



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της
στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς:
Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. ”**

ΑΝΔΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΧΡΥΣΗ-ΣΤΕΦΑΝΙΑ

A.M.: 20190447

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Περδικάρης Παντελεήμων (επιβλέπων), Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής
Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Γιαπιτζάκης Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Κουτελέκος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Νοσηλευτικής, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΑΘΗΝΑ, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2024

© [2024] Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)
[Χρυσή-Στεφανία Ανδριακοπούλου, Ιατρός]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και της φοιτήτριας, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και τα άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο: “Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση” για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό. Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος. Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω, επίσης, αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου. Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Θ/Η ΔΗΛΩΝΟΥΣΑ

Υπογραφή: Χρυσή-Στεφανία Ανδριακοπούλου

Αριθμός Μητρώου: 20190447

Στον αγαπημένο μου σύντροφο και τους γονείς μου, για την συνεχή ενθάρρυνση και την στήριξη που μου προσφέρουν. Η παρουσία σας μου δίνει δύναμη στην προσπάθειά μου να επιτύχω τους στόχους μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Περδικάρη Παντελεήμονα, για την αδιάκοπη καθοδήγηση και συνεχή υποστήριξή του κατά τη διάρκεια εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Οι συμβουλές, ο χρόνος και η προσοχή που μου παρείχε διαδραμάτισαν ζωτικό ρόλο στην επίτευξη της ολοκλήρωσης αυτής της προσπάθειας και στη συνολική εκπαίδευσή μου. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστώ την τριμελή επιτροπή, κ. Περδικάρη Παντελεήμονα, κ. Γιαπιτζάκη Χρήστο και κ. Κουτελέκο Ιωάννη για την καθοδήγηση και την προσφορά τους στη συγγραφή του άρθρου που αποτέλεσε μέρος της διπλωματικής μου εργασίας και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *In Vivo* με τίτλο «*Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Pediatric Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*».

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η στοματική βλεννογονίτιδα είναι μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας του καρκίνου. Η συχνότητα εμφάνισης της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να φτάσει έως και 91.5% και έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των τρεχόντων παρεμβάσεων για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και Scopus από τον Ιανουάριο του 2000 έως το Μάρτιο του 2023. Τριάντα-τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης ανασύρθηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση και πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του Laser χαμηλής ισχύος (LLLT) ή τον παράγοντα μέλι συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Αποτελέσματα: Η μετα-ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανέδειξε πως η τοπική εφαρμογή μελιού στο στοματικό βλεννογόνο ήταν αποτελεσματική για τη μείωση της μέσης διάρκειας νοσηλείας σε παιδιά με σοβαρή μορφή στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq III (MD=-4.33, $p=0.002$). Ωστόσο, το LLLT δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq II (RR=0.99, $p=0.99$). Ομοίως, η θεραπευτική εφαρμογή του LLLT δεν είχε σημαντικό όφελος για χαμηλότερο κίνδυνο στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq II (RR=0.48, $p=0.58$).

Συμπέρασμα: Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν διάφορες παρεμβάσεις και παράγοντες για την αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Το μέλι φαίνεται να είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας για τη θεραπεία της σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, περαιτέρω υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται για την ενίσχυση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης.

Λέξεις κλειδιά: στοματική βλεννογονίτιδα, καρκίνος, παιδιά, μετα-ανάλυση.

ABSTRACT

Background/Aim: Oral mucositis (OM) is a common and serious side effect of cancer treatment. The incidence of chemotherapy-induced OM in pediatric patients can reach up to 91.5% and has a major impact on patients' quality of life. The aim of the study was to assess the efficacy of current interventions and agents for the management of OM in children undergoing chemo/radiotherapy or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Materials and Methods: A systematic search of randomized controlled trials (RCTs) was conducted in the MEDLINE and Scopus databases from January 2000 until March 2023. Thirty-four randomized studies meeting the inclusion criteria were identified and five RCTs investigating the efficacy of Low Level Laser Therapy (LLLT) intervention or the agent honey were included in the meta-analysis.

Results: The meta-analysis of two RCTs indicated that topical application of honey on oral mucosa was effective in shortening the mean duration of hospital stay in children with severe OM (MD=-4.33, p=0.002). However, LLLT was not found to be effective for the prevention or treatment of OM grade \geq II (RR=0.99, p=0.99). Moreover, the therapeutic application of LLLT did not show significant benefit for lower risk of OM grade \geq II (RR=0.48, p=0.58).

Conclusion: Various interventions and agents were examined in the present study for the management of OM. Honey could be a promising candidate for the treatment of OM in pediatric patients. Further high-quality RCTs are required to enhance our findings.

Key Words: oral mucositis, cancer, children, meta-analysis.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	15
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	19
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	20
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	20
1.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ	20
1.4 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	21
1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	24
1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	24
1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	24
1.8 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	25
1.9 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	27
1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ	27
1.10.1 Στοματική υγιεινή	27
1.10.2 Τακτική οδοντιατρική εκτίμηση	28
1.10.3 Αντισηπτικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα	28
1.10.4 Αυξητικοί παράγοντες	29
1.10.5 Μέλι και παράγωγα	29
1.10.6 Κρυοθεραπεία	30
1.10.7 Χαμηλής ισχύος Laser	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	35
3.1 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ	35
3.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΩΝ	35
3.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ/ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	36
3.4 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	38
3.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ/ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ...	38
3.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	41
4.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	41
4.2 LASER ΧΑΜΗΛΗΣ ΙΣΧΥΟΣ (LLLT)	41
4.3 ΜΕΛΙ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ	49
4.4 ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	53
4.5 ΆΛΛΟΙ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ/ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	73

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

ΑΚΘ	Ακτινοθεραπεία
ΜΑΑΚ	Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων
ΜΑΚΠ	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος
ΜΔΣ	Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο
ΜΚ	Μη Καθορισμένο
ΜΜΟ	Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών
ΟΛΛ	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
ΟΜΛ	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
ΟΜΛΛ	Οξεία Μη-λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
ΧΜΘ	Χημειοθεραπεία
ΧΜΛ	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Ξενόγλωσσοι όροι

AP1	Activator protein-1
ATP	Adenosine triphosphate
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2
CcO	Cytochrome C Oxidase
CI	Confidence Interval
COX-1	Cyclooxygenase-1

COX-2	Cyclooxygenase-2
DNA	Deoxyribonucleic acid
FGFs	Fibroblast Growth Factors
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation
I²	Heterogeneity
IL-13	Interleukin 13
IL-1β	Interleukin 1β
IL-6	Interleukin 6
JNK	c-Jun N-terminal kinase
KGF-1	Keratinocyte Growth Factor-1
LLLТ	Low level laser therapy
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MASCC/ISOO	Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology
MD	Mean Difference
MMP1	Matrix Metalloproteinase 1
MMP3	Matrix Metalloproteinase 3
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NF-κB	Nuclear factor kappa B

Nm	Nanometers
NO	Nitric oxide
Nrf2	Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2
P13K/AKT	Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B
p53	Tumor protein p53
PDT	Photodynamic Treatment
PGE₂	Prostaglandin E2
pH	Potential of hydrogen
Ppm	Parts per million
RCTs	Randomized controlled trials
RE	Random Effect
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Risk Ratio
TGF-β2	Transforming growth factor-beta 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α
TPN	Total Parental Nutrition
WHO	World Health Organization
H2O2	Hydrogen peroxide
OM	Oral Mucositis

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Κλίμακα Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας.	26
Πίνακας 2 Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας.	26
Πίνακας 3 Λέξεις-κλειδιά για τη συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	35
Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “LLLT”.....	43
Πίνακας 5 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “Μέλι”.....	50
Πίνακας 6 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “Αυξητικοί παράγοντες”.....	55
Πίνακας 7 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “Άλλοι ετερογενείς παράγοντες”.....	60

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε
παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1 Διάγραμμα Ροής σύμφωνα με το PRISMA 2020.....	37
Σχήμα 2 Περίληψη κινδύνου μεροληψίας για τις μελέτες της κατηγορίας “LLLT”	47
Σχήμα 3 Διάγραμμα δάσους για την αποτελεσματικότητα του LLLT την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού ≥II.	48
Σχήμα 4 Διάγραμμα δάσους για την αποτελεσματικότητα του LLLT για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού ≥II.	49
Σχήμα 5 Περίληψη κινδύνου μεροληψίας για τις μελέτες της κατηγορίας “Μέλι”	52
Σχήμα 6 Διάγραμμα δάσους για την αποτελεσματικότητα του μελιού στη μέση διάρκεια νοσηλείας λόγω σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας (βαθμός ≥III).....	53

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τις εξελίξεις στη φροντίδα των παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών, ο καρκίνος της παιδικής και εφηβικής ηλικίας (1-19 ετών) αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου στις ΗΠΑ μετά τα τροχαία ατυχήματα και τον τραυματισμό από πυροβόλο όπλο, ενώ για τις ηλικίες 5-9 ετών αποτελεί την 1^η αιτία θανάτου (Cunningham et al., 2018). Συγκεκριμένα, αναφέρονται παγκοσμίως 263.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου ανά έτος σε παιδιά και νέους ενήλικες ηλικίας μικρότερης των 20 ετών, με τα 2/3 των οποίων να αφορούν παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών (Pritchard-Jones et al., 2013).

Υπολογίζεται πως κάθε μέρα περίπου 250 παιδιά παγκοσμίως χάνουν τη ζωή τους από καρκίνο. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η 5ετής επιβίωση των παιδιών με καρκίνο φτάνει το 80%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στις αναπτυσσόμενες και υπανάπτυκτες χώρες είναι πολύ χαμηλότερο. Ωστόσο, περίπου το 90% του παιδιατρικού πληθυσμού ζει σε αναπτυσσόμενες και κυρίως σε υπανάπτυκτες χώρες όπου καταγράφεται το 94% όλων των θανάτων από καρκίνο στις ηλικίες 0-14 ετών. Στις χώρες αυτές η διάγνωση του καρκίνου συχνά καθυστερεί ενώ η πρόσβαση των παιδιατρικών ασθενών στη θεραπεία και τη φροντίδα είναι δυσχερής (Pritchard-Jones et al., 2013).

Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία αποτελούν τις κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις εναντίον του καρκίνου στις οποίες οφείλεται η σημαντική πρόοδος στην επιβίωση των ασθενών. Ωστόσο, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτές τις θεραπείες αντιμετωπίζουν αρκετές επιπλοκές που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να γίνουν απειλητικές για τη ζωή τους. Μερικές από τις πρώιμες επιπλοκές που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοβολία κεφαλής και τραχήλου είναι οι εξής (Brook, 2021):

- *Γενικές*: αδυναμία, κόπωση.
- *Δέρμα*: μετακτινική δερματίτιδα, αλωπεκία.
- *Νευρικό σύστημα*: κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, απώλεια ακοής, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, σπασμοί.
- *Αναπνευστικό σύστημα*: νέκρωση χόνδρινου τμήματος λάρυγγα.
- *Γαστρεντερικό σύστημα*: ναυτία, έμετοι, ξηροστομία, δυσφαγία, δυσγευσία, στοματική βλεννογονίτιδα, ιστική νέκρωση στοματικής κοιλότητας.

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Στοματική βλεννογονίτιδα ή στοματίτιδα ορίζεται η φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και εκδηλώνεται κλινικά με διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας. Πρόκειται για μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί με κατάλληλη αγωγή μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή του ασθενή (Kostler et al., 2001; Miller et al., 2012).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Η βλεννογονίτιδα μπορεί να προσβάλλει τη στοματική κοιλότητα και τον γαστρεντερικό σωλήνα και παρατηρείται περίπου στο 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και περίπου στο 60%-85% των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Pulito et al., 2020). Έως και το 90% των ασθενών που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοβολία για την αντιμετώπιση του καρκίνου της κεφαλής και τραχήλου θα εμφανίσουν βλεννογονίτιδα και από εκείνους το 19% θα χρήζει νοσηλείας και συνεπώς θα καθυστερήσει η χορήγηση της αντινεοπλασματικής αγωγής (Pulito et al., 2020). Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η επίπτωση της στοματικής βλεννογονίτιδας στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι υψηλότερη σε σχέση με τους ενήλικες και μπορεί να φτάσει έως και 80%-91.5%, ανάλογα την υποκείμενη πρωτοπαθή νόσο και το θεραπευτικό σχήμα που εφαρμόζεται (Cheng, 2004; Docimo et al., 2022).

1.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ

Βασική προϋπόθεση για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στοματικής βλεννογονίτιδας είναι η γνώση της ιστολογίας του στοματικού βλεννογόνου. Ο στοματικός βλεννογόνος είναι μια μεμβράνη που επενδύει και οριοθετεί τη στοματική κοιλότητα. Εκτείνεται από το περίγραμμα των χειλέων έως τις γλωσσοφαρυγγικές πτυχές και καλύπτει τα χείλη, τη γλώσσα, το έδαφος του στόματος, τα ούλα, τις παρειές και την υπερώα (Groeger et al., 2019). Στις βασικές λειτουργίες του περιλαμβάνονται η προστασία των υποκείμενων ιστών από διάφορα ερεθίσματα, η έκκριση του σιελού και οι αισθητηριακές λειτουργίες (γεύση, αίσθηση της θερμοκρασίας, άγγος) (Brizuela et al., 2023).

Ο στοματικός βλεννογόνος αποτελείται από τρία στρώματα, ένα στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο (στοματικό επιθήλιο), ένα υποκείμενο συνδετικό ιστό (χόριο), και κάτω από

αυτόν ένα πυκνό ακανόνιστο συνδετικό ιστό (υποβλεννογόνιος), ο οποίος απουσιάζει σε ορισμένες περιοχές, όπου το χόριο συνδέεται άμεσα με το οστό ή το μυ (Groeger et al., 2019). Το στοματικό επιθήλιο είναι πολύστιβο πλακώδες και στα σημεία όπου ο στοματικός βλεννογόνος είναι κερατινοποιημένος (μασητικός βλεννογόνος) σχηματίζει τέσσερις στιβάδες (κατά σειρά από έσω προς τα έξω): τη βασική στιβάδα που είναι υπεύθυνη για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ακανθωτή στιβάδα, την κοκκώδη στιβάδα και την κεράτινη στιβάδα που μειώνει τη διαπερατότητα της επιφάνειας του επιθηλίου καθιστώντας το ανθεκτικό στην επίδραση διαφόρων παραγόντων. Στα σημεία όπου το επιθήλιο είναι μη κερατινοποιημένο (έδαφος του στόματος, κάτω επιφάνεια της γλώσσας, παρειές, μαλακή υπερώα) πάνω από τη βασική στιβάδα, υπάρχει επιπλέον η ενδιάμεση και η επιφανειακή στιβάδα (Groeger et al., 2019). Επίσης, στο στοματικό επιθήλιο απαντώνται τα μελανοκύτταρα στη βασική στιβάδα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μελανίνης, τα κύτταρα του Langerhans στην ακανθωτή στιβάδα που είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα κύτταρα του Merkel στη βασική μεμβράνη που είναι υπεύθυνα για τη διαβίβαση νευρικών ερεθισμάτων (Feller et al., 2014; Kingsmill et al., 2005; Wang et al., 2017).

Το χόριο αποτελείται από τη θηλώδη και τη δικτυωτή μοίρα και περιλαμβάνει νεύρα, αιμοφόρα αγγεία, μακροφάγα, μαστοκύτταρα, ινοβλάστες και ίνες μέσα σε μια άμορφη ουσία από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες. Οι ινοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση του ινών συνδετικού ιστού και της άμορφης ουσίας και έχουν καθοριστικό ρόλο στην επούλωση των ελκών καθώς συμβάλλουν στην αύξηση της έκκρισης της γλυκοζαμινογλυκάνης. Τα μακροφάγα συμμετέχουν στη φαγοκυττάρωση και διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών κατά την επούλωση των ελκών, ενώ τα μαστοκύτταρα περιέχουν πολυάριθμα κοκκία τα οποία εκκρίνουν διάφορες ουσίες όπως είναι ηπαρίνη και η ισταμίνη. Οι δύο βασικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στο χόριο είναι το κολλαγόνο (ίνες κολλαγόνου τύπου I και III) και η ελαστίνη (Brizuela et al., 2023).

