماده‌سازی بیمار تأثیر قابل توجهی بر روی فلور میکروبی دهان دارد (۲۵). یک کاهش تدریجی در سطح ایمونوگلوبولین در بزاق به عنوان یک عامل اصلی برای مقابله با عفونتهای دهانی پس از رژیم آماده‌سازی بیمار آغاز می‌شود و سپس افزایش تیترا ایمونوگلوبولین در حدود ۴ روز پس از پیوند شروع می‌شود؛ این افزایش ادامه می‌یابد تا پس از ۲-۳ هفته به حالت ثابت خود برسد و پس از ۳ هفته مجدداً کاهش می‌یابد که این مشکل در دوره‌هایی از زمان تکرار می‌شود. یک افزایش مجدد ۲ ماه پس از پیوند رخ می‌دهد که مدتی طولانی ادامه دارد؛ این افزایش و سپس کاهش به دلیل ترشح Ig توسط سلول‌های B و پلاسما سل‌های فرد دهنده است. زمانی که ترشح این سلول‌ها کم می‌شود، فرد مجدداً وارد مرحله کم‌شدن سطح ایمنی می‌شود (۲۶). معاینات مکرر دهان در طی مدتی که بیمار بستری است، امکان تشخیص و مداخله سریع را فراهم می‌کند. کاندیدا آلیکانس شایعترین عفونت دهانی در بیماران

آن استفاده نکرده‌اند، (به‌طور صحیح آموزش ندیده‌اند) و کسانی که درجاتی از التهاب را دارند، نباید مورد تأکید قرار گیرد.

استفاده از یخ به همراه دهان‌شویه، درد را تسکین می‌دهد.

قطره‌های فلوراید را می‌توان به آبی که برای شستن دهان استفاده می‌شود، اضافه کرد (در مناطقی که آب آشامیدنی فلوراید کم دارد).

استفاده از کلرهگزیدین به عنوان یک عامل ضد میکروبی قوی و مناسب به صورت پروفیلاکتیک جهت کاهش عوارض دهانی پیوند مغز استخوان می‌تواند مفید باشد (۲۰) و حتی این دهان‌شویه در رژیم دارویی بسیاری از مراکز پیوند مغز استخوان وجود دارد (۲۱)؛ اما استفاده از آن به همراه دهان‌شویه‌های دیگر برای حذف و تخفیف عوارض دهانی کاملاً تأیید شده نیست (۲۲)؛ به علاوه وجود غلظت بالای الکل (۱۱/۶٪) در کلرهگزیدین می‌تواند باعث سوختگی بافتها، افزایش خشکی و تأخیر التیام (ترمیم) بافت شود.

بهداشتکاران دهان و دندان می‌توانند نقش مهمی در تشخیص و ثبت مشکلات دهانی و آموزش بیماران برای انجام مراقبتهای دندانپزشکی داشته باشند (۲۳، ۲۴).

#### خونریزی از دهان (Oral Bleeding)

تظاهرات دهانی ترمبوسیتوپنی در بیماران تحت پیوند شامل کبودی، پتشی، پورپورا و نشست خون از سطوح مخاطی و در حضور عوامل تحریک‌کننده موضعی (مثل پلاک، جرم، بندهای ارتدنیسی وسائل و غیره) است. زخمها، عفونتها و بعضی داروها مثل پنی‌سیلین، آمفوتریسین B، میکونازول، اسپرین و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، می‌توانند خونریزی را پیچیده‌تر کند.

در این بیماران است. وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد این ویروس در بزاق بیماران به دلیل ترشح توسط Bcell و پلاسماسل‌های دهنده (۲۹) و یا تجویز ایمونوگلوبولین‌های فشرده است (۳۰)، این نوع عفونت تظاهر کلینیکی مشخصی ندارد؛ بنابراین تشخیص کلینیکی آن مشکل است (۳۱).

با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکسیک، بازسازی دندانی و پرپودنتالی قبل از پیوند مغز استخوان و بهداشت دهان مطلوب، امکان بروز عفونت‌های باکتریال کاهش می‌یابد؛ با این حال پروفیلاکسی توسط آنتی‌بیوتیک خطر ابتلا به عفونت‌های استرپتوکوکی را افزایش می‌دهد و مشخص شده وجود التهاب زخمی در دهان و التهاب لته شایع‌ترین و مهم‌ترین ریسک فاکتور (۳۲) برای باکتری می‌شود (۳۳).

