



Kemik iliği transplantasyonu yapılan pediatrik olgularda mukokutanöz bulgular

Mucocutaneous findings in pediatric patients with bone marrow transplantation

Serap Aksoylar, Can Ceylan, Aslı Günaydın, İlgen Ertam, Mehmet Kantar*, Arzu Tuna, Nazan Çetingül*, Savaş Kansoy*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, *Onkoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kemik iliği transplantasyonu (KİT), pediatrik hastalarda birçok malign ve malign olmayan hastalıkta kullanılmaktadır. Transplantasyon yapılan hastalarda gözlenen deri belirtileri, genellikle altta yatan primer hastalığa ya da uygulanan yoğun kemoterapi ve radyoterapi protokollerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, KİT yapılan pediatrik olgularda mukokutanöz lezyonların tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2011 yılları arasında KİT yapılması planlanan toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Olguların ilk dermatolojik muayeneleri yapıldıktan sonra ilk ay içerisinde her hafta, takip eden 5 aylık süreçte ayda bir ve son 1,5 yılda ise her 3 ayda bir dermatolojik muayeneleri tekrarlanmıştır.

Bulgular: Kırk bir olgu çalışmayı tamamladı. Toplam 41 olgunun yaş ortalaması 9,24 (minimum=1 yaş, maksimum=17 yaş); hastaların 26'sı (%64) erkek, 15'i (%36) kadındır. Görülme sıklığı oranlarına göre dermatolojik belirtiler mukozit (%75,6), xeroderma (%70,7), alopesi (%46,3), aftöz stomatit (%22), kutanöz hiperpigmentasyon (%22), tırnak bozuklukları (%24,3), enflamatuvar deri hastalıkları (%24,2), enfeksiyöz hastalıklar (%15,5), graft versus host hastalığı (%17,1) ve makülopapüler döküntü (%4,8) şeklinde sıralanmıştır.

Sonuç: KİT hastalarında dermatolojik hastalıklar sıklıkla görülebilmektedir. Dermatolojik belirtilerin yakın takibi bu hasta grubunda tedavinin komplikasyonlarını azaltmada önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, deri, kemik iliği transplantasyonu

Abstract

Background and Design: Bone marrow transplantation (BMT) is performed for many malignant and non-malignant diseases in pediatric patients. Cutaneous signs in transplant patients are usually encountered in the presence of underlying primary diseases or due to the intense conditioning regimens that include chemotherapy and radiotherapy protocols. In this study, it is aimed to define mucocutaneous changes in pediatric patients with BMT.

Materials and Methods: A total of 44 patients, in whom BMT was planned between 2010 and 2011, were included in the study. Dermatological examinations were performed at the beginning of the study and were repeated once a week in the first month, once a month in the following 5 months; and once in every 3 months in the last 1.5 years of follow-up.

Results: Forty-one patients were completed the study. The mean age of 41 patients was 9.24 years (range: 1-17 years). Of the subjects, 26 (64%) were male and 15 (36%) were female. Dermatological signs, in order of frequency, were mucositis (75.6%), xeroderma (70.7%), alopecia (46.3%), nail disorders (24.3%), inflammatory skin diseases (24.2%), aphthous stomatitis (22%), cutaneous hyperpigmentation (22%), graft versus host diseases (17.1%), infectious diseases (15.5%), and maculopapular rash (4.8%).

Conclusion: Dermatological diseases can be frequently observed in BMT patients. Close monitoring of dermatological signs is important to minimize the complications of the treatment in this patient group.

Keywords: Child, skin, bone marrow transplantation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İlgen Ertam, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 715 45 04 E-posta: ilgertam@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 14.01.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.03.2016

Giriş

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) belirli hastalıklarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon yapılan hastalarda gözlenen deri belirtileri, genellikle altta yatan primer hastalığa ya da uygulanan çoklu kemoterapi ve radyoterapi protokollerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kemoterapötik ajanlar yüksek mitotik aktivite gösteren hücreleri etkilediğinden, deri ve deri ekleri de tedavi sırasında olumsuz etkilenebilmektedir¹⁻³. Yine bu hastalarda ileri dönemde transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklar gözlenebilmektedir⁴. Literatürde KİT uygulanan pediyatrik olgularda kemoterapötik ilaçlara bağlı mukokutanöz belirtiler bildirilmiş^{1,2} olmakla birlikte bu konuda kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada KİT yapılan pediyatrik olgularda gelişebilecek mukokutanöz lezyonların tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Pediyatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (No: 10-11.1/54-2011).