Ο υποβλεννογόνιος είναι ένα στρώμα ελαστικού συνδετικού ιστού που περιέχει αιμοφόρα αγγεία και νεύρα και μπορεί να περιέχει λιπώδη ιστό, δευτερεύοντες σιελογόνους αδένες, λεμφικό ιστό και μυς (Brizuela et al., 2023).

1.4 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Η στοματική βλεννογονίτιδα είναι μια κλινική οντότητα της οποίας οι πλήρεις παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί. Η νόσος μπορεί να αναγνωριστεί σε 5 διαδοχικά

βιολογικά στάδια τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω (Pulito et al., 2020; Sonis, 2007; Sonis et al., 2004):

1) Φάση έναρξης στοματικής βλεννογονίτιδας:

Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία μπορούν να προκαλέσουν άμεση βλάβη στο DNA των κυττάρων της βασικής στιβάδας του επιθηλίου και του υποβλεννογόνιου, αλλά και να πυροδοτήσουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS). Η ενεργοποίηση των ROS διεγείρει διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες (NF-κB, p53, κ.α.) και προκαλεί μια αλληλουχία συμβάντων που έχουν ως αποτέλεσμα τη βλάβη των κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου, των αιμοφόρων αγγείων και των πέριξ ιστών (Sonis, 2007; Sonis et al., 2004). Επίσης, τα ROS διεγείρουν τα μακροφάγα και πυροδοτούν έναν καταρράκτη κρίσιμων βιολογικών μονοπατιών ώστε να πραγματοποιηθεί η δεύτερη φάση της στοματικής βλεννογονίτιδας (Sonis, 2007).

2) Φάση ενεργοποίησης και παραγωγής αγγειοφόρων μηνυμάτων:

Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι ROS σχετίζονται με πολλά μονοπάτια, όπως είναι η ενεργοποίηση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων. Συγκεκριμένα, ο πυρηνικός παράγοντας κB (NF-κB) μπορεί να ενεργοποιήσει γονίδια που σχετίζονται με την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-1β, IL-6) στο στοματικό βλεννογόνο. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη του συνδετικού ιστού και του ενδοθηλίου και τη μειωμένη οξυγόνωση του επιθηλίου με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο (Pulito et al., 2020; Sonis, 2007). Επίσης, ο NF-κB ρυθμίζοντας το γονίδιο BCL2 μπορεί να επιταχύνει την απόπτωση, ενώ η ενεργοποίηση της οδού κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) οδηγεί στην αγγειογένεση (Sonis, 2007; Sonis et al., 2004). Άλλα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην εγκατάσταση της βλεννογονίτιδας μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης περιλαμβάνουν το μεταβολισμό του αζώτου, τη σηματοδότηση των υποδοχέων Toll-like, B-κυττάρων, P13K/AKT, MAPK, καθώς και την ενεργοποίηση των ενζύμων σφιγγομυελινάσης και της κεραμιδικής συνθετάσης (Sonis, 2007).

3) Φάση ενίσχυσης σήματος:

Το αποτέλεσμα της ανοδικής ρύθμισης των γονιδίων είναι η συσσώρευση βιολογικά ενεργών πρωτεϊνών που στοχεύουν τον υποβλεννογόνο χιτώνα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF- α) είναι ενεργοποιητής του NF- κ B και επάγει τη σηματοδότηση της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) που οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης αμινοτελικού άκρου του c-Jun (JNK). Η JNK ακολούθως, ρυθμίζει τη μεταγραφική δραστηριότητα της ενεργοποιητικής πρωτεΐνης-1 (AP1). Αυτό το μονοπάτι καταλήγει στην ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και στον κυτταρικό θάνατο. Επίσης, ο TNF- α ενεργοποιεί τη σφιγγομυελινάση επάγοντας την υδρόλυση της σφιγγομυελίνης σε κεραμίδιο (Sonis, 2007). Η οδός κεραμιδίου επάγει την απόπτωση των κυτάρων της βασικής στιβάδας και του υποβλεννογόνιου (Sonis et al., 2004). Επιπλέον, ο TNF- α και η IL-1 β ρυθμίζουν την έκκριση της διάμεσης κολλαγενάσης MMP1 που προκαλεί καταστροφή της θεμέλιας ουσίας και την έκκριση της στρωμολυσίνης MMP3 η οποία διασπά την επιθηλιακή μεμβράνη (Pulito et al., 2020).

4) Εξέλκωση του στοματικού βλεννογόνου:

Η διαταραχή της ακεραιότητας του βλεννογόνου επιτρέπει σε προϊόντα του κυτταρικού τοιχώματος βακτηρίων να διεισδύσουν στον υποβλεννογόνο και να ενεργοποιήσουν τα ιστικά μακροφάγα ώστε να απελευθερώσουν επιπλέον προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (Sonis, 2007). Η διαδικασία αυτή πιθανώς να προάγει την έκφραση των προ-αποπτωτικών γονιδίων και να ενισχύει τον τραυματισμό των ιστών (Pulito et al., 2020). Οι ελκωτικές βλάβες καλύπτονται με μια ψευδομεμβράνη από νεκρά κύτταρα και ινική, δημιουργώντας ευνοϊκές συνθήκες για τα βακτήρια ώστε να διεισδύσουν στα αγγεία του υποβλεννογόνιου χιτώνα, με αποτέλεσμα την πρόκληση βακτηριαμίας (Sonis, 2007).

5) Επούλωση βλαβών του στοματικού βλεννογόνου:

Σήματα από την εξωκυτάρια θεμέλια ουσία καθορίζουν το ρυθμό μετανάστευσης των επιθηλιακών κυττάρων, το ρυθμό πολλαπλασιασμού και τη διαφοροποίηση του ιστού που επουλώνεται. Η πορεία της επούλωσης των ιστών πρέπει να ρυθμίζεται σε κάποιο βαθμό ανάλογα με τον τύπο θεραπείας του καρκίνου (ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία), τους επιλεγμένους θεραπευτικούς παράγοντες, τη δόση και το χρόνο της θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η βλεννογονίτιδα είναι ένα οξύ φαινόμενο που δεν επιλύεται μόλις

ολοκληρωθεί η θεραπεία του καρκίνου. Η στοματίτιδα γίνεται αντιληπτή τις πρώτες 4-5 ημέρες μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η επούλωση γίνεται αυτόματα περίπου 2-3 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της αντινεοπλασματικής θεραπείας (Sonis, 2007).

1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Η φλεγμονή συνήθως υποχωρεί χωρίς την παραμονή ουλής εκτός από τις περιπτώσεις επιμόλυνσης των βλαβών. Ωστόσο, σημαντικές επιπλοκές μπορεί να προκληθούν στο στοματικό βλεννογόνο όπως είναι η επιθηλιακή υπερπλασία, η δυσπλασία και η εκφύλιση του αδενικού και του συνδετικού ιστού (Kostler et al., 2001). Επιπλέον, η στοματική βλεννογονίτιδα μπορεί να επιπλακεί από δευτεροπαθείς μικροβιακές, ιογενείς (Herpes simplex virus) ή μυκητιασικές (Candida species) λοιμώξεις και ιδιαίτερα σε κατάσταση ουδετεροπενίας, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν αυξημένο και απειλητικό για τη ζωή τους κίνδυνο σήψης (Kostler et al., 2001; Miller et al., 2012).

1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Ο κίνδυνος εμφάνισης της στοματικής βλεννογονίτιδας αυξάνεται με τον αριθμό των κύκλων χημειοθεραπείας, καθώς, επίσης, και με την παρουσία επεισοδίων στοματίτιδας στο παρελθόν (Kostler et al., 2001). Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σχετίζεται με πρόωμη εμφάνιση, παράταση της διάρκειας και εκδήλωση των πιο σοβαρών βαθμών της στοματικής βλεννογονίτιδας (Pistevou-Gompaki Kyriaki, 2012). Είναι γνωστό πως οι πιο έντονες τοξικές επιδράσεις στη στοματική κοιλότητα προκαλούνται από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που επιδρούν στη σύνθεση του DNA όπως είναι η 5-φθοριοουρακίλη, η μεθοτρεξάτη και η κυταραβίνη (Kostler et al., 2001).

1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Η στοματική βλεννογονίτιδα που προκαλείται από χημειοθεραπεία στα παιδιά μπορεί να επιμένει για περίπου τρεις εβδομάδες και αρχικά, εκδηλώνεται κλινικά με ερυθρότητα, οίδημα, αίσθημα καύσους στη στοματική κοιλότητα και αυξημένη ευαισθησία στα ζεστά φαγητά (Damascena et al., 2018; Kostler et al., 2001). Οι ερυθρηματώδεις βλάβες οι οποίες εμφανίζονται συνήθως μια εβδομάδα μετά την έναρξη της αγωγής μπορεί να εξελιχθούν σε επώδυνα έλκη Ανδριακοπούλου Χρυσή-Στεφανία, Ιατρός

που προκαλούν έντονο πόνο και δυσχεραίνουν τη σίτιση του ασθενή (Kostler et al., 2001). Η στοματική βλεννογονίτιδα που οφείλεται στη χημειοθεραπεία είναι συνήθως λιγότερο σοβαρή και η διάρκεια της είναι συνήθως 3-12 ημέρες, ενώ η στοματίτιδα που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία μπορεί να διαρκέσει έως και 3-12 εβδομάδες (Pistevou-Gompraki Kyriaki, 2012).

Οι περιοχές της στοματικής κοιλότητας που προσβάλλονται συχνότερα είναι η μαλακή υπερώα, τα χείλη, οι παρειές, η κάτω επιφάνεια της γλώσσας και το έδαφος της στοματικής κοιλότητας. Οι περιοχές αυτές δεν καλύπτονται από κερατινοποιημένο επιθήλιο και συνεπώς είναι πιο επιρρεπείς σε τραυματισμούς (Kostler et al., 2001; Volpato et al., 2007). Έχει παρατηρηθεί πως οι βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο έχουν την τάση να επανεμφανίζονται στην ίδια ανατομική περιοχή σε κάθε υποτροπή της στοματικής βλεννογονίτιδας. Η σοβαρότερη μορφή της στοματικής βλεννογονίτιδας εκδηλώνεται με έλκη που καλύπτονται με ινώδεις ψευδομεμβράνες και αποικίζονται δευτερογενώς από Gram αρνητικά βακτήρια και μύκητες (Kostler et al., 2001). Επιπλέον, οι ελκωτικές βλάβες ειδικά μετά από μικροτραυματισμό μπορούν να προκαλέσουν ποικίλου βαθμού αιμορραγία (Volpato et al., 2007).

1.8 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Πρόκειται για μια εξελισσόμενη κατάσταση που η διάγνωση της είναι κυρίως κλινική. Συχνότερα, χρησιμοποιούνται δυο κλίμακες αξιολόγησης για την εκτίμηση της σοβαρότητας της, του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI-CTC) οι οποίες αξιολογούν τη βλάβη που έχει υποστεί ο στοματικός βλεννογόνας, καθώς και την ικανότητα σίτισης του ασθενή. Οι δυο κλίμακες παρουσιάζονται παρακάτω στους πίνακες 1 και 2 (Miller et al., 2012). Αυτές οι δύο κλίμακες θεωρούνται παρόμοιες καθώς αξιολογούν πανομοιότυπα τη βλάβη του στοματικού βλεννογόνου και την ικανότητα του ασθενούς να τρώει. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί πως με τη χορήγηση αναλγητικών μπορεί να υποεκτιμηθεί η βαρύτητα της νόσου.

Πίνακας 1 Κλίμακα Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας.

Κλίμακα Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)	
Στάδιο 0	Απουσία στοματικής βλεννογονίτιδας
Στάδιο 1	Ερυθρότητα, πόνος
Στάδιο 2	Στοματικά έλκη, ο ασθενής δύναται να φάει στερεές τροφές
Στάδιο 3	Στοματικά έλκη, ο ασθενής σιτίζεται με υδρική διαίτα
Στάδιο 4	Αδυναμία σίτισης του ασθενή

Πίνακας 2 Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας.

Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI-CTC)	
Στάδιο 1	Ασυμπτωματική ή ήπια συμπτώματα
Στάδιο 2	Μέτριος πόνος που δεν επηρεάζει τη σίτιση, προσαρμογή διαίτας
Στάδιο 3	Σοβαρός πόνος που επηρεάζει τη σίτιση
Στάδιο 4	Επικίνδυνες για τη ζωή επιπτώσεις, επιτακτική η άμεση παρέμβαση
Στάδιο 5	Θάνατος του ασθενή

Για την αξιολόγηση του πόνου που προκαλεί η στοματική βλεννογονίτιδα ένα ειδικό ερωτηματολόγιο έχει δημιουργηθεί. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης το οποίο εστιάζει στην προσωπική εμπειρία του παιδιού για τον πόνο που αισθάνεται κατά τα επεισόδια της νόσου. Η εμπειρία του θεωρείται πολύ σημαντική ώστε να αξιολογηθεί σωστά η βαρύτητα της στοματίτιδας και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα και με τον πιο κατάλληλο τρόπο. Σε βρέφη και παιδιά μικρότερης ηλικίας ή βαριά νοσούντα παιδιά που δεν είναι σε θέση να

πραγματοποιήσουν αυτοαξιολόγηση, το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από τους γονείς (Tomlinson et al., 2009).

1.9 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Η στοματική βλεννογονίτιδα εκδηλώνεται με έντονο πόνο, δυσφαγία, οδυνοφαγία και έχει ως συνέπεια, την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς με σοβαρή βλεννογονίτιδα δεν δύνανται να σιτιστούν από το στόμα και παρουσιάζουν απώλεια βάρους. Η σίτιση τους επιτυγχάνεται με ολική παρεντερική διατροφή (TPN) ή μέσω γαστροστομίας (Lalla et al., 2014b). Η δυσχέρεια σίτισης, κατάποσης και ομιλίας είναι τα πιο συχνά συμπτώματα που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή ψυχολογική επιβάρυνση (Cheng et al., 2012). Επιπλέον, η ελκωτική μορφή της μπορεί να επιπλακεί από διάφορες λοιμώξεις, όπως λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα ή από στελέχη του μύκητα *Candida* (Lalla et al., 2014b). Στους ασθενείς με ουδετεροπενία, η στοματίτιδα αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για σηψαιμία, καθώς η λύση της συνέχειας του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας μπορεί να αποτελέσει «πύλη εισόδου» παθογόνων μικροοργανισμών προς τη συστηματική κυκλοφορία (Sonis et al., 2004). Επίσης, η στοματική βλεννογονίτιδα αυξάνει το κόστος που σχετίζεται με τη διαχείριση του πόνου, τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής, την αντιμετώπιση δευτεροπαθών λοιμώξεων και τις νοσηλείες. Έχει αναφερθεί πως η αύξηση κατά ένα βαθμό της σοβαρότητας της στοματίτιδας σχετίζεται με παράταση της διάρκειας νοσηλείας κατά 2.6 ημέρες και αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά 25.000 δολάρια (Lalla et al., 2014).