### گزرورستومیا و اختلالات چشایی

رژیم درمانی آماده‌سازی بیمار جهت پیوند مغز استخوان می‌تواند باعث القای درجاتی از اختلال در عملکرد غدد بزاقی شود که بعد از آن نیز این مشکل در اثر استفاده از اکسیژن، داروهای با خواص آنتی‌کولینرژیک و بیماری پیوند علیه میزبان و تنفس‌های دهانی تشدید می‌شود.

البته خشکی دهان در بیماران پیوند مغز استخوان گذرا است و ممکن است چند هفته تا چندین ماه به طول بینجامد. در مواردی که رادیوتراپی مستقیماً در مسیر غدد بزاقی باشد، خشکی دهان طولانی‌تر می‌شود و این اعتقاد وجود دارد که TBI (Total Body Irradiation) عامل اصلی کاهش بزاق به دلیل آسیب غیرقابل بازگشت و دائمی به غدد بزاقی در این بیماران است (۳۴)؛ البته گزارش شده

پیوند مغز استخوان است (۱). نمای کلینیکی آن متغیر است ولی بیشتر به صورت نواحی برجسته، سفیدرنگ که هر نقطه‌ای از دهان را می‌تواند گرفتار کند، می‌باشد. این پلاک‌های سفید معمولاً بعد از کنده شدن، یک زمینه سائیده خونریزی‌دهنده از خود باقی می‌گذارند. در این ارتباط ممکن است بیمار با محلول نیستاتین و یا کلوتریمازول درمان شود که هر دو محتوی مقدار زیادی ساکاروز هستند. آمفوترسین B تنها برای درمان قطعی عفونت‌های سیستمیک و مهاجم به کار می‌رود ولی کتوکونازول، میکونازول و فلوکونازول (با وجود این که مواردی از کاندیدای مقاوم در برابر آن گزارش شده است (۲۷)، اما گزارش‌هایی از تأثیر زیاد آن در پیشگیری از عفونت‌های کاندیدایی و تحمل بیشتر بیمار وجود دارد) برای درمان کاندیدای دهانی کاربرد دارد (۲۸).

آسپرژیلوس دومین قارچ جدا شده از محیط دهان این بیماران است (۲).

ویروس هرپس سیمپلکس شایع‌ترین ویروس پاتوژن در بیماران با ایمنی سرکوب‌شده است. بیماری که تست HSV آنها مثبت است، معمولاً تا ۲۸ روز بعد از عمل پیوند، تحت پوشش دوز پایین Acyclovir هستند تا از فعال شدن مجدد هرپس دهانی که می‌تواند تقریباً همیشه تنها عامل حملات بحرانه‌های هرپسی در پیوند مغز استخوان باشد، پیشگیری شود.

درگیری بافت‌های اطراف دهان مثل لبها و بینی به تشخیص HSV از Mucositis کمک کند.

عفونت‌های هرپسی به کندی بهبود می‌یابند و زمانی که تعداد گرانولوسیت‌ها افزایش پیدا کند، بهبودی آنها تسریع می‌شود. استفاده نارکوتیک‌های سیستمیک توصیه می‌شود؛ زیرا درد حاصل از عفونت‌های ویروسی می‌تواند بسیار شدید باشد. عفونت سیتومگالو ویروس نیز یکی از عفونت‌های شایع



است که تنها بالغین و نوجوانان پس از TBI مبتلا به گزروستومیا می‌شوند و کودکان (در سنین قبل از بلوغ) زمانی که در معرض دوز مشابه قرار می‌گیرند، به عوارض مشابه بزرگسالان مبتلا نمی‌شوند (۳۵).

بزاق این بیماران، ویسکوز و غلیظ می‌شود و قدرت بافرینگ آن کاهش می‌یابد (۳۶)، جویدن، بلع، تکلم و اشتها ممکن است دچار اختلال شود؛ مخاط دهان به راحتی آسیب می‌پذیرد و تجمع میکروارگانسیم‌ها تسهیل می‌شود؛ همچنین بزاق به دلیل دارا بودن ترکیبات Plasminogen Activator Inhibitory نقش مهمی در سیستم فیبرینولیتیک دارد (۳۷)؛ در این خصوص می‌توان جویدن آدامسهای بدون شکر و آب‌نبات را به منظور افزایش جریان بزاق توصیه نمود.