Çalışmaya 2010-2011 yılları arasında KİT yapılması planlanan toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Olguların ilk dermatolojik muayeneleri yapıldıktan sonra ilk ay içerisinde her hafta, takip eden 5 aylık süreçte ayda bir ve son 1,5 yılda ise her 3 ayda bir olacak şekilde dermatolojik muayeneleri tekrarlanmıştır. Deri belirtileri saptanan olguların fotoğrafları çekilmiştir. Gerekli olan olgularda, deri biyopsisi alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sorumlu vasisinden alınmıştır.

Tüm hastalarda ilk tanı, yaş, cinsiyet, kök hücre infüzyon tarihi, transplantasyon tipi (allojenik/otolog), donör tipi (akraba/değil), kök hücre kaynağı, tedaviler ve gözlenen deri belirtileri kaydedilmiştir. Uygulanan tedaviler kemoterapötikler, antibiyotikler, antifungaller ve antiviraller olarak gruplandırılmıştır. Tanımlanan mukokutanöz bulgular da enfeksiyöz dermatozlar (mukokutanöz kandidiyazis, paronişi, tinea versikolor), enflamatuvar dermatozlar (asteatotik egzema, kontakt dermatit, seboreik dermatit), kseroderma, makülopapüler döküntü, Graft versus host hastalığı (GVHH), tırnak bozuklukları, alopesi, mukozit, oral aftöz lezyonlar ve deride hiperpigmentasyon olarak sınıflandırılmıştır. Takip döneminde erken post-transplantasyon döneminde ölen iki hasta ve çalışmaya dahil olmak istemeyen bir hasta olmak üzere toplamda üç hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Bu yüzden çalışmada mukokutanöz belirtiler açısından toplam 41 hasta değerlendirmeye alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS yazılım sürümü 15.0, ki-kare ve Fisher kesin test analizleri kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Toplam 41 olgunun yaş ortalaması 9,24 (minimum=1 yaş, maksimum=17 yaş); hastaların 26'sı (%64) erkek, 15'i (%36) kadındır. KİT öncesi yapılan dermatolojik muayenede olgularda kayda değer dermatolojik bulgu saptanmadı.

Olguların hastalık ve transplantasyon karakteristikleri Tablo 1 ve 2'de belirtilmiştir.

Hastaların primer tanıları hematolojik maligniteler, solid tümörler, talasemi majör, kemik iliği yetmezliği, konjenital immün yetmezlikler

ve diğer hastalıklar (ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz) olacak şekilde sınıflandırıldı. Hematolojik maligniteler; akut miyeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin lenfoma ve miyelodisplastik sendrom olarak, solid tümörler; nöroblastom, rabdomyosarkom, primitif nöroektodermal tümör, Ewing sarkom olarak, konjenital immün yetmezlikler; Wiskott Aldrich sendromu, X'e bağlı kronik granülomatöz hastalık, temel doku-uygunluğu bileşeni 2 ekspresyon reseptör defekti ve interferon-gamma tam reseptör defektleri olarak alt gruplara ayrıldı. Bu gruplara dahil edilemeyen ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz ise ayrı bir grup olarak belirlendi.

Allojenik KİT 32 olguda (%78) uygulanırken, otolog KİT dokuz olguda (%22) uygulanmıştır. Solid tümörlerde yüksek doz kemoterapide karboplatin/etoposid/melfalan ya da busulfan/melfalan kullanılmıştır. Tüm akraba olmayan transplant yapılan hastalarda anti-timosit globulin tedavisi eklenmiştir. Tüm hastalara enfeksiyon profilaksisi için antibiyotik (siprofloksasin), antiviral (asiklovir) ve antifungal (flukonazol) tedavisi verilmiştir.

Siklosporin±metotreksat GVHH profilaksisinde en yaygın kullanılan kemoterapi protokolüdür. Erken post-transplantasyon döneminde 40 çocuk hastada febril nötropeni nedeniyle antibiyoterapi (piperasilin-tazobaktam, amikasin, meropenem, teikoplanin) kullanılmıştır. Destek tedavi olarak da antiemetik, antimikrobiyal, analjezik ve oral hijyen için uygulanan rejimler uygulanmıştır. Sodyum bikarbonat ya da salin ve glutaminle ağız yıkama günde 4-6 kez önerilmiştir. Her hasta günlük banyoya alınmıştır.