1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

1.10.1 Στοματική υγιεινή

Η διατήρηση της καλής στοματικής υγιεινής είναι το πρώτο βήμα για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας. Η συμμόρφωση των παιδιών με αυτήν την πρακτική είναι επιτακτική και πολλά νοσοκομεία έχουν υιοθετήσει το δικό τους πρωτόκολλο στοματικής υγιεινής ώστε να εξασφαλιστεί όσο το δυνατόν η μείωση των επεισοδίων στοματικής βλεννογονίτιδας. Βασικά σημεία για το βούρτσισμα των οδόντων από ένα πρωτόκολλο στοματικής υγιεινής σε νοσηλευόμενα παιδιά που πρότειναν οι Qutob *et al.* (Qutob et al., 2013) είναι τα εξής:

- Βούρτσισμα των οδοντών και της γλώσσας με μαλακή νάιλον οδοντόβουρτσα για τουλάχιστον 2 λεπτά (πρωί – βράδυ) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Πολύ μαλακή οδοντόβουρτσα ή στοματικό σφουγγάρι χρησιμοποιείται μόνο όταν το παιδί δεν μπορεί να ανεχθεί τη μαλακή οδοντόβουρτσα.
- Στέγνωμα της οδοντόβουρτσας στον αέρα και αντικατάστασή της κάθε 2-3 μήνες ή/και μετά από εμφάνιση ουδετεροπενίας.
- Σε παιδιά > 18 μηνών χρήση μικρής ποσότητας φθοριούχου οδοντόκρεμας σε μέγεθος μπιζελιού. Σε παιδιά < 18 μηνών χρήση μόνο ζεστού νερού.
- Σε παιδιά 18 μηνών – 6 ετών χρήση παιδικής οδοντόκρεμας. Σε παιδιά > 6 ετών χρήση οδοντόκρεμας ενηλίκων (1000 ppm).
- Χρήση οδοντόκρεμας χωρίς μέντα επί αισθήματος καύσους.

1.10.2 Τακτική οδοντιατρική εκτίμηση

Η εξειδικευμένη εκτίμηση και παρέμβαση αποτελεί εξίσου σημαντικό μέρος της πρόληψης και της έγκαιρης θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας. Για το λόγο αυτό η οδοντιατρική ειδικότητα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διεπιστημονική ομάδα παρακολούθησης των παιδιατρικών ασθενών με κακοήθεια που υποβάλλονται σε θεραπείες. Η πρώτη επίσκεψη στον οδοντίατρο θα πρέπει να γίνεται αμέσως μετά τη διάγνωση του καρκίνου και πριν την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, οδοντιατρική εκτίμηση συστήνεται κάθε 3 μήνες και επί ενδείξεων σε συντομότερο χρονικό διάστημα (Qutob et al., 2013).

1.10.3 Αντισηπτικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η χλωρεξιδίνη είναι ένα τοπικό αντισηπτικό που έχει αντιβακτηριδιακή, αντιμυκητιασική και αντιική δράση. Πρόκειται για ένα ευρέως φάσματος βακτηριοκτόνο φάρμακο το οποίο δρα σε 30 δευτερόλεπτα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη έναντι των ευκαιριακών λοιμώξεων. Αναφέρεται, επίσης, πως έχει βακτηριοστατική δράση καθώς προσκολλάται στην οδοντική πλάκα, την οποία και αναστέλλει. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τοπικής εφαρμογής της χλωρεξιδίνης στη στοματική κοιλότητα είναι αναστρέψιμες και περιλαμβάνουν τη χρώση των οδόντων, της γλώσσας και την αλλοίωση της γεύσης (Cardona et al., 2017).

Η βενζυδαμίνη είναι ένα τοπικό αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αναλγητικές και αναισθητικές ιδιότητες που χρησιμοποιείται ως στοματικό διάλυμα. Δρα αναστέλλοντας την παραγωγή των Ανδριακοπούλου Χρυσή-Στεφανία, Ιατρός

TNF- α , IL-1 β και προσταγλανδίνης και εμποδίζει την αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την ικανότητα αποκοκκίωσης των ουδετερόφιλων. Επίσης, η βενζυδαμίνη μειώνει την επαγόμενη από την ισταμίνη αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειακής διαπερατότητας (Nicolatou-Galitis et al., 2021).

1.10.4 Αυξητικοί παράγοντες

Πρόκειται για πρωτεΐνες που διεγείρουν την αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony-stimulating factor ή G-CSF) είναι ένας ειδικός αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας που διεγείρει την ανάπτυξη των ουδετερόφιλων, των ηωσινόφιλων και των βασεόφιλων, ενώ ο παράγοντας διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα κύτταρα (granulocyte macrophage colony-stimulating factor ή GM-CSF) διεγείρει την ανάπτυξη των μονοκύτταρων-μακροφάγων και των πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Οι G-CSF και GM-CSF ενισχύουν τη λειτουργία των ουδετερόφιλων του αίματος και του βλεννογόνου. Η παλιφερμίνη (keratinocyte growth factor 1 ή KGF-1) ανήκει στην οικογένεια των ινοβλαστικών αυξητικών παραγόντων (fibroblast growth factors ή FGFs) και έχει διάφορες δράσεις, δηλαδή την ενεργοποίηση της έκφραση του ρυθμιστή Bcl-2 που οδηγεί στην αναστολή απόπτωσης και την ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα (nuclear factor-like 2 ή Nrf2). Ο Nrf2 συντονίζει την έκφραση των κυτταροπροστατευτικών γονιδίων μέσω της παραγωγής αντιοξειδωτικών ενζύμων που καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες, και την ενίσχυση παραγωγής της IL-13, η οποία αναστέλλει τη δράση του TNF (Raber-Durlacher et al., 2013). Επιπλέον, ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β_2 (transforming growth factor-beta 2 ή TGF- β_2) παρεμβαίνει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση μέσω της διακοπής του κυτταρικού κύκλου των επιθηλιακών κυττάρων στη φάση G1 (De Koning et al., 2007).

1.10.5 Μέλι και παράγωγα

Το μέλι είναι ένας φυσικός παράγοντας που εξετάζεται για την αποτελεσματικότητα του στην επούλωση των βλαβών της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο. Παράγεται από το νέκταρ που συλλέγεται από τα λουλούδια, τροποποιείται και αποθηκεύεται στην κηρήθρα από τις μέλισσες. Τα κύρια συστατικά του είναι τα σάκχαρα γλυκόζη και φρουκτόζη και το νερό ενώ είναι πλούσιο σε οξέα, πρωτεΐνες και μέταλλα. Το μέλι είναι γνωστό για την αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση του (Abdulrhman et al., 2012). Η αντιφλεγμονώδης δράση οφείλεται στη μείωση της προσταγλανδίνης E₂ στο αίμα (PGE₂) μέσω Ανδριακοπούλου Χρυσή-Στεφανία, Ιατρός

αναστολής δράσης της κυκλοοξυγενάσης 1 ή/και 2 (COX-1, COX-2) (28,29). Η αντιμικροβιακή δράση οφείλεται στο αυξημένο ιξώδες του, κυρίως λόγω της υψηλής συγκέντρωσης σακχάρων και της χαμηλής περιεκτικότητας σε νερό, καθώς περιέχει σάκχαρα σε υψηλή περιεκτικότητα, δημιουργώντας έναν προστατευτικό φραγμό κατά των λοιμώξεων. Επιπλέον, η παρουσία οργανικών οξέων (κυρίως γλυκονικού οξέος) δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον (pH= 3.2-4.5) που είναι εχθρικό για τα βακτήρια που αναπτύσσονται κυρίως σε pH 6.5-7.5 (Albaridi et al., 2019; Al-Waili et al., 2003). Η αντιοξειδωτική δράση αποδίδεται στην περιεκτικότητα του σε πολυφαινόλες και ασκορβικό οξύ. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) είναι, επίσης, ένας σημαντικός in vivo αντιοξειδωτικός και αντισηπτικός παράγοντας που παράγεται όταν το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης που ενεργοποιείται κατά την αραίωση του μελιού δρα στην ενδογενή γλυκόζη (Al-Waili et al., 2003; Gheldof et al., 2002). Όλες αυτές οι ιδιότητες του μελιού προάγουν την επούλωση των ελκών/πληγών, ενισχύοντας την επιθηλιοποίηση και ελαχιστοποιώντας τη δημιουργία ουλώδης ιστού (Mohamed et al., 2008).

1.10.6 Κρυοθεραπεία

Πρόκειται για μια μέθοδο κατά την οποία κομμάτια πάγου με στρογγυλεμένες άκρες, θρυμματισμένος πάγος ή παγωμένο μεταλλικό νερό εφαρμόζονται στο στοματικό βλεννογόνο 5 λεπτά πριν τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Σε μερικές περιπτώσεις ανάλογα με το είδος και τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, ο πάγος εφαρμόζεται 30-40 λεπτά πριν την αγωγή και παραμένει στη στοματική κοιλότητα έως ότου λιώσει. Η κρυοθεραπεία προκαλεί ψύξη στην περιοχή εφαρμογής, με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοσύσπασης και την επιβράδυνση της μεταβολικής λειτουργίας των επιθηλιακών και των κυττάρων της βασικής μεμβράνης μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την ευαισθησία τους στις βλάβες που προκαλεί η χημειοθεραπεία. Είναι μια οικονομική και εύκολη στην εφαρμογή μέθοδος (Park et al., 2019). Ωστόσο, υπάρχουν δυο κίνδυνοι που αφορούν την ασφάλεια εφαρμογής της κρυοθεραπείας στα παιδιά. Αρχικά, υπάρχει ο κίνδυνος πνιγμονής σε μικρότερα παιδιά σε περίπτωση που χρησιμοποιηθούν κομμάτια πάγου, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά που μπορούν να συνεργαστούν ο κίνδυνος αυτός δεν υφίσταται. Επιπλέον, η αγγειοσύσπαση που δημιουργείται στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας λόγω της κρυοθεραπείας θα μπορούσε να επηρεάσει την τοπική δράση της αντικαρκινικής θεραπείας, κάτι, όμως, που δεν έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες ασθενείς (Sung et al., 2017).

1.10.7 Χαμηλής ισχύος Laser

Το laser χαμηλής ισχύος (Low Level Laser Treatment ή LLLT) χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία/ακτινοβολία και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Πρόκειται για μια μη επεμβατική μέθοδο κατά την οποία χρησιμοποιείται μονοχρωματική, στενής ζώνης πηγή φωτός, με μήκη κύματος από 630 έως 830 nm (Legouté et al., 2019). Χορηγείται καθημερινά ή δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα, και κατά τη χρήση του προτιμάται η διαδοχική ενδοστοματική εφαρμογή σε μεμονωμένες βλάβες στο βλεννογόνο αντί για την εφαρμογή του με μια κίνηση σάρωσης σε ολόκληρη την επιφάνεια του βλεννογόνου (Zecha et al., 2016).

Ο μηχανισμός δράσης του γίνεται μέσω της φωτοχημική αντίδρασης που προκαλεί στο κύτταρο, η οποία ονομάζεται βιοδιέγερση ή φωτοβιοτροποποίηση. Τα φωτόνια απορροφούνται από τα υπό θεραπεία κύτταρα και δρουν στην αναπνευστική αλυσίδα του μιτοχονδρίου, και πιο συγκεκριμένα σε ένα σύμπλοκο διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, την οξειδάση κυτοχρώματος C (CcO). Ο τρόπος που δρα το LLLT στην CcO είναι πιθανώς, μέσω του διαχωρισμού της από το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Το NO που παράγεται μέσω της μιτοχονδριακής NO συνθάσης εκτοπίζει το οξυγόνο από την CcO αναστέλλοντας την κυτταρική αναπνοή. Το CcO επάγει τη μεταφορά ηλεκτρονίων και οδηγεί στην αύξηση της διαμεμβρανικής κλίσης πρωτονίων και επομένως, την αύξηση της παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Με την αύξηση του ATP το οξειδωτικό στρες μειώνεται και η εξέλιξη της κυτταρικής βλάβης αναστέλλεται. Επίσης, μέρος του οξυγόνου που μεταβολίζεται από την παραπάνω διαδικασία παράγει ROS. Τα ROS επάγουν την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. NF-κB) που οδηγούν στην ανοδική ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, την παραγωγή κυτοκινών-αυξητικών παραγόντων και την αύξηση της οξυγόνωσης των ιστών (Chung et al., 2012). Συνεπώς, το LLLT έχει αντιφλεγμονώδη δράση, συμβάλλει στην ταχύτερη επούλωση του τραύματος και εμποδίζει την ανάπτυξη ινώδους ιστού. Ωστόσο, η εφαρμογή του απαιτεί την αγορά και συντήρηση υψηλού κόστους εξοπλισμού και την εκπαίδευση εξειδικευμένου προσωπικού.

Η πρόληψη και αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με τη θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο ή υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η διαχείριση του πόνου είναι ιδιαίτερα δύσκολη και οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Η Πολυεθνική Ένωση Υποστηρικτικής Φροντίδας στον Καρκίνο και Διεθνής Εταιρεία Στοματικής Ογκολογίας (MASCC/ISOO) δημοσιεύσαν το 2014 κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση Ανδριακοπούλου Χρυσή-Στεφάνια, Ιατρός

της βλεννογονίτιδας (Lalla et al., 2014). Πρόκειται για συστάσεις υπέρ/κατά μιας παρέμβασης και προτάσεις υπέρ/κατά μιας παρέμβασης που περιλαμβάνουν την εφαρμογή LLLT και κρυοθεραπείας, καθώς και τη χρήση διαφόρων φαρμάκων όπως είναι τα αντισηπτικά, αντιμικροβιακά, αναλγητικά και οι αυξητικοί παράγοντες.

Μια συστηματική ανασκόπηση της MASCC/ISOO που δημοσιεύτηκε το 2020 ανέλυσε τις σύγχρονες παρεμβάσεις αντιμετώπισης της στοματικής βλεννογονίτιδας στους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Η ανασκόπηση αυτή περιλάμβανε 45 μελέτες εκ των οποίων 21 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και συμπέρανε ότι τα δεδομένα για τις μεθόδους αντιμετώπισης της στοματίτιδας στα παιδιά με καρκίνο είναι περιορισμένα. Καταλήγει στην πρόταση ότι τα δεδομένα από μελέτες ενηλίκων, στις οποίες το μέλι και LLLT έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, θα πρέπει πιθανώς να χρησιμοποιηθούν κατ' επέκταση για την αντιμετώπιση της στοματίτιδας στα παιδιά (Miranda-Silva et al., 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η συγκέντρωση και παρουσίαση όλων των μεθόδων και παραγόντων, οι οποίοι έχουν ελεγχθεί τα τελευταία χρόνια για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία ή υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια, περιλάμβανε δεδομένα από κατάλληλες μελέτες, με σκοπό την εξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων σχετικά με τις παρεμβάσεις που είναι αποτελεσματικές για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας.

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ

Για την καταγραφή των μεθόδων και παραγόντων πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας πραγματοποιήθηκε αρχικά βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων MEDLINE (μέσω του PubMed) και Scopus. Η συστηματική αναζήτηση των μελετών διενεργήθηκε από δυο ερευνητές ξεχωριστά βάσει της μεθόδου-πρότασης PRISMA και ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ τους, αναφορικά με τις επιλεγμένες μελέτες ήταν μεγαλύτερος από 90%. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η συστηματική αναζήτηση προέκυψε από το συνδυασμό όλων των λέξεων-κλειδιών και περιλάμβανε μελέτες που έχουν δημοσιευτεί από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Μάρτιο του 2023.

Πίνακας 3 Λέξεις-κλειδιά για τη συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας.