داشتن بهداشت مطلوب دهانی (بوژه استفاده مکرر از دهان‌شویه‌ها) بسیار ضروری است؛ تجویز نوشیدنیهای بدون شکر، هشدار در مورد رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات و ساکاروز خطر آسیب به دندانها را کاهش می‌دهد. در ارتباط با افزایش خطر پوسیدگی دندان در این افراد با توجه به این که از زمان شروع پیوند تا چند ماه پس از پیوند میزان ترشح بزاق و قدرت بافرینگ بزاق کاهش می‌یابد و مقدار IgG و sIgA بزاق نیز کم می‌شود، در چند ماه اول پس از پیوند، محیط دهان بسیار مستعد پوسیدگی و ابتلا به بیماریهای دهانی است (۳۸)؛ نتایج تحقیقی که بر روی کودکان مبتلا به لوسمی انجام شد، نشان داد که شیوع پوسیدگی در این کودکان بیش از گروه کنترل بود و در کودکانی که تحت رادیوتراپی قرار گرفتند، پوسیدگی بیشتر از گروهی بود که فقط تحت شیمی درمانی قرار گرفته بودند. مقدار پوسیدگی جدید در سال ۲/۷٪ بود که این مقدار دو برابر گروه کنترل بود. عملکردی دندانهای دائمی قدامی بیش از افراد گروه کنترل و در کودکان که BMT شده بودند، پوسیدگی بیش

از بقیه گروهها بود (۳۹).

تفاوت قابل توجهی بین سطح استرپتوکوک موتان و لاکتوباسیل بین افرادی که مدت طولانی پس از پیوند مورد بررسی قرار گرفته‌اند و افراد کنترل قبل از پیوند، وجود نداشته است؛ نرمال شدن فلور میکروبی پس از قطع آنتی‌بیوتیک و بازگشت عملکرد طبیعی غدد بزاقی به عنوان عامل احتمالی این مسأله در نظر گرفته شده است (۴۰)؛ این امر شاید توجه‌کننده این مطلب باشد که شیوع پوسیدگی در کودکانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته‌اند با افراد گروه کنترل پس از گذشت ۴ سال تفاوتی نداشته است (۴۱)؛ ولی در افراد مبتلا به سرطانهای سر و گردن و گزروستومیای ناشی از رادیوتراپی، فلور میکروبی دهان به سمت میکروفلورای بسیار پوسیدگی‌زا تغییر می‌یابد (۴۲).

خشکی دهان ممکن است باعث اختلالاتی در حس چشایی شود؛ این حالت معمولاً بعد از پیوند ظاهر می‌شود و می‌تواند تا ۶۰ روز ادامه پیدا کند. مشاوره با یک متخصص تغذیه می‌تواند مفید باشد.

### بیماری پیوند علیه میزبان

بیماری پیوند علیه میزبان<sup>۱</sup> (GVHD) فرآیندی است که در آن لنفوسیت‌های T بافت پیوندزده شده، آنتی‌ژن‌های بافت میزبان را به عنوان آنتی‌ژن‌های بیگانه شناسایی و بافتهای مختلف را دچار آسیبهای متعدد می‌کنند.

این بیماری می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. ظاهر شدن علائم این بیماری در ۱۰۰ روز اول بعد از پیوند، نشانگر نوع حاد بیماری و بعد از این زمان، نشانگر نوع مزمن بیماری محسوب می‌شود (۳۱). نوع حاد بیماری، پوست، کبد، دهان و دستگاه گوارش را درگیر می‌سازد. پوست و دهان از جمله

بافتهایی هستند که در بیشتر موارد درگیر می‌شوند.

شدت بیماری براساس شدت درگیری بافتها به چهار دسته تقسیم شده است (۴۳). تشخیص تغییرات بافتهای مخاطی دهان در اثر GVHD مشکل می‌باشد؛ زیرا مسمومیت با رژیم آماده‌سازی، داروهای تجویز شده پس از پیوند (مثل Methotrexate یا عفونتهای ثانویه) می‌توانند همین تغییرات را ایجاد کنند. تشخیص GVHD نوع حاد در دهان وابسته به وجود علائم سیستمیک بیماری و زد بقیه عوامل ایجادکننده ضایعات دهانی می‌باشد.