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre nakli olan 41 çocuk olgunun bazal karakteristikleri

Özellikler	
Yaş (ortalama)	9,2 yaş (1-17,5 yaş)
Cinsiyet	
Kadın	26
Erkek	15
Tanı	
Hematolojik maligniteler	18
Solid tümörler	7
Talasemi major	7
Kemik iliği yetmezliği	5
Konjenital immünyetmezlikler	4
Diğer hastalıklar (ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz)	1

Tablo 2. Kemik iliği transplantasyon kaynağı

Transplant tipi	
Allojenik	32
Otolog	9
Donör*	
Uyumlu kardeş/akraba	23
Uyumlu/akraba değil	8
Uyumsuz/akraba değil	1

*Yalnızca allojenik transplantasyonlar (n=32)

Görülme sıklığı oranlarına göre dermatolojik belirtiler mukozit (%75,6), kseroderma (%70,7), alopesi (%46,3), aftöz stomatit (%22), kutanöz hiperpigmentasyon (%22), tırnak bozuklukları (%24,3), enflamatuvar deri hastalıkları (%24,2), GVHH (%17,1), enfeksiyöz hastalıklar (%15,5) ve makülopapüler döküntü (%4,8) şeklinde sıralanmıştır (Tablo 3).

Görülme sıklığı oranlarına göre enflamatuvar dermatozlar seboreik dermatit (%12,1), asteatotik egzama (%9,7) ve kontakt dermatit (%2,4) olarak sıralanırken enfeksiyöz dermatozlar ise tinea versikolor (%8,3), mukokutanöz kandidiyazis (%4,8) ve paronişi (%2,4) olarak sıralanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların altısında (%14,6), akut GVHH gelişmiş, bu hastaların tamamında da deri tutulumu gözlenmiştir. GVHH gelişen hastaların ikisinde diyare ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmış, geri kalan olgularda ise gastrointestinal bozukluğa rastlanmamıştır. Palmoplantar tutulum tüm akut ve kronik GVHH olgularında gözlenmiştir. Akut GVHH'nin klinik bulguları eritematöz makülopapüler döküntü şeklindedir (Resim 1). Olgularımızdan birinde skleroderma benzeri kronik GVHH, KİT yapıldıktan 6 ay sonra gelişmiştir. GVHH tanısı tüm hastalarda deri biyopsileriyle histopatolojik olarak da doğrulanmıştır.

Allojenik ve otolog KİT yapılan gruplar deri bulguları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kemik iliği kaynağına göre insan lökosit antijeni uyumlu grup ile uyumsuz grubun mukokutanöz bulgular açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan hasta grubunda alopesi, kemik iliği ya da kordon kanı kullanılan gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,046$).

Tartışma

Günümüzde KİT, pediyatrik hasta grubunda birçok endikasyonda yapılmaktadır. KİT yapılan hasta sayısının artması ve KİT öncesi

uygulanan yoğun kemoterapi rejimleri, sekonder toksik ve immünolojik reaksiyonların görülme sıklığını arttırmıştır^{5,6}.

Bu çalışmada, KİT hastalarında rastlanan deri bulguları sırasıyla mukozit, kseroderma, alopesi ve tırnak bozuklukları olarak gözlenmiştir. Mukozit ve alopesi takiplerin ortalama 1-3. ayında daha sık gözlenirken, hiperpigmentasyon, tırnak bozuklukları ve kseroderma 6. aydan sonra gözlenmiştir. Allojenik ve otolog KİT yapılan hasta grupları arasında deri bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Mukozit, araştırmamızda en sık (%75,6) görülen bulgu olmuştur. Mukozit, kanser tedavisi gören hastalarda sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Semptomlar hafif ağrı ve eritemden yaygın ağrılı ülserasyonlara kadar değişebilmektedir⁷. Çalışmalarda en sık hafif eriteme rastlandığı bildirilmiştir⁸. Onkoloji hastalarında oral mukoza bakımı önemlidir. Çeşitli oral mukoza bakım protokolleri olan bu tabloda, sentetik prostaglandin E1 analogu olan misoprostol gargara etkisiz bulunmuştur⁹. Alopesi (%46,3) ve tırnak bozukluklarının (%24,3), kemoterapötik ajanların yüksek mitotik aktiviteye sahip deri ekleri üzerindeki olumsuz etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Anagen