Πληθυσμός	Χαρακτηριστικό1	Χαρακτηριστικό2	Νόσημα
Child	oncolog*	chemother*	Mucositis
pediatr*	Cancer	radiother*	Stomatitis
infant*	neoplasm*	autolog*	stomatitis/chemically induced
adolescen*		transplan*	

3.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Οι μελέτες που επιλέχθηκαν περιλαμβάνουν παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0-18 ετών. Μελέτες με ενήλικους ασθενείς αποκλείστηκαν.
- Οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες παρουσιάζουν τουλάχιστον έναν παράγοντα για την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας.
- Η στοματική βλεννογονίτιδα ταξινομείται βάσει της κλίμακας WHO ή NCI-CTC στις μελέτες που επιλέχθηκαν.
- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.
- Περιγραφικές μελέτες, μελέτες ασθενών μαρτύρων, in vitro μελέτες, μελέτες σε ζώα, ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν.

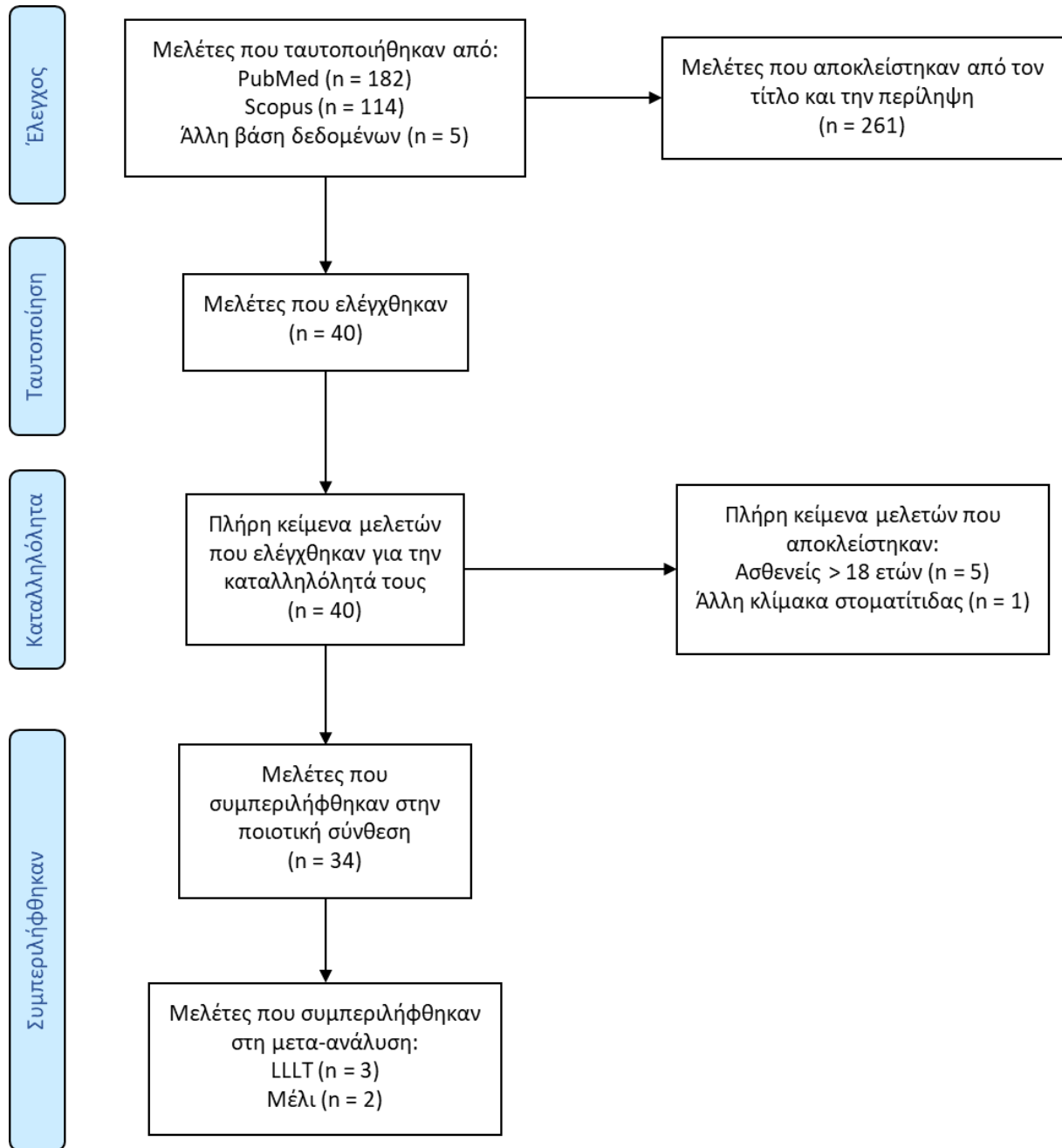
- Μελέτες στις οποίες ο αριθμός των ασθενών με στοματική βλεννογονίτιδα ήταν μηδενικός αποκλείστηκαν.
- Περιορισμός υπήρξε ως προς τη γλώσσα του πλήρους κειμένου των μελετών, η οποία είναι αποκλειστικά η αγγλική.

Έγινε εξαγωγή των αποτελεσμάτων αναζήτησης και αφαίρεση των διπλότυπων. Στη συνέχεια, έγινε έλεγχος της βιβλιογραφίας των μελετών που είχαν επιλεγεί, καθώς, επίσης, και των δημοσιευμένων ανασκοπήσεων για την εύρεση περισσότερων μελετών. Τέλος, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς για τις μελέτες με ελλιπή δεδομένα.

3.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ/ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Η επιλογή των μελετών ήταν «τυφλή» και έγινε σε δυο στάδια. Στο πρώτο στάδιο έγινε επιλογή των άρθρων βάσει του τίτλου και της περίληψης τους και στο δεύτερο στάδιο έγινε η τελική επιλογή με βάση το πλήρες κείμενο. Το δείγμα μιας συμπεριλαμβανόμενης μελέτης δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε άλλη συμπεριλαμβανομένη μελέτη. Η διαδικασία επιλογής των μελετών αποτυπώνεται παρακάτω στο «διάγραμμα ροής» (Flow Chart) σύμφωνα με τη μέθοδο-πρόταση PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

Σχήμα 1 Διάγραμμα Ροής σύμφωνα με το PRISMA 2020.



3.4 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

- Τα χαρακτηριστικά του επιλεγμένου υπό εξέταση πληθυσμού της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι τα εξής:
- Ο υπό μελέτη πληθυσμός είναι παιδιά ηλικίας 0-18 ετών που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- Δεν υπήρξε περιορισμός ως προς το φύλο, τη φυλή ή άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε «τυφλή» συλλογή δεδομένων από τους δυο ερευνητές, τα οποία αφορούσαν:

- Γενικές πληροφορίες, όπως είναι το όνομα του πρώτου συγγραφέα, η χώρα που πραγματοποιήθηκε η μελέτη και το χρονικό διάστημα πραγματοποίησης της μελέτης.
- Δεδομένα που αφορούν μεθοδολογικά χαρακτηριστικά της μελέτης, όπως ο τύπος της, ο αριθμός των κέντρων που συμμετείχαν στη μελέτη, το μέγεθος δείγματος και τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού.
- Άλλα δεδομένα όπως το είδος θεραπείας του καρκίνου (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, μεταμόσχευση μυελού των οστών), η χρήση της μεθόδου για θεραπεία ή πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας, η μέθοδος πρόληψής ή θεραπείας και η έκβαση σε περίπτωση εμφάνισης στοματίτιδας.

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν για τη συστηματική ανασκόπηση ελέγχθηκαν ως προς τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για τη διεξαγωγή μετα-αναλύσεων. Ο ελάχιστος αριθμός μελετών που απαιτείται για τη διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης είναι 2 μελέτες (Valentine et al., 2010).

3.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ/ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Οι μελέτες αξιολογήθηκαν «τυφλά» από τους 2 ερευνητές ως προς την ποιότητα τους και δεν υπήρξε καμία διαφωνία ως προς την επιλογή τους. Η αξιολόγηση είχε σκοπό τον έλεγχο του κινδύνου ύπαρξης μεροληψίας (risk of bias) στις επιλεγμένες μελέτες που συνέθεσαν τις μετα-αναλύσεις, και έγινε τον εξής τρόπο: οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση αξιολογήθηκαν με βάση το εργαλείο “Jadad

Scale”. Η κλίμακα Jadad αξιολογεί την ποιότητα των κλινικών δοκιμών με βάση την ύπαρξη ή απουσία τυχαιοποίησης, τυφλοποίησης καθώς και την παρακολούθηση των ασθενών, μέσω 7 ερωτήσεων, και το εύρος της πιθανής βαθμολογίας είναι από 0 έως 5. Κάθε θετική απάντηση στις παρακάτω ερωτήσεις λαμβάνει 1 βαθμό (Jadad et al., 1996). Για την περαιτέρω αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο “Cochrane Risk of Bias tool” (Higgins et al., 2011), στο οποίο ο ερευνητής απαντά στις ερωτήσεις αξιολόγησης των άρθρων με τις επιλογές υψηλό, αδιευκρίνιστο ή χαμηλό κίνδυνο ύπαρξης μεροληψίας.

3.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Διενεργήθηκε μετα-ανάλυση με σκοπό την εξαγωγή των εξής συμπερασμάτων: 1) αποτελεσματικότητα του LLLT για την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq II 2) αποτελεσματικότητα του LLLT για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq II 3) αποτελεσματικότητα του μελιού για τη μείωση της μέσης διάρκειας νοσηλείας λόγω σοβαρής στοματικής βλεννογονίτιδας (βαθμού \geq III). Οι μελέτες με επαρκή για ανάλυση δεδομένα συμπεριλήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις οι οποίες εκτελέστηκαν με το πρόγραμμα “Review Manager”, 5.4 έκδοση (The Cochrane Collaboration, Copenhagen: Nordic Cochrane Centre) (Review Manager 2020), και τα αποτελέσματα αυτών παρουσιάζονται παρακάτω με τα διαγράμματα δάσους (forest plots). Η μέθοδος Mantel–Haenszel εφαρμόστηκε για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου (Risk Ratio ή RR) για το 1^ο και 2^ο συμπέρασμα με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval ή 95% CI). Η συγκεντρωτική μέση διαφορά (Mean Difference ή MD) χρησιμοποιήθηκε για το 3^ο συμπέρασμα με 95% CI. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (Random Effects ή RE) καθώς δεν υπήρχε ομοιομορφία αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων μεταξύ των μελετών. Η στατιστική ετερογένεια υπολογίστηκε σύμφωνα με το I^2 και την μέθοδο Chi-square test ($p < 0.10$, στατιστικά σημαντική ετερογένεια).

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται αναλυτικά σε κείμενο και συνοπτικά σε πίνακες τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Από την συστηματική ανασκόπηση προέκυψε πλήθος βιβλιογραφίας η οποία παρουσιάζεται παρακάτω με στόχο τη διερεύνηση παραγόντων για την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας το σύστημα ταξινόμησης NCI-CTC ή WHO. Παράλληλα παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις και στις θεραπείες που ακολουθήθηκαν. Κατά συνέπεια δημιουργήθηκαν 4 κατηγορίες παρέμβασης και συγκεκριμένα οι κατηγορίες LLLT, μέλι, αυξητικοί παράγοντες και μία κατηγορία με άλλες διαφορετικές προσεγγίσεις. Από το σύνολο των 4 διαφορετικών κατηγοριών και με εξαίρεση την τελευταία με τις ετερογενείς προσεγγίσεις, μόνο στην κατηγορία του LLLT και του μελιού παρέχονταν αρκετά άρθρα ώστε να υπάρξει δυνατότητα στατιστικής επεξεργασίας και σύνθεσης.

4.2 LASER ΧΑΜΗΛΗΣ ΙΣΧΥΟΣ (LLLT)

Έντεκα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Amadori et al., 2016; Cruz et al., 2007; Gobbo et al., 2018; Karaman et al., 2022; Kuhn et al., 2009; Medeiros-Filho et al., 2017; Reyad et al., 2023; Ribeiro da Silva et al., 2018; Soares et al., 2021; Tomaževič et al., 2020; Vitale et al., 2017) που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής ανασύρθηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Ο κύριος σκοπός έξι μελετών ήταν η αποτελεσματικότητα του LLLT για την πρόληψη (Cruz et al., 2007) ή τη θεραπεία (Amadori et al., 2016; Gobbo et al., 2018; Karaman et al., 2022; Kuhn et al., 2009; Reyad et al., 2023) της στοματικής βλεννογονίτιδας συγκριτικά με placebo ή καμία παρέμβαση σε παιδιά που έλαβαν χημειοθεραπεία για κακοήθεια ή υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Δυο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές επικεντρώθηκαν στην αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) (Ribeiro da Silva et al., 2018) ή του συνδυασμού PDT και LLLT (Medeiros-Filho et al., 2017) συγκριτικά με LLLT για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με καρκίνο που έλαβαν χημειοθεραπεία. Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Soares et al., 2021) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τοπικής χορήγησης ελαίου Andiroba στο στοματικό βλεννογόνο με την εφαρμογή LLLT για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με καρκίνο. Η παραπάνω μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας στην ομάδα του ελαίου Andiroba. Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Tomaževič et al., 2020) συνέκρινε 3

διαφορετικές ρυθμίσεις LLLT για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας προκαλούμενη από χημειοθεραπεία αλλά δεν κατέληξε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων. Από τις παραπάνω μελέτες, η μελέτη των Gobbo *et al.* (Gobbo *et al.*, 2018) ανέδειξε την αποτελεσματικότητα του LLLT στη μείωση της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας (βαθμός < III) την 7^η ημέρα παρακολούθησης ($p=0.01$) και η μελέτη των Karaman *et al.* (Karaman *et al.*, 2022) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο μέσος βαθμός στοματικής βλεννογονίτιδας ήταν χαμηλότερος στην ομάδα LLLT την 7^η ημέρα παρακολούθησης. Το ποσοστό των ασθενών με στοματίτιδα ($p=0.029$) και η μέση διάρκεια της στοματικής βλεννογονίτιδας ($p=0.004$) παρουσίασαν μείωση στην ομάδα LLLT σύμφωνα με τους Kuhn *et al.* (Kuhn *et al.*, 2009), ενώ στατιστικά σημαντική μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας με εφαρμογή LLLT ($p= 0.003$) σημειώθηκε στη μελέτη των Reyad *et al.* (Reyad *et al.*, 2023). Επίσης, σημαντική μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας παρατηρήθηκε στην ομάδα LLLT συγκριτικά με την ομάδα placebo την 7^η ημέρα παρακολούθησης σύμφωνα με τους Vitale *et al.* (Vitale *et al.*, 2017) και ο συνδυασμός PDT με LLLT φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη μείωση της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας συγκριτικά με το LLLT ($p= 0.005$) συμφωνά με τη μελέτη των Medeiros-Filho *et al.* (Medeiros-Filho *et al.*, 2017). Ωστόσο, οι Amadori *et al.* (Amadori *et al.*, 2016) συμπέραναν πως το LLLT δε συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με στοματική βλεννογονίτιδα οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία ($p= 0.07$), ενώ οι Cruz *et al.* (Cruz *et al.*, 2007) κατέληξαν πως δεν υπήρξε σημαντικό πλεονέκτημα του LLLT στην πρόληψη της στοματίτιδας σε παιδιά που έλαβαν χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ($p= 0.208$). Τέλος, η μελέτη των Ribeiro da Silva *et al.* (Ribeiro da Silva *et al.*, 2018b) δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας PDT και της ομάδας LLLT για τη θεραπεία της στοματίτιδας οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “LLLT”.