بسیاری از علائم و نشانه‌های پوستی و کبدی در GVHD غیراختصاصی هستند و می‌توانند با اختلالات دیگر مشابه باشند؛ بنابراین تشخیص GVHD باید براساس معاینه دقیق تمام بافتهایی که احتمال درگیری دارند، باشد. علائم دهانی بخصوص علائم لیکینوئید و بررسی بافتی غدد بزاقی لبی و مخاط باکال از نظر تشخیصی بسیار کمک‌کننده و در مواردی تنها علائم تأییدکننده بیماری هستند (۴۲). انجام تدابیر پروفیلاکتیک GVHD سیستمیک و درمان موفقیت‌آمیز آن به طور مستقیم تحت تأثیر پیشگیری و درمان فرم دهانی بیماری است. رویش دندان به دلیل آزاد شدن اینترلوکین ۱ و نیز تروماتیزه کردن لثه می‌تواند به عنوان عاملی برای شروع GVHD مطرح باشد (۴۴).

### عوارض تأخیری پیوند مغز استخوان:

در بیماری که مدتی طولانی از پیوند مغز استخوان در آنها گذشته است، عوارض تأخیری در دهان و تمام بدن با گذشت زمان، علائم خود را ظاهر می‌سازد. تمهیداتی که برای درمان بیماری زمینه‌ای به کار رفته و رژیم آماده‌سازی بیمار برای پیوند، می‌تواند در طول زمان تأثیراتی از خود به جای بگذارد؛ این عوارض شامل اختلال در عملکرد دستگاه

عصبی- اندوکراین، مشکلات چشمی، اختلال عملکرد دستگاه عصبی مرکزی، بدخیمی‌های ثانویه و آنومالی‌های تکاملی دندان می‌باشد (۴۵).

آنومالی‌های دهانی دندان تأخیری بستگی به رژیم شیمی‌درمانی و رادیوتراپی و سن کودک در زمان تجویز این درمانها دارد. کودکانی که تحت درمان با اشعه به تمام بدن (TBI) قرار می‌گیرند، مشکلات شدیدتر دهانی نسبت به کودکانی که تنها شیمی‌درمانی می‌شوند، دارند؛ در این خصوص ریشه دندانها بیش از تاج تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۴۶)؛ همچنین تابش اشعه باعث تغییرات کمی و کیفی در مینا و عاج می‌شود؛ در صورتی که شیمی‌درمانی تنها باعث تغییرات کیفی در مینا و عاج می‌شود (۴۷). آنومالی‌های تکاملی دندان در کودکانی که سنشان در زمان پیوند کمتر از ۵ سال است، بیشتر می‌باشد. شایعترین مشکلات گزارش شده، عدم تشکیل دندان، میکرودنشیا، مرفولوژی غیرطبیعی تاج و ریشه، بسته‌شدن زودرس آپکس و هیپوکلسیفاسیون است (۴۸). در بین عوامل مختلف ذکر شده، عامل اصلی در ایجاد نواقص مینایی و ریشه، سن کودک در زمان درمان است (۴۹). رشد سر و صورت به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ به این صورت که ارتفاع استخوان آئول (به دلیل اختلالات تکاملی دندان) کاهش می‌یابد؛ همچنین اختلال در عملکرد غده هیپوفیز می‌تواند در تکامل مجموعه کرایئوفاشیال تأثیر بگذارد و باعث وقفه در رشد مندیبل و نیز عدم هماهنگی بین فکین شود (۵۰). استفاده از هورمون رشد می‌تواند باعث تحریک رشد در کندیل مندیبل در کودکانی که کندیل در اثر تابش اشعه دچار وقفه رشدی شده، شود (۵۱).

### بحث و نتیجه‌گیری

بیمارانی که تحت درمان پیوند مغز استخوان قرار

درمانی و پیوند مغز استخوان ایجاد می‌شود، پیشگیری کرد یا آنها را کاهش داد. بررسیهای دندانپزشکی قبل از شروع پیوند می‌تواند احتمال خطر عفونت یا تروما دارند را کاهش دهد یا از بین ببرد.