Πρώτος συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός τυχαιοποιημένης μελέτης	Περιοχή και περίοδος διενέργειας μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (έτη)	Συγκρινόμενες ομάδες		Νόσος	Θεραπεία	Ορισμός στοματίτιδας	Διάρκεια παρακολούθησης	Jadad score
					LLLT	Placebo					
Amadori et al., 2016	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη, Ιανουάριος 2012- Δεκέμβριος 2013	123	3-18	LLLT	Placebo	Λευχαιμία, Λέμφωμα, Συμπαγείς όγκοι,	ΧΜΘ, ΜΑΑΚ	WHO	7 ημέρες	4
Cruz et al., 2007	Μονοκεντρική	Νότια Αμερική, Μάιος 2003- Φεβρουάριος 2005	60	3-18	LLLT	Καμία παρέμβαση	Λευχαιμία, Λέμφωμα, Συμπαγείς όγκοι	ΧΜΘ, ΜΑΑΚ	NCI-CTC	15 ημέρες	1
Gobbo et al., 2018	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη, Σεπτέμβριος 2013-	99	3 -18	LLLT	Placebo	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Λέμφωμα, Συμπαγής όγκος	ΧΜΘ, ΜΜΟ	WHO	11 ημέρες	5

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

		Οκτώβριος 2015									
Karaman et al., 2022	Μονοκεντρική	Ασία, Ιούνιος 2019-Δεκέμβριος 2019	40	3-18	LLLT	Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ,ΟΜΛ	ΧΜΘ	WHO	11 ημέρες	1
Kuhn et al., 2009	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Νότια Αμερική, Οκτώβριος 2005-Μάιος 2006	21	ΜΚ	LLLT	Placebo	Λευχαιμία, Λέμφωμα, Συμπαγής όγκος	ΧΜΘ, ΜΑΑΚ	NCI-CTC	12 ημέρες	5
Medeiros-filho et al., 2017	Μονοκεντρική	Νότια Αμερική, Οκτώβριος 2014-Ιανουάριος 2015	15	3-16	PDT+ LLLT	LLLT	Λευχαιμία, Λέμφωμα, Σάρκωμα, Οστεοσάρκωμα, Μυελοβλάστωμα	ΧΜΘ ±ΑΚΘ	WHO	8 ημέρες	3
Reyad et al., 2022	Μονοκεντρική	Αφρική, Οκτώβριος	44	2-14	LLLT	None	ΟΛΛ	ΧΜΘ	WHO	14 ημέρες	3

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

		2020- Νοέμβριος 2021										
Ribeiro da Silva et al., 2018	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή	Νότια Αμερική, Νοέμβριος 2016- Μάρτιος 2017	29	10 μηνών-18 ετών	PDT	LLLT		ΟΛΛ, Non-Hodgkin λέμφωμα, οστεοσάρκωμα	ΧΜΘ	WHO	7 ημέρες	4
Soares et al., 2021	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Νότια Αμερική, Οκτώβριος 2015 - Μάρτιος 2016	60	4-12	LLLT	Έλαιο Andiroba		Λευχαιμία	ΧΜΘ	WHO	12 ημέρες	4
Tomazevic et al., 2020	Μονοκεντρική	Ευρώπη, Ιανουάριος 2014- Απρίλιος 2018	42	ΜΚ	LLLT 250 mV	LLLT 500 mV	LLLT 250 mV (μισή ενέργεια)	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Λέμφωμα, Νευροβλάστωμα, Ραβδομυοσάρκωμα,	ΧΜΘ	WHO	ΜΚ	2

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-
 ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

								Οστεοσάρκωμα				
Vitale et al., 2017	Πολυκεντρική	Ευρώπη, Σεπτέμβριος 2013-Ιούλιος 2015	16	3-18	LLLT	Placebo	MK	ΧΜΘ, ΜΑΑΚ	NCI-CTC	11 ημέρες	4	

ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΜΑΑΚ: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ΜΚ: μη καθορισμένο, ΜΜΟ: μεταμόσχευση μυελού των οστών, ΟΛΛ: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΟΜΛ: οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, LLLT: laser χαμηλής ισχύος, NCI-CTC: Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας, PDT: φωτοδυναμική θεραπεία (photodynamic treatment), WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

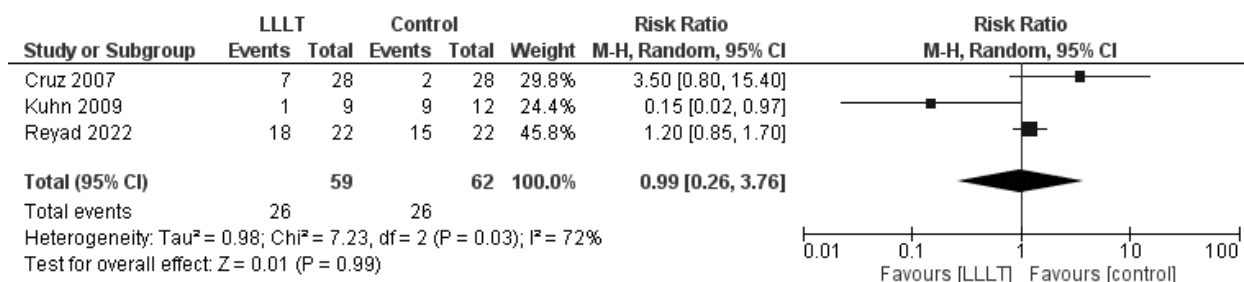
Σε τρεις (Cruz et al., 2007; Kuhn et al., 2009; Reyad et al., 2023) από έντεκα μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης καταγράφηκε αναλυτικά ο αριθμός των ασθενών, διαχωρίζοντάς τους ασθενείς ανάλογα με το βαθμό στοματικής βλεννογονίτιδας και πιο συγκεκριμένα, σε όσους ασθενείς είχαν στοματική βλεννογονίτιδα II-IV. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού II είναι έντονα συμπτωματική καθώς η εμφάνιση ελκωτικών βλαβών στο στοματικό βλεννογόνο προκαλεί πόνο και δυσφορία στον ασθενή. Η ποσοτική ανάλυση των δεδομένων περιλάμβανε 121 ασθενείς συνολικά, 28 ασθενείς σε κάθε ομάδα (LLLT vs. ομάδα ελέγχου) στη μελέτη των Cruz *et al.* (Cruz et al., 2007), 22 ασθενείς σε κάθε ομάδα (LLLT vs. ομάδα ελέγχου) στη μελέτη των Reyad *et al.* (Reyad et al., 2023) και συνολικά 21 ασθενείς (9 ασθενείς στην ομάδα LLLT vs. 12 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου) στην μελέτη των Kuhn *et al.* (Kuhn et al., 2009). Η περίληψη κινδύνου ύπαρξης μεροληψίας για τις μελέτες με LLLT παρέμβαση παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.

Σχήμα 2 Περίληψη κινδύνου μεροληψίας για τις μελέτες της κατηγορίας “LLLT”.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cruz 2007	?	-	-	+	?	+	-
Kuhn 2009	+	?	-	+	+	+	?
Reyad 2022	+	+	-	-	?	+	?

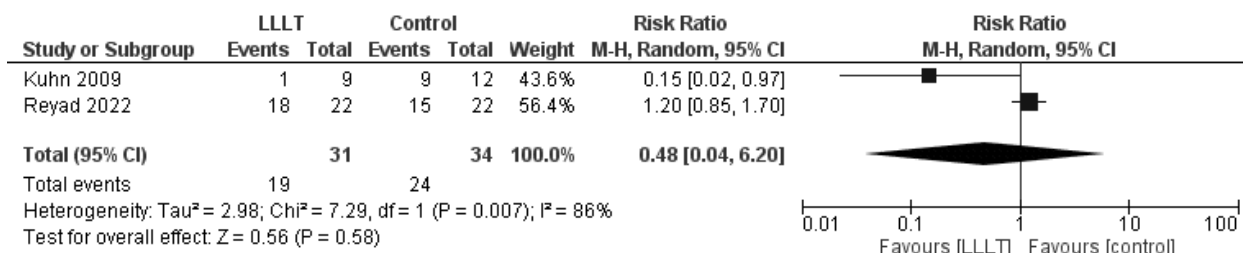
Το θεωρητικό υπόβαθρο των μελετών όσο και οι εκτιμήσεις της ετερογένειας με το δείκτη I^2 έδειξαν ότι η εκτίμηση θα πρέπει να γίνει με μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects) και τη μέθοδο της αντίστροφης μεταβλητότητας. Παρόλα αυτά, λόγω του μικρού αριθμού των δημοσιευμένων άρθρων που περιείχαν τις απαραίτητες πληροφορίες αλλά και της οριακά αποδεκτής τιμής του I^2 που ήταν ίση με 72%, επιλέχθηκε η παρουσίαση της προσέγγισης μέσω του μοντέλου των τυχαίων επιδράσεων (Random Effects) με τη μέθοδο Mantel Haenszel. Στη μετα-ανάλυση των τριών μελετών (Cruz et al., 2007; Kuhn et al., 2009; Reyad et al., 2023) η συγκεντρωτική εκτίμηση του Risk Ratio (RR) είναι 0.99 με 95% CI (0.26 – 3.76); $p=0.99$. Η τιμή αυτή του RR δηλώνει ότι δεν αναμένεται στατιστικά σημαντική διαφορά στο πλήθος των συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η τιμή 0.99 αγγίζει την τιμή 1 που θεωρητικά δείχνει απόλυτη ομοιότητα. Το διάγραμμα δάσους παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.

Σχήμα 3 Διάγραμμα δάσους για την αποτελεσματικότητα του LLLT την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq II.



Εξαιρώντας τη μελέτη των Cruz *et al.* (Cruz et al., 2007) η οποία αναφέρεται σε προφυλακτική εφαρμογή του LLLT, περιλαμβάνοντας μόνο ασθενείς που κατά την έναρξη της μελέτης δεν είχαν στοματική βλεννογονίτιδα, δεν διαφοροποιείται το συμπέρασμα ότι μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την πιθανότητα εμφάνισης στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού \geq II. Μετά την αφαίρεση της παραπάνω μελέτης (Cruz et al., 2007), η συγκεντρωτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων που περιλαμβάνει τις δύο μελέτες (Kuhn et al., 2009; Reyad et al., 2023) που αφορούν την εφαρμογή του LLLT σε θεραπευτικό πλαίσιο διαμορφώνεται με RR = 0.48 με 95% CI (0.04 – 6.20); $p=0.58$. Σημειώνεται ότι η τιμή της ετερογένειας I^2 για τις δύο μελέτες είναι ίση με 86%. Στο Σχήμα 4 παρουσιάζεται το διάγραμμα δάσους.

Σχήμα 4 Διάγραμμα δάσους για την αποτελεσματικότητα του LLLT για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού ≥II.



4.3 ΜΕΛΙ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Από τη συστηματική ανασκόπηση προέκυψαν δυο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Abdulrhman et al., 2012; Al Jaouni et al., 2017) που αξιολόγησαν την τοπική εφαρμογή μελιού στο στοματικό βλεννογόνο για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία. Οι δυο μελέτες συμπέραναν πως η ομάδα του μελιού παρουσίασε στατιστικά σημαντικό μικρότερο χρόνο νοσηλείας λόγω σοβαρής στοματικής βλεννογονίτιδας (βαθμού ≥III). Το μείγμα μελιού, κερι μέλισσας και εκχύλισμα ελαιόλαδου-πρόπολης ήταν αποτελεσματικό για ταχύτερη ανάρρωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου λόγω στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού III (p= 0.0012) σε παιδιατρικούς ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο για παρακολούθηση, ωστόσο δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας μείγματος μελιού, κερι μέλισσας, εκχυλίσματος ελαιόλαδου-πρόπολης και μελιού (p= 0.6108) σύμφωνα με τους Abdulrhman et al. (Abdulrhman et al., 2012). Να σημειωθεί πως οι ασθενείς με στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού ≥III παρουσιάζουν δυσκολία στη σίτιση οπότε η εισαγωγή στο νοσοκομείο κρίνεται απαραίτητη. Επιπλέον, στη μελέτη των Al Jaouni et al. (Al Jaouni et al., 2017) βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου στοματικής βλεννογονίτιδας στην ομάδα του μελιού (p= 0.02). Τα χαρακτηριστικά των παραπάνω μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “Μέλι”.

Πρώτος συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός τυχαίοποιημένης μελέτης	Περιοχή και περίοδος διενέργειας μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (έτη)	Συγκρινόμενες ομάδες			Νόσος	Θεραπεία	Ορισμός στοματίτιδας	Περίοδος παρακολούθησης	Jadad score
					Μέλι	Μέλι, κερι μέλισσας, εκχύλισμα ελαιόλαδου-πρόπολης	Καμία παρέμβαση					
Abdulrhman et al., 2012	Μονοκεντρική	Αφρική, Ιούνιος 2010-Ιούνιος 2011	90	2-8 ετών	Μέλι	Μέλι, κερι μέλισσας, εκχύλισμα ελαιόλαδου-πρόπολης	Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ	ΧΜΘ	NCI-CTC	10 ημέρες	2
Al Jaouni et al., 2017	Μονοκεντρική	Ασία, ΜΚ	40	ΜΚ	Μέλι	Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Burkett's λέμφωμα, Langerhans ιστοκύττωση, όγκος Wilms, νευροβλάστωμα,	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Burkett's λέμφωμα, Langerhans ιστοκύττωση, όγκος Wilms, νευροβλάστωμα,	ΧΜΘ ±ΑΚΘ	WHO	1 έτος	1

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-
ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

							μυελοβλάστωμα				
--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	--	--	--

ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΜΚ: Μη καθορισμένο, ΟΛΛ: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΟΜΛ: οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, NCI-CTC: Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

Από το σύνολο των δυο μελετών (Abdulrhman et al., 2012; Al Jaouni et al., 2017) προέκυψε η δυνατότητα εξαγωγής στοιχείων που αφορούν τη διάρκεια θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας κατά τη νοσηλεία των ασθενών, η οποία παρουσιάζεται συγκριτικά σε αυτές τις μελέτες. Η ποσοτική ανάλυση των δεδομένων περιλάμβανε 66 ασθενείς συνολικά, 13 ασθενείς σε κάθε ομάδα (μέλι vs. ομάδα ελέγχου) στη μελέτη των Abdulrhman *et al.* (Abdulrhman et al., 2012) και 20 ασθενείς σε κάθε ομάδα (μέλι vs. ομάδα ελέγχου) στη μελέτη των Al Jaouni *et al.* (Al Jaouni et al., 2017). Η περίληψη κινδύνου μεροληψίας παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.

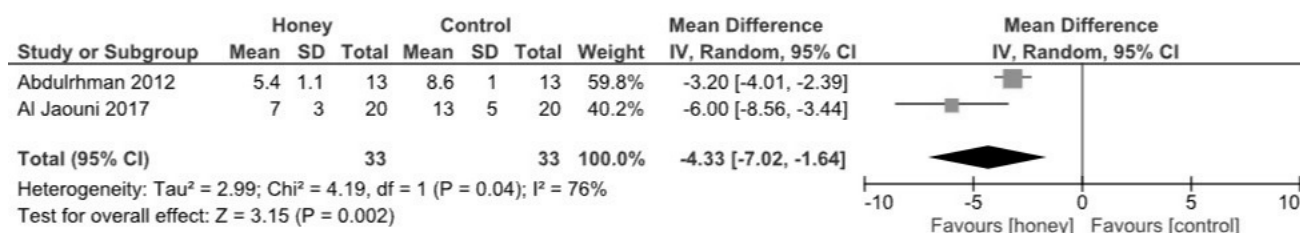
Σχήμα 5 Περίληψη κινδύνου μεροληψίας για τις μελέτες της κατηγορίας “Μέλι”.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abdulrhman 2012	+	?	-	-	+	?	+
Al Jaouni 2017	?	?	-	?	?	+	?

Στη σύνθεση που ακολουθεί χρησιμοποιούνται στοιχεία που αφορούν το μέσο χρόνο νοσηλείας για τις δύο ομάδες (παρέμβασης με μέλι και ελέγχου) και αφορούν ασθενείς με στοματίτιδα βαθμού III (Abdulrhman et al., 2012) και ασθενείς με στοματίτιδα βαθμού III ή IV (Al Jaouni et al., 2017). Η σύνθεση που πραγματοποιήθηκε με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

και τη μέθοδο της αντίστροφης μεταβλητότητας υποδεικνύει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο χρόνο αποθεραπείας στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα η συγκεντρωτική εκτίμηση της μέσης διαφοράς (Mean Difference) είναι -4.33 με 95% Δ.Ε (-7.02 – -1.64); $p=0.002$, που σημαίνει ότι αναμένεται αποθεραπεία κατά 4.3 ημέρες περίπου ταχύτερα στην ομάδα παρέμβασης. Στο Σχήμα 6 παρατίθεται το διάγραμμα δάσους.

Σχήμα 6 Διάγραμμα δάσους για την αποτελεσματικότητα του μελιού στη μέση διάρκεια νοσηλείας λόγω σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας (βαθμός \geq III).



Πρέπει να τονισθεί το γεγονός ότι η σύνθεση από 2 μόνο μελέτες οδηγεί στην παραγωγή σχετικά μεγάλου διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από την εκτίμηση της διαφοράς ενώ αυξημένος είναι και ο δείκτης της ετερογένειας $I^2 = 76\%$. Ανεξάρτητα, όμως, από την ακρίβεια της συγκεντρωτικής εκτίμησης ο χρόνος αποθεραπείας φαίνεται να είναι σημαντικά μειωμένος στην περίπτωση της ομάδας παρέμβασης. Το συμπέρασμα επικουρείται από τα ευρήματα της μελέτης των Abdulrhman *et al.* (Abdulrhman *et al.*, 2012) για τους ασθενείς με βαθμό II όπου και εκεί καταγράφηκαν ταχύτεροι χρόνοι αποθεραπείας στην ομάδα παρέμβασης.

4.4 ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα των αυξητικών παραγόντων στην πρόληψη ή θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς (Cesaro *et al.*, 2013; De Koning *et al.*, 2007; Lucchese *et al.*, 2016; Tsurusawa *et al.*, 2016). Οι Cesaro *et al.* (Cesaro *et al.*, 2013) συνέκριναν τους αυξητικούς παράγοντες πεγκφιλγκραστήμη και φιλγραστήμη για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος, και συμπέρανε πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του ποσοστού των ασθενών με

στοματική βλεννογονίτιδα ($p= 0.2$) και της διάρκειας της στοματικής βλεννογονίτιδας ($p= 0.7$). Ο εμπλουτισμός του γεύματος με TGF- β 2 και το στοματικό διάλυμα TGF- β 2 δε μείωσε τη διάρκεια στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού III-IV οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία σύμφωνα με τους de Koning *et al.* (De Koning *et al.*, 2007). Η μελέτη των Lucchese *et al.* (Lucchese *et al.*, 2016) ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της παλιφερμίνης στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού IV ($p= 0.005$) και τη μείωση της διάρκειας της σοβαρής στοματικής βλεννογονίτιδας ($p= 0.04$) σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι Tsurusawa *et al.* (Tsurusawa *et al.*, 2016) συμπέραναν πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό όφελος από τη χορήγηση λενογρασίμης για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με B-non Hodgkin λέμφωμα. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των παραπάνω μελετών.

Ωστόσο, λόγω της ανομοιογένειας των συγκρινόμενων ομάδων μεταξύ των παραπάνω μελετών είναι κατανοητό πως δεν είναι εφικτή η διενέργεια μετα-ανάλυσης για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αυξητικών παραγόντων στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας.

Πίνακας 6 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “Αυξητικοί παράγοντες”.

Πρώτος συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός τυχαιοποιημένης μελέτης	Περιοχή και περίοδος διενέργειας μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ηλικία	Compared groups		Νόσος	Θεραπεία	Ορισμός στοματίτιδας	Περίοδος παρακολούθησης	Jadad score
Cesaro et al., 2013	Πολυκεντρική	Ευρώπη Μάιος 2007- Ιούνιος 2011	61	0-17 ετών	Πεγκφιλγκραστίμη	Φιλγραστίμη	ΟΛΛ, non-Hodgkin λέμφωμα, λέμφωμα Hodgkin , νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing/PNET, μυελοβλάστωμα, όγκος	ΜΑΚΠ	WHO	23 ημέρες	2

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

							Wilms, όγκος ΚΝΣ				
De Koning et al., 2007	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη , Οκτώβρι ος 2001- Ιούνιος 2004	25	0-18 ετών	TGF-β2	Placebo	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Non- Hodgkin λέμφωμα, όγκος οστών	ΧΜΘ	WHO	ΜΚ	5
Lucchese et al., 2016	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη Απρίλιος 2010- Ιανουάρι ος 2014	46	9-15 ετών	Παλιφερμίνη	Placebo	ΟΛΛ	ΜΑΑΚ	WHO	60 ημέρες	3
Tsurusawa et al., 2015	Πολυκεντρική	Ασία Νοέμβρι ος 2004- Ιανουάρι ος 2011	58	ΜΚ	Λενογαστρίμη	Καμία παρέμβαση	Non- Hodgkin λέμφωμα	ΧΜΘ	NCI-CTC	ΜΚ	1

ΜΑΑΚ: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ΜΑΚΠ: μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος, ΜΚ: μη καθορισμένο, ΟΛΛ: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΟΜΛ: οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, NCI-CTC: Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-
ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

*της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας, TGF-β2: μετατρεπτικός παράγοντας β2, WHO: Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση της
βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας*

4.5 ΆΛΛΟΙ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Από τη συστηματική ανασκόπηση ανακτήθηκαν 17 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Hamidieh et al., 2015; Alkhouli et al., 2021; Bardellini et al., 2016; Cheng et al., 2003; Çubukçu et al., 2007; Gandemer et al., 2007; Immonen et al., 2020; Kamsvåg et al., 2020; Khurana et al., 2013; Konuk Sener et al., 2019; Eghabali et al., 2016; Raphael et al., 2014; Rathe et al., 2020; Schmid et al., 2006; Sung et al., 2007; Widjaja et al., 2020) που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα διαφόρων παραγόντων για την πρόληψη ή τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των παραπάνω μελετών παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7. Η μελέτη των Alkhouli *et al.* (Alkhouli et al., 2021) υποστήριξε πως η προφυλακτική εφαρμογή aloe vera στο στοματικό βλεννογόνο σχετίστηκε με εμφάνιση λιγότερο σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας κατά τη διάρκεια της 2^{ης} εβδομάδας θεραπείας ($p= 0.001$) και με καθυστερημένη εμφάνιση στοματίτιδας ($p= 0.01$) συγκριτικά με το διπτανθρακικό νάτριο σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Επίσης, η εφαρμογή στοματικού διαλύματος Βερμπασκοσίδη/Πολυβινυλοπυρρολιδόνη/Υαλουρονικό νάτριο μείωσε το μέσο βαθμό στοματικής βλεννογονίτιδας την 8^η ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ($p=0.038$) σύμφωνα με τους Bardellini *et al.* (Bardellini et al., 2016). Η μελέτη των Cheng *et al.* (Cheng et al., 2003) ανέδειξε την υπεροχή της χλωρεξιδίνης συγκριτικά με τη βενζυδαμίνη για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού II, ενώ η μελέτη των Cubuksu *et al.* (Çubukçu et al., 2007) συμπέρανε πως ο χειρουργικός καθαρισμός των στοματικών ελκών μείωσε αποτελεσματικά τη σοβαρή στοματίτιδα την 6^η ημέρα αξιολόγησης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για καρκίνο. Η μελέτη των Eghabali *et al.* (Eghabali et al., 2016) υποστήριξε πως η τσίχλα χωρίς ζάχαρη σχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο ποσοστό στοματικής βλεννογονίτιδας βαθμού I-II, αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της σοβαρής στοματίτιδας στην ίδια μελέτη. Επίσης, οι Gandemer *et al.* (Gandemer et al., 2007) παρατήρησαν πως η προφυλακτική χρήση φθοριούχου τσίχλας χωρίς ζάχαρη δεν μείωσε το ποσοστό των ασθενών με στοματίτιδα ($p= 0.67$) ή τη μέση διάρκεια της σοβαρής στοματικής βλεννογονίτιδας ($p= 0.54$) όταν λιγότερο τοξικά χημικοθεραπευτικά φάρμακα χορηγήθηκαν. Η προφυλακτική χορήγηση συμπληρώματος καλσιτριόλης δε μείωσε το ποσοστό των ασθενών με στοματίτιδα ($p= 1$), τη σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας ($p= 0.54$) και τη μέση διάρκεια νοσηλείας ($p= 0.8$) σε παιδιά με αναιμία Fanconi που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σύμφωνα με τους Hamidieh *et al.* (Ali Hamidieh et al., 2015). Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πλήρη ύφεση της στοματικής βλεννογονίτιδας ($p= 0.03$) και την ανάρρωση από τη σοβαρή μορφή στοματικής βλεννογονίτιδας ($p= 0.04$) σε παιδιατρικούς ασθενείς. Το υπερκορεσμένο στοματικό διάλυμα φωσφορικού ασβεστίου δεν ήταν αποτελεσματικότερο από το στοματικό διάλυμα ορού για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας οφειλόμενης σε χημειοθεραπεία ($p= 0.12$) σε

παιδιατρικούς ασθενείς, σύμφωνα με τους Immonen *et al.* (Immonen *et al.*, 2020). Επίσης, οι Kamsvåg *et al.* (Kamsvåg *et al.*, 2020) δε βρήκαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα με τη χρήση κρυοθεραπείας για τη μείωση της σοβαρής στοματίτιδας σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η εφαρμογή της Βιταμίνης Ε και της πυκνογενόλης στο στοματικό βλεννογόνο ήταν αποτελεσματική για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας συγκριτικά με την εφαρμογή γλυκερίνης ($p < 0.001$), αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της στοματίτιδας μεταξύ της ομάδας που έλαβε Βιταμίνη Ε και της ομάδας που έλαβε πυκνογενόλη ($p = 0.0988$), σύμφωνα με την μελέτη των Khurana *et al.* (Khurana *et al.*, 2013). Επίσης, η χορήγηση συμπληρώματος Βιταμίνης Α δεν παρουσίασε πλεονέκτημα για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας ($p = 1$) και της σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας ($p = 0.27$) σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στη μελέτη των Pattanakitsakul *et al.* (Pattanakitsakul *et al.*, 2020). Οι Raphael *et al.* (Raphael *et al.*, 2014) δε βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του υπερκορεσμένου στοματικού διαλύματος φωσφορικού ασβεστίου και του placebo για μικρότερη διάρκεια στοματικής βλεννογονίτιδας ($p = 0.069$) σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ωστόσο, η προφύλαξη με συμπληρώματα Bovine colostrum μείωσε σημαντικά την αιχμή της σοβαρότητας της στοματίτιδας σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που έλαβαν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τους Rathe *et al.* (Rathe *et al.*, 2020). Η μελέτη των Schmid *et al.* (Schmid *et al.*, 2006) συμπέρανε πως η παρεντερική διατροφή δε μείωσε τη μέση διάρκεια νοσηλείας συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών σε παιδιά με στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού IV οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία ($p = 0.817$). Ωστόσο, η μελέτη των Konuk Sener *et al.* (Konuk Sener *et al.*, 2019) ανέφερε σημαντικά χαμηλότερο index value στοματίτιδας με το στοματικό διάλυμα βιταμίνης Ε συγκριτικά με το στοματικό διάλυμα χλωρεξιδίνης ή μελιού σε παιδιά νοσηλεύόμενα σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Το μέλι ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερο από την χλωρεξιδίνη για την μείωση του index value στοματίτιδας στην ίδια μελέτη. Η εφαρμογή Βιταμίνης Ε στο στοματικό βλεννογόνο δε συσχετίστηκε με χαμηλότερη μέση βαθμολογία στοματικής βλεννογονίτιδας οφειλόμενη στη δοξορουβικίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο σύμφωνα με τους Sung *et al.* (Sung *et al.*, 2007). Τέλος, η προφυλακτική χορήγηση από το στόμα γλουταμίνης μείωσε τη διάρκεια της νοσηλείας ($p = 0.005$) και το ποσοστό των ασθενών με στοματίτιδα ($p = 0.001$) σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που έλαβαν υψηλή δόση μεθοτρεξάτης στη μελέτη των Widjaja *et al.* (Widjaja *et al.*, 2020)

Πίνακας 7 Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών της συστηματικής ανασκόπησης για την κατηγορία “Άλλοι ετερογενείς παράγοντες”.

Πρώτος συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός τυχαιοποιημένης μελέτης	Περιοχή και περίοδος διενέργειας μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (έτη)	Συγκρινόμενες ομάδες		Νόσος	Θεραπεία	Ορισμός στοματίδας	Διάρκεια παρακολούθησης	Jadad score
Alkhouli et. al., 2020	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Ασία, Ιούνιος 2018- Μάιος 2019	22	3-6	Aloe Vera	Διπτανθρακικά	ΟΛΛ	ΧΜΘ	WHO	8 εβδομάδες	3
Bardellini et. al., 2016	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη, ΜΚ	56	5-18	Βερμπασκοσίδη/Πολυβινυλοπυρρολιδόνη/Γαλουρονικό νάτριο	Placebo	ΟΛΛ	ΧΜΘ	WHO	8 ημέρες	4
Cheng et al., 2003	Μονοκεντρική	Ασία, Απρίλιος 2000- Απρίλιος 2001	34	6-17	Χλωρεξιδίνη	Βενζυδαμίνη	Λευχαιμία, Λέμφωμα, καρκίνος ήπατος, καρκίνος	ΧΜΘ	WHO	21 ημέρες	2

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

							οστών, σάρκωμα μαλακών μορίων				
Cubukcu et al., 2007	Μονοκεντρική	Ασία, Φεβρουάριος 2002- Σεπτέμβριος 2005	40	1-14	Χειρουργική αφαίρεση ελκών	Καμία παρέμβαση	Μυελοβλάστωμα, οστεοσάρκωμα, λέμφωμα	ΧΜΘ	WHO	21 ημέρες	1
Eghbali et al., 2016	Μονοκεντρική	Ασία, Απρίλιος 2014- Ιούνιος 2015	130	5-15	Τσίχλα χωρίς ζάχαρη	Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Τ- λεμφοβλαστική λευχαιμία, οστεοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing	ΧΜΘ	WHO	15 ημέρες	1
Gandemer et al., 2007	Πολυκεντρική	Ευρώπη, Μάρτιος 1999-	140	5-18	Φθοριούχος τσίχλα χωρίς ζάχαρη	Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ, ΟΜΛ, συμπαγής όγκος	ΧΜΘ	WHO	32 ημέρες	2

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

		Δεκέμβριος 2002									
Hamidieh et al., 2015	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Ασία, Ιούνιος 2012- Ιανουάριος 2014	28	1-15	Καλσιτριόλη	Placebo	Αναιμία Fanconi	ΜΑΑΚ	WHO	ΜΚ	4
Immonen et al., 2020	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη, Αύγουστος 2016- Δεκέμβριος 2019	32	2-18	Υπερκορεσμένο στοματικό διάλυμα φωσφορικού ασβεστίου	Στοματικό διάλυμα ορού	Αιματολογική, συμπαγής όγκος, όγκος ΚΝΣ	ΧΜΘ	WHO	14 ημέρες	5
Kamsvag et al., 2020	Πολυκεντρική	Ευρώπη, Σεπτέμβριος 2012- Ιούνιος 2016	49	4-17	Κρυοθεραπεία	Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ, ΟΜΛ, ΧΜΛ, λέμφωμα, νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing, ΜΔΣ, μη κακοήθης νόσος	ΜΑΑΚ	WHO	20 ημέρες	3