می‌گیرند، معمولاً به عوارض دهانی مبتلا می‌شوند؛ این عوارض عبارتند از: خشکی دهان، التهاب مخاط، پوسیدگی، عفونت، هیپرپلازی لثه و بیماری پیوند علیه بیمار و عوارض تأخیری پیوند در کودکان. می‌توان با بهداشت مناسب و مراقبتهای دندانپزشکی از بروز عوارض دهانی که متعاقب شیمی

### منابع:

- 1- Marcic A, da Fonseca. Pediatric bone marrow transplantation, oral complications and recommendations for care. *Pediatr Dent* 1998; 20 (7): 386-93.
- 2- Bishay N, Petrikowski CG, Maxymiw WG, Lee L; Wood RE. Optimum dental radiography in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87(3):375-79.
- 3- Sonis S, Fazio RC, Fangl. Principles and Practice of Oral Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 426-54.
- 4- Mc Donald RE, Avery DR. Dentistry for the Child and Adolescent. 7<sup>th</sup> ed. Indiana: Mosby; 2000: 621-25.
- 5- Yeager KA, Webster J, Crain M, Kasow J, McGuire DB. Implementation of an oral care standard for leukemia and transplantation patients--Cancer-Nurs. 2000 Feb; 23(1): 40-7; quiz 47-8.
- 6- Dahllof G, Heimdahl A, Modeer T, Twetman S, Bolme PV. Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 268-77.
- 7- Meim dahl A, Mattsson T, Dahllof G, Lonquist B, Ringden O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1989; 68: 711-16.
- 8- Rhodus NL, Little JW. Dental management of the bone marrow transplant patient. *Compendium* 1992; (11):1040,1042.
- 9- Fischer D, Knobf M, Durivage H. The Cancer Chemotherapy Hand Book. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1997: 475-532.
- 10- Lee L, Miller PA, Maxymiw WG, Messner HA, Rotstein LE. Intra oral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 78(5): 607-10.
- 11- Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992; 15;69(10):2469-77.
- 12- Chin EA. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. *ASDC J Dent Child* 1998; 65(6): 468-73.
- 13- Peattelli A, Petrelli I, Fanci P. Regression following reduction of the daily drug dosage in cyclosporin A-induced gingival overgrowth in bone marrow transplant recipients. *Acta Stomatol Belg* 1993; 90(3): 171-76.
- 14- Maxymiw WG, Wood RE. The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br Dent J* 1989; 167: 229-34.
- 15- Elad S, Cohen G, Zylber Katz E, Findler M, Galili D, Garfunkel AA, Or R. Systemic absorption of lidocaine after topical application for the treatment of oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *J Oral Pathol Med* 1999; 28(4):170-72.
- 16- Cohen G, Elad S, Or R, Galili D, Garfunkel AA. The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients: a preliminary study. *Oral Dis* 1997; 3(4): 243-46.
- 17- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, Franquin JC, Clive J, Tutschka P. Helium neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow translation patients. *Cancer* 1995;15;

76(12): 2550-56.

18- Lucas VS, Roberts GJ, Beighton D. Oral health of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(8) :801-88.

19- Curtis JW, Caughman GB, Augusta G. An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft- versus- host disease. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 78: 267-72.

20- Epstein JB, Sherlock CH, Wolber RA. Hairyleukoplakia after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 75(6): 690-95.

21- Solomon CS, Shaikh AB, Arendorf TM. An efficacious oral health care protocol for immunocompromised patients. *Spec Care Dent* 1995; 15(6): 228-33.

22- Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73(6): 682-89.

23- Barnard K, Smallridge J. Recognizing and caring for the medically compromised child: 2. Haematological disorders. *Dent Update* 1998; 25(9): 402-10.

24- Lunn R. Oral management of the cancer patient. part 11: Chemotherapy. *Probe*.1998; 32(2): 58-65,68.

25- Galili D, Tagger N, Sela MN, Garfunkel AA. Surveillance of oral cultures for enterobacteriaceas during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral* 1995; 31 B(1):58-62

26- Chaushu S, Chaushu G, Garfunkel AA, Slavin S, Or R, Yefenof E. Salivary immunoglobulines in recipients of bone marrow grafts. I. A longitudinal follow- up. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(6): 871-76.