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Konuk Sener et al., 2019	Μονοκεντρική	Ασία, Σεπτέμβριος 2016- Νοέμβριος 2017	150	≥ 2 ετών	Χλωροεξιδίνη	Βιταμίνη Ε	Μέλι	ΜΚ	ΜΚ	WHO	21 ημέρες	1
Khurana et al., 2013	Πολυκεντρική	Ασία, ΜΚ	72	6-15	Γλυκερίνη	Βιταμίνη Ε	Πυκνογενόλη	ΟΛΛ, ΟΜΛ, Non-Hogdgin λέμφωμα	ΧΜΘ	WHO	7 ημέρες	2
Pattanakitsakul et al., 2020	Μονοκεντρική	Ασία, Μάιος 2017- Αύγουστος 2018	30	1- 18	Βιταμίνη Α		Καμία παρέμβαση	ΟΛΛ, ΟΜΛΛ, ΧΜΛ, Non-Hogdgin λέμφωμα, Τ-λέμφωμα, ΜΔΣ, νευροβλάστωμα, μυελοβλάστωμα, μη κακοήθης νόσος	ΜΑΑΚ	WHO	7 ημέρες	2

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Raphael et al., 2014	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη, Ιανουάριος 2011- Μάρτιος 2012	29	4-18	Υπερκορεσμένο στοματικό διάλυμα φωσφορικού ασβεστίου	Placebo	ΜΚ	ΧΜΘ, ΜΑΑΚ	NCI-CTC	ΜΚ	5
Rathe et al., 2020	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή	Ευρώπη, Μάρτιος 2013- Νοέμβριος 2016	60	1- 18	Bovine Colostrum	Placebo	ΟΛΛ	ΧΜΘ	NCI-CTC	29 ημέρες	5
Schmid et al., 2006	ΜΚ	Ευρώπη, ΜΚ	30	1-18	Παρεντερική σίτιση	IV Fluid	ΟΛΛ, ΜΔΣ, Non-Hodgkin λέμφωμα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οστεοσάρκωμα/αδιαφοροποίητο σάρκωμα, PNET,	ΧΜΘ	WHO	10 ημέρες	1

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

							ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα				
Sung et al., 2007	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Νότια Αμερική, Ιούνιος 2001-Αύγουστος 2004	16	6-18	Βιταμίνη Ε	Placebo	Σάρκωμα Ewing/ρPNE T, λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, ραβδομυοσάρκωμα	Δοξορουβικήνη-ΧΜΘ	WHO	17 ημέρες	5
Widjaja et al., 2020	Μονοκεντρική, διπλά τυφλή	Ασία, ΜΚ	48	1-18	Γλουταμίνη	Placebo	ΟΛΛ	Υψηλή δόση μεθοτρεξάτης	WHO	14 ημέρες	2

ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΜΑΑΚ: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ΜΔΣ: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ΜΚ: μη καθορισμένο, ΜΜΟ: μεταμόσχευση μυελού των οστών, ΟΛΛ: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΟΜΛΛ: οξεία μη-λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ΟΜΛ: οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, ΧΜΛ: χρόνια μυελογενής λευχαιμία, NCI-CTC: Κλίμακα Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την αξιολόγηση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας, ΟΜ: στοματική βλεννογονίτιδα (oral mucositis), WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας του καρκίνου και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η διαχείριση της στοματίτιδας αποτελεί πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας και απαιτεί την έγκαιρη εφαρμογή παρεμβάσεων για την πρόληψη εμφάνισης της και την αποφυγή καθυστέρησης χορήγησης της αντινεοπλασματικής θεραπείας λόγω των επιπλοκών της. Η παρούσα μελέτη είχε στόχο τη εξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων σχετικά με τις τρέχουσες παρεμβάσεις που εφαρμόζονται επιτυχώς σε παιδιά για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας.

Πρόκειται για την πρώτη συστηματική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας που περιλαμβάνει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αποκλειστικά σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1-18 ετών. Από την συστηματική αναζήτηση της παρούσας μελέτης ανευρέθηκε ένας ικανοποιητικός αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με τις τρέχουσες παρεμβάσεις για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Ωστόσο, μόνο 5 μελέτες συνολικά στις κατηγορίες LLLT, και μέλι πληρούσαν τα κριτήρια για την διεξαγωγή ποσοτικής ανάλυσης. Η παρούσα μετα-ανάλυση υποστηρίζει την τοπική εφαρμογή μελιού στο στοματικό βλεννογόνο για τη θεραπεία της σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας. Η μέση διάρκεια νοσηλείας σε παιδιά με σοβαρή μορφή στοματικής βλεννογονίτιδας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του μελιού. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού $\geq II$ σε παιδιατρικούς ασθενείς με την εφαρμογή LLLT.

Μεταξύ προγενέστερων μετα-αναλύσεων προκύπτουν διαφορετικά συμπεράσματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα του LLLT στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Οι διαφοροποιήσεις αυτές εντοπίζονται ανάμεσα σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, μετα-αναλύσεις με ενήλικες ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο υποστήριξαν την εφαρμογή LLLT για την πρόληψη (de Lima et al., 2020) και τη θεραπεία (Anschau et al., 2019) της στοματικής βλεννογονίτιδας. Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση με παιδιατρικούς και νέους ενήλικες ασθενείς με καρκίνο υποστήριξε τη χρήση LLLT για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας (He et al., 2018). Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με παιδιατρικούς και νέους ενήλικες ασθενείς βρήκε μόνο μια τάση για χαμηλότερη επίπτωση στοματικής βλεννογονίτιδας στη ομάδα LLLT συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου την 7^η έως την 10^η ημέρα αξιολόγησης (Redman et al., 2022). Δυο μετα-αναλύσεις με παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία λόγω καρκίνου δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με στοματική βλεννογονίτιδα όταν

εφαρμόστηκε LLLT (Anschau et al., 2019; Mazhari et al., 2019). Η μια εκ των ανωτέρων μετα-αναλύσεων ανέδειξε σημαντικό πλεονέκτημα της παλιφερμίνης στη μείωση του ποσοστού των ασθενών με στοματίτιδα, της σοβαρότητας και της διάρκειας της σοβαρής μορφής στοματίτιδας σε παιδιά με καρκίνο (Mazhari et al., 2019). Συμπερασματικά, το LLLT φαίνεται πως είναι ωφέλιμο στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, ωστόσο στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι μειώνει τον κίνδυνο στοματίτιδας.

Η χορήγηση μελιού έχει φανεί πως είναι αποτελεσματική για την πρόληψη της στοματίτιδας (Liu et al., 2019) και τη θεραπεία της σοβαρής μορφής στοματίτιδας (Cho et al., 2015; Tian et al., 2020) σύμφωνα με μετα-αναλύσεις που περιλάμβαναν ενήλικες ή ενήλικες-παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία λόγω καρκίνου κεφαλής και τραχήλου δεν βρήκε μικρότερο κίνδυνο για σοβαρής μορφής στοματική βλεννογονίτιδα με τη χορήγηση του μελιού (Co et al., 2016). Μια μετα-ανάλυση με παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία/ακτινοβολία συμπέρανε πως τοπική εφαρμογή του μελιού στο στοματικό βλεννογόνο ήταν αποτελεσματική στη μείωση της εμφάνισης στοματίτιδας και της διάρκειας της στοματικής βλεννογονίτιδας (Hao et al., 2022). Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης για μικρότερη διάρκεια νοσηλείας λόγω σοβαρής μορφής στοματίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς επικουρούν τα συμπεράσματα της παραπάνω μελέτης για την αποτελεσματικότητα του μελιού στα παιδιά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ/ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Η μελέτη στηρίχθηκε στη παρουσίαση των ευρημάτων μελετών που αφορούν δύο είδη θεραπείας, τη θεραπεία με LLLT και με μέλι, έναντι σε μία ομάδα ελέγχου και φαίνεται ότι στη περίπτωση του μελιού υπάρχουν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα. Αυτό δεν είναι ξεκάθαρα αληθές καθώς η σύγκριση μεταξύ LLLT-ομάδας ελέγχου αφορά τη διαφοροποίηση στην έκβαση με cut off την τιμή 2, ενώ η σύγκριση μεταξύ μελιού-ομάδας ελέγχου διεξάγεται με cut off την τιμή 3. Αυτό σημαίνει ότι η βαρύτητα είναι διαφορετική στις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις των δύο συγκρίσεων. Ο περιορισμός αυτός υπεισέρχεται λόγω του τρόπου που είναι ομαδοποιημένα τα στοιχεία των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση και δεν υπάρχει η δυνατότητα άρσης του που θα οδηγούσε σε μία έμμεση και λογική σύγκριση μεταξύ των δύο παρεμβάσεων.

Ένας ακόμα περιορισμός της μελέτης που παρατηρήθηκε αναφορικά με το μέλι είναι πως ο πραγματικός αριθμός των επεισοδίων της σοβαρής μορφής στοματικής βλεννογονίτιδας δεν παρουσιάζεται στην μελέτη των Al Jaouni *et al.* (Al Jaouni *et al.*, 2017) αλλά μόνο ο αριθμός των ασθενών με κάποιο επεισόδιο σοβαρής στοματικής βλεννογονίτιδας που ισούνται με 4 στην ομάδα μελιού και 11 στην ομάδα ελέγχου. Όμως, ακόμα και αν υπολογιστεί το ελάχιστο ένα επεισόδιο ανά ασθενή, η συμπερασματολογία δεν αλλάζει, και το πλεονέκτημα της παρέμβασης με μέλι παραμένει στατιστικά σημαντικό με αναμενόμενη μέση διαφορά ίση ή μεγαλύτερη των 3.5 μονάδων.

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας αποτελεί πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας και θα πρέπει να στοχεύει στην πρόληψη των επιπλοκών, τη μείωση της διάρκειας της νοσηλείας και σαφώς στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η συνεργασία μεταξύ ιατρικού, οδοντιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού είναι απαραίτητη για τη σύνταξη και εφαρμογή κατάλληλων πρωτοκόλλων για την πρόληψη και αντιμετώπιση της. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση καταλήγει στο συμπέρασμα πως η τοπική εφαρμογή μελιού στο στοματικό βλεννογόνο είναι αποτελεσματική για τη μείωση της μέσης διάρκειας νοσηλείας σε παιδιά με σοβαρή μορφή στοματικής βλεννογονίτιδας. Ωστόσο, η χρήση LLLT δε βρέθηκε να είναι αποτελεσματική για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και ιδιαίτερα υψηλής ποιότητας τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται για την περαιτέρω διερεύνηση αποτελεσματικών μεθόδων για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdulrhman, M., Samir El Barbary, N., Ahmed Amin, D., Saeid Ebrahim, R., 2012. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 29, 285–292. <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.669026>
- Al Jaouni, S.K., Al Muhayawi, M.S., Hussein, A., Elfiki, I., Al-Raddadi, R., Al Muhayawi, S.M., Almasaudi, S., Kamal, M.A., Harakeh, S., 2017. Effects of Honey on Oral Mucositis among Pediatric Cancer Patients Undergoing Chemo/Radiotherapy Treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5861024>
- Albaridi, N.A., 2019. Antibacterial Potency of Honey. *Int J Microbiol* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2464507>
- Ali Hamidieh, A., Sherafatmand, M., Mansouri, A., Hadjibabaie, M., Ashouri, A., Jahangard-Rafsanjani, Z., Gholami, K., Reza Javadi, M., Ghavamzadeh, A., Radfar, M., 2015. Calcitriol for Oral Mucositis Prevention in Patients With Fanconi Anemia Undergoing Hematopoietic SCT: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Ther* 23, e1700-e1708. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000269>
- Alkhoul, M., Laflouf, M., Alhaddad, M., 2021. Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Compr Child Adolesc Nurs* 44, 49–62. <https://doi.org/10.1080/24694193.2020.1727065>
- Al-Waili, N.S., Boni, N.S., 2003. Short Communication Natural Honey Lowers Plasma Prostaglandin Concentrations in Normal Individuals. *J Med Food* 6, 129-33. <https://doi.org/10.1089/109662003322233530>
- Amadori, F., Bardellini, E., Conti, G., Pedrini, N., Schumacher, R.F., Majorana, A., 2016. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci* 31, 1231–1236. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>
- Anschau, F., Webster, J., Capra, M.E.Z., de Azeredo da Silva, A.L.F., Stein, A.T., 2019. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 34, 1053-1062. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02722-7>
- Bardellini, E., Amadori, F., Schumacher, R.F., D’ippolito, C., Porta, F., Majorana, A., 2016. Efficacy of a Solution Composed by Verbascoside, Polyvinylpyrrolidone (PVP) and Sodium Hyaluronate in the Treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 38, 559-562. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000669>
- Brizuela, M., Winters, R., 2023. Histology, Oral Mucosa. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115/>

- Brook, I., 2021. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother* 25, 507-513. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.02.001>
- Cardona, A., Balouch, A., Abdul, M.M., Sedghizadeh, P.P., Enciso, R., 2017. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med* 46, 680-688. <https://doi.org/10.1111/jop.12549>
- Cesaro, S., Nesi, F., Tridello, G., Abate, M., Panizzolo, I.S., Balter, R., Calore, E., 2013. A Randomized, Non-Inferiority Study Comparing Efficacy and Safety of a Single Dose of Pegfilgrastim versus Daily Filgrastim in Pediatric Patients after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *PLoS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053252>
- Cheng, K.K.F., 2004. Children’s acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Eur J Oncol Nurs* 8, 341-349. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.04.002>
- Cheng, K.K.F., Chang, A.M., 2003. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs* 26, 476-484. <https://doi.org/10.1097/00002820-200312000-00007>
- Cheng, K.K.F., Lee, V., Li, C.H., Yuen, H.L., Epstein, J.B., 2012. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: The impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer* 20, 2335–2342. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1343-1>
- Cho, H.K., Jeong, Y.M., Lee, H.S., Lee, Y.J., Hwang, S.H., 2015. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck Cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope* 125, 2085–2092. <https://doi.org/10.1002/lary.25233>
- Chung, H., Dai, T., Sharma, S.K., Huang, Y.Y., Carroll, J.D., Hamblin, M.R., 2012. The nuts and bolts of low-level laser (Light) therapy. *Ann Biomed Eng* 40, 516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- Co, J.L., Mejia, M.B.A., Que, J.C., Dizon, J.M.R., 2016. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature. *Head Neck* 38, 1119-1128. <https://doi.org/10.1002/hed.24431>
- Cruz, L.B., Ribeiro, A.S., Rech, A., Rosa, L.G.N., Castro, C.G., Brunetto, A.L., 2007. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 48, 435–440. <https://doi.org/10.1002/pbc.20943>
- Çubukçu, Ç.E., Sevinir, B., 2007. Debridement could be a solution to promote healing of established oral mucositis in children, *Eur Arch Paediatr Dent* 8, 105-112. <https://doi.org/10.1007/BF03262578>
- Cunningham, R.M., Walton, M.A., Carter, P.M., 2018. The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. *N Engl J Med* 379, 2468-2475. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1804754>
- Damascena, L.C.L., de Lucena, N.N.N., Ribeiro, I.L.A., de Araujo, T.L.P., de Castro, R.D., Bonan, P.R.F., Lima Neto, E. de A., de Araújo Filho, L.M., Valença, A.M.G., 2018. Factors contributing to

the duration of chemotherapy-induced severe oral mucositis in oncopediatric patients. *Int J Environ Res Public Health* 15. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061153>

De Koning, B.A.E., Philipsen-Geerling, B., Hoijer, M., Hählen, K., Büller, H.A., Pieters, R., 2007. Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF- β 2 in childhood cancer patients: Results from a randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer* 48, 532–539. <https://doi.org/10.1002/pbc.20910>

De Lima, V.H.S., de Oliveira-Neto, O.B., da Hora Sales, P.H., da Silva Torres, T., de Lima, F.J.C., 2020. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 102. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104524>

Docimo, R., Anastasio, M.D., Bensj, C., 2022. Chemotherapy-induced oral mucositis in children and adolescents: a systematic review. *Eur Arch of Paediatr Dent* 23, 501-511. <https://doi.org/10.1007/s40368-022-00727-5>

Eghbali, A., Taherkhanchi, B., Bagheri, B., Sadeghi Sedeh, B., 2016. Effect of Chewing Gum on Oral Mucositis in Children Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Study. *Iran J Ped Hematol Oncol* 6, 9-14.