27- Epstein JB, Ransier A, Lunn R, Chin E, JacobsonJJ, Le-N, Reece D. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(3): 291-96.

28- Qurik PC, Osborne PJWalsh-LJ. Australian dental research fund trebitsch scholarship. Efficacy of antifungal prophylaxis in bone marrow transplantation .*Aust Dent J* 1995; 40(4): 267-70.

29- Chaushu S, Chaushu G, Gafunkel A, Slavin S, Or-R Yefenof. Salivary immunoglobulines in recipients of bone marrow grafts. II. Transient secretion of donor- derived salivary IgA following transplantation of T cell depleted bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (6): 925-28.

30- Chaushu G, Chaushu OS, Slavin, Or -R, Garfunkel AA, Yefenof E. Salivary immunoglobins in recipients of bone marrow grafts .III. A longitudinal follow-up of CMV specific antibodies. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(2): 237-41.

31- Berkowitz RJ, Strandjord S, Jony P. Stomatologic complications of bone marrow transplantation in a pediatric population. *Pediatr Dent* 1987; 9: 105-10.

32- Lucas VS, Beighton D, Roberts GJ, Challacombe SJ. Changes in the oral streptococcal flora of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect* 1997; 35(2):135-41.

33- Ruescher TJ, Sodeifi AS, Crivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha- hemolytic streptococcal infection in patients undergoin autologous bone marrow. *Cancer* 1998; 1;82 (11) :2275-81.

34- Chashu G, Itzkovitz Chaushu S, Yefenof E, Slavin S, Or R, Garfunkel AA. A longitudinal follow up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(2): 164-69.

35- Jones LR, Toth BB, Marris JK, Mouston. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73: 670-76.

36- Dens F, Boogaers M, Boute P, Declercq D, Demuyneck H, Vinckier F, Belgium B. Carries-relate salivary microorganisms and salivary flow rate in bone marrow recipients. *Oral Suge Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 81 (1): 38-43.

37- Garfunkel AA, Tager N, Chausu S, Chausu G, Haze C, Galili D. Oral complications in bone marrow transplantation patients: recent advances. *Isr J Med Sci* 1994; 30(1): 120-24.

- 38- Dens F, Boogaerts M, Boute P, Declerck D, Demuyneck H, Vinckier F. Quantitative determination of immunological components of salivary gland secretion in transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(3): 421-23.
- 39- Pajari U, Ollia P, Lanning M. Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is relating to the therapy used. *ASDC J Dent Child* 1995; 62(5): 349-52.
- 40- Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston D. Effect of radiation- induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 1975; 54: 740-50.
- 41- Dahllof G, Bagesund M, Ringden O. Impact of conditioning regimens on salivary function. Caries- associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation in a 4 - years longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(6): 479-83.
- 42- Matlson T, Sondqvist G, Heimdahl A, Dahllof G, Jungman PL. A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft- versus- host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1992; 37 (7): 539-47.
- 43- Fonseca MA, Schubert M, Lioid M. Oral aspects and management of sever graft- versus- host disease in a young patient with  $\beta$ - thalassemia: Case report. *J Pediatr Dent* 1998; 20(1): 57-61.
- 44- Shapra J, Aker M, Nagler A, Or R, Kapelushnik J. Teething and acute graft vs. host disease: a clinical observation. *J Clin Pediatr Dent* 1996; 20(2):159-60.
- 45- Sanders JE. Long -term effects of bone marrow transplantation. Sanders -JE.
- 46- Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long -term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod* 1997; 19(2):151-59.
- 47- Dahllof G, Rozell B, Forsberg CM, Borgstrom B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Sug Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(1): 56-60.
- 48- Nasman M, Bjork O, Soderhall S, Ringden O, Dahllof G.-Disturbances in the oral cavity in pediatric long -term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatr Dent* 1994; 16(3):217-23.
- 49- Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, Galimberti S, Arrigo C, Biagi E, Pignanelli M, Nicolini B, Rovelli. A Long term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(10): 865-69
- 50- Bradley G, Matthew K, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1985; 60: 1493-97.
- 51- Fleming P. Dental management of the pediatric oncology patient. *Curr Opin Dent* 1991; 1(5):577-82.