Feller, L., Masilana, A., Khammissa, R.A.G., Altini, M., Jadwat, Y., Lemmer, J., 2014. Melanin: The biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. *Head Face Med*. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-8>

Gandemer, V., Le Deley, M.C., Dollfus, C., Auvrignon, A., Bonnaure-Mallet, M., Duval, M., De Lumley, L., Hartmann, O., Mechinaud, F., Sirvent, N., Orbach, D., Doireau, V., Boutard, P., Dalle, J.H., Reguerre, Y., Pautard, B., Aubier, F., Schneider, P., Suc, A., Couillaut, G., Schmitt, C., 2007. Multicenter Randomized Trial of Chewing Gum For Preventing Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 29, 86-94. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318030a3e4>.

Gheldof, N., Engeseth, N.J., 2002. Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in vitro lipoprotein oxidation in human serum samples. *J Agric Food Chem* 50, 3050–3055. <https://doi.org/10.1021/jf0114637>

Gobbo, M., Verzegnassi, F., Ronfani, L., Zanon, D., Melchionda, F., Bagattoni, S., Majorana, A., Bardellini, E., Mura, R., Piras, A., Petris, M.G., Mariuzzi, M.L., Barone, A., Merigo, E., Decembrino, N., Vitale, M.C., Berger, M., Defabianis, P., Biasotto, M., Ottaviani, G., Zanazzo, G.A., 2018. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatr Blood Cancer* 65. <https://doi.org/10.1002/pbc.27098>

Groeger, S., Meyle, J., 2019. Oral mucosal epithelial cells. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00208>

Hao, S., Ji, L., Wang, Y., 2022. Effect of Honey on Pediatric Radio/Chemotherapy-Induced Oral Mucositis (R/CIOM): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. <https://doi.org/10.1155/2022/6906439>

- He, M., Zhang, B., Shen, N., Wu, N., Sun, J., 2018. 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*. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3043-4>
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A.D., Savović, J., Schulz, K.F., Weeks, L., Sterne, J.A.C., 2011. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)* 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Immonen, E., Aine, L., Nikkilä, A., Parikka, M., Grönroos, M., Vepsäläinen, K., Palmu, S., Helminen, M., Peltomäki, T., Lohi, O., 2020. Randomized controlled and double-blinded study of Caphosol versus saline oral rinses in pediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 67. <https://doi.org/10.1002/pbc.28520>
- Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J.M., Gavaghan, D.J., McQuay, H.J., 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Kamsvåg, T., Svanberg, A., Legert, K.G., Arvidson, J., von Essen, L., Mellgren, K., Toporski, J., Winiarski, J., Ljungman, G., 2020. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a feasibility study and randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 28, 4869–4879. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05258-2>
- Karaman, K., Sarıca, A., Keskin Tunc, S., Karaman, S., 2022. Is Low-level Laser Therapy a Candidate to Be a Good Alternative in the Treatment of Mucositis in Childhood Leukemia? *J Pediatr Hematol Oncol* 44, 199-203. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002306>
- Khurana, H., Pandey, R.K., Saksena, A.K., Kumar, A., 2013. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis* 19, 456–464. <https://doi.org/10.1111/odi.12024>
- Kingsmill, V.J., Berkovitz, B.K.B., Barrett, A.W., 2005. An immunohistochemical analysis of human Merkel cell density in gingival epithelium from dentate and edentulous subjects. *Arch Oral Biol* 50, 883–887. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2005.02.004>
- Konuk Sener, D., Aydin, M., Cangur, S., Guven, E., 2019. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs* 45, e95–e101. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.02.001>
- Kostler, W.J., Hejna, M., Wenzel, C., Zielinski, C.C., 2001. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 51, 290-315. <https://doi.org/10.3322/canjclin.51.5.290>
- Kuhn, A., Porto, F.A., Miraglia, P., Brunetto, A.L., 2009. Low-level Infrared Laser Therapy in Chemotherapy-induced Oral Mucositis A Randomized Placebo-controlled Trial in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 31, 33-37. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318192cb8e>
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D.M., McGuire, D.B., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D.E., Raber-Durlacher, J.E., Sonis, S.T., Elad, S., Al-Dasooqi, N., Brennan, M., Gibson, R., Fulton, J., Hewson, I., Jensen, S.B., Logan, R., Öhrn, K.E.O., Sarri, T.,

- Saunders, D., von Bültzingslöwen, I., Yarom, N., Allemano, J., Al-Azri, A.R., Antunes, H.S., Ariyawardana, A., Bateman, E., Blijlevens, N., Boers-Doets, C.B., Bossi, P., Brown, C.G., Chang, Y.C., Cheng, K.K., Cooksley, C., Correa, E.P., Dennis, K., Di Palma, M., Drucker, S., Eilers, J., Escalante, C., Estilo, C.L., Everaus, H., Fijlstra, M., Fliedner, M., Freidank, A., Gerber, E., Gibson, F., Gomez, J.G., Halm, J., Hita, G., Hutchins, R.D., Hodgson, B., Hovan, A., Jarvis, V., King, E.E., Kouloulis, V.E., Latortue, M.C., Lees, J., Lopes, N.N.F., Loprinzi, C., Michelet, M., Mori, T., Nair, R.G., Nicola, P., Oberle-Edwards, L.K., Osaguona, A., Parelkar, P., Park, J., Parker, I., Pettersson, B.G., Potting, C., Rao, N.G., Riesenbeck, D., Rouleau, T., Schubert, M.M., Silverman, S., Soga, Y., Spijkervet, F.K.L., Stokman, M., Stringer, A.M., Tissing, W.J.E., van der Velden, W.J.F.M., van de Wetering, M.D., Vithala, M., Weikel, D.S., Yazbeck, R., Yeoh, E., Zadik, Y., 2014a. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- Lalla, R. V., Saunders, D.P., Peterson, D.E., 2014. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am* 58, 341-349. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
- Legouté, F., Bensadoun, R.J., Seegers, V., Pointreau, Y., Caron, D., Lang, P., Prévost, A., Martin, L., Schick, U., Morvant, B., Capitain, O., Calais, G., Jadaud, E., 2019. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: Results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol* 14, 83. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1292-2>
- Liu, T.M., Luo, Y.W., Tam, K.W., Lin, C.C., Huang, T.W., 2019. Prophylactic and therapeutic effects of honey on radiochemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 27, 2361-2370. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04722-3>
- Lucchese, A., Matarese, G., Manuelli, M., Ciuffreda, C., Bassani, L., Isola, G., Cordasco, G., Gherlone, E., 2016. Reliability and efficacy of palifermin in prevention and management of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. *Minerva Stomatol* 65, 43-50.
- Mazhari, F., Shirazi, A.S., Shabzendehtar, M., 2019. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.27403>
- Medeiros-Filho, J.B., Maia Filho, E.M., Ferreira, M.C., 2017. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 18, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.004>
- Miller, M.M., Donald, D. V., Hagemann, T.M., 2012. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther* 17, 340-350. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.4.340>
- Miranda-Silva, W., Gomes-Silva, W., Zadik, Y., Yarom, N., Al-Azri, A.R., Hong, C.H.L., Ariyawardana, A., Saunders, D.P., Correa, M.E., Arany, P.R., Bowen, J., Cheng, K.K.F., Tissing, W.J.E., Bossi, P., Elad, S., 2021. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 29. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05803-4>

Nicolatou-Galitis, O., Bossi, P., Orlandi, E., Bensadoun, R.-J., 2021. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer* 10, 5701-5709. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06048-5>/Published

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., Moher, D., 2021. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Park, S.H., Lee, H.S., 2019. Meta-analysis of oral cryotherapy in preventing oral mucositis associated with cancer therapy. *Int J Nurs Pract* 25, e12759. <https://doi.org/10.1111/ijn.12759>

Pattanakitsakul, P., Chongviriyaphan, N., Pakakasama, S., Apiwattanakul, N., 2020. Effect of vitamin A on intestinal mucosal injury in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy: A quasai-randomized trial. *BMC Res Notes* 13, 464.
<https://doi.org/10.1186/s13104-020-05307-8>

Pistevou-Gompaki Kyriaki, P., 2012. Oral Mucositis: understanding the pathology and management, *HIPPOKRATIA* 16, 215-216.

Pritchard-Jones, K., Pieters, R., Reaman, G.H., Hjorth, L., Downie, P., Calaminus, G., Naafs-Wilstra, M.C., Steliarova-Foucher, E., 2013. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: Lessons from high-income countries. *Lancet Oncol* 14, e95-e103.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70010-X)

Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C. La, Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., Strano, S., 2020. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 39, 210.
<https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>

Qutob, A.F., Allen, G., Gue, S., Revesz, T., Logan, R.M., Keefe, D., 2013. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment: A retrospective and a prospective study. *Supportive Care in Cancer* 21, 1113–1120.
<https://doi.org/10.1007/s00520-012-1633-2>

Raber-Durlacher, J.E., Von Bültzingslöwen, I., Logan, R.M., Bowen, J., Al-Azri, A.R., Everaus, H., Gerber, E., Gomez, J.G., Pettersson, B.G., Soga, Y., Spijkervet, F.K.L., Tissing, W.J.E., Epstein, J.B., Elad, S., Lalla, R. V., 2013. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21, 343-355.
<https://doi.org/10.1007/s00520-012-1594-5>

Raphael, M.F., Den Boer, A.M., Kollen, W.J.W., Mekelenkamp, H., Abbink, F.C.H., Kaspers, G.J.L., Zomer-Kooijker, K., Molmans, B.H.W., Tissing, W.J.E., 2014. Caphosol, a therapeutic option in case of cancer therapy-induced oral mucositis in children?: Results from a prospective multicenter double blind randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 22, 3-6.
<https://doi.org/10.1007/s00520-013-2015-0>

Rathe, M., De Pietri, S., Wehner, P.S., Frandsen, T.L., Grell, K., Schmiegelow, K., Sangild, P.T., Husby, S., Müller, K., 2020. Bovine Colostrum Against Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Toxicity in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-

Controlled Trial. JPEN J Parenter Enteral Nutrition 44, 337–347.

<https://doi.org/10.1002/jpen.1528>

Redman, M.G., Harris, K., Phillips, B.S., 2022 Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer: a meta-analysis & systematic review considering safety and efficacy. Arch Dis Child 107, 128-133. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321216>

Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer program]. Version 5.4. Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2020

Reyad, F.A., Elsayed, N.M., El Chazli, Y., 2023. Photobiomodulation for chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic children: A randomized controlled clinical trial. Oral Dis 29, 2239–2247. <https://doi.org/10.1111/odi.14217>

Ribeiro da Silva, V.C., da Motta Silveira, F.M., Lima, G.S., da Cruz, M.M.D., Caldas Júnior, A. de F., Pina Godoy, G., 2018a. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. Photodiagnosis Photodyn Ther 21, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>

Ribeiro da Silva, V.C., da Motta Silveira, F.M., Lima, G.S., da Cruz, M.M.D., Caldas Júnior, A. de F., Pina Godoy, G., 2018b. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. Photodiagnosis Photodyn Ther 21, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>

Schmid, I., Schmitt, M., Streiter, M., Meilbeck, R., Albert, M.H., Reinhardt, D., Stachel, D., 2006. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. Eur J Cancer 42, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.020>

Mohamed, S.S., A., Al-Douri, A.S., 2008. The effect of Honey on the Healing of Oral Ulcers (Clinical Study). Al-Rafidain Dent J 8, 157-160.

Soares, A. dos S., Wanzeler, A.M.V., Cavalcante, G.H.S., Barros, E.M. da S., Carneiro, R. de C.M., Tuji, F.M., 2021. Therapeutic effects of andiroba (Carapa guianensis Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. J Ethnopharmacol 264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113365>

Sonis, S.T., 2007. Pathobiology of oral mucositis: Novel insights and opportunities. J Support Oncol 5, 3-11.

Sonis, S.T., Elting, L.S., Keefe, D., Peterson, D.E., Schubert, M., Hauer-Jensen, M., Bekele, B.N., Raber-Durlacher, J., Donnelly, J.P., Rubenstein, E.B., 2004. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. Cancer. <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>

Sung, L., Robinson, P., Treister, N., Baggott, T., Gibson, P., Tissing, W., Wiernikowski, J., Brinklow, J., Dupuis, L.L., 2017. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. BMJ Support Palliat Care. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000804>

Sung, L., Tomlinson, G.A., Greenberg, M.L., Koren, G., Judd, P., Ota, S., Feldman, B.M., 2007. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral

mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer* 43, 1269–1275.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.02.001>

Tian, X., Xu, L., Liu, X., Wang, C.C., Xie, W., Jiménez-Herrera, M.F., Chen, W., 2020. Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 9, 1431–1441.

<https://doi.org/10.21037/apm-20-44>

Tomažević, T., Potočnik, U., Cizerl, D., Jazbec, J., 2020. Optimization of photobiomodulation protocol for chemotherapy-induced mucositis in pediatric patients. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 38, 466–471. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4794>

Tomlinson, D., Gibson, F., Treister, N., Baggott, C., Judd, P., Hendershot, E., Maloney, A.M., Doyle, J., Feldman, B., Sung, L., 2009. Designing an oral mucositis assessment instrument for use in children: Generating items using a nominal group technique. *Support Care Cancer* 17, 555–562. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0523-0>

Tsurusawa, M., Watanabe, T., Goshō, M., Mori, T., Mitsui, T., Sunami, S., Kobayashi, R., Fukano, R., Tanaka, F., Fujita, N., Inada, H., Sekimizu, M., Koh, K., Kosaka, Y., Komada, Y., Saito, A.M., Nakazawa, A., Horibe, K., 2016. Randomized study of granulocyte colony stimulating factor for childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group B-NHL03 study. *Leuk Lymphoma* 57, 1657–1664.

<https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1106534>

Valentine, J.C., Pigott, T.D., Rothstein, H.R., 2010. How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 35, 215–247.

<https://doi.org/10.3102/1076998609346961>

Vitale, M.C., Modaffari, C., Decembrino, N., Zhou, F.X., Zecca, M., Defabianis, P., 2017. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci* 32, 1423–1428. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2266-y>

Volpato, L.E.R., Silva, T.C., Oliveira, T.M., Sakai, V.T., Machado, M.A.A.M., 2007. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*.

[https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30110-5)

Wang, Y.P., Chen, I.C., Wu, Y.H., Wu, Y.C., Chen, H.M., Yu-Fong Chang, J., 2017. Langerhans cell counts in oral epithelial dysplasia and their correlation to clinicopathological parameters. *J Formos Med Assoc* 116, 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.02.006>

Widjaja, N.A., Pratama, A., Prihaningtyas, R.A., Irawan, R., Ugrasena, I., 2020. Efficacy oral glutamine to prevent oral mucositis and reduce hospital costs during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 21, 2117–2121.

<https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.2117>

Zecha, J.A.E.M., Raber-Durlacher, J.E., Nair, R.G., Epstein, J.B., Elad, S., Hamblin, M.R., Barasch, A., Migliorati, C.A., Milstein, D.M.J., Genot, M.T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, I., van Diessen, J., de Lange, J., Smeele, L.E., Schubert, M.M., Bensadoun, R.J., 2016. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management

Νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε
παιδιατρικούς ασθενείς: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
ΠΜΣ *“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications
and treatment protocols. Support Care Cancer. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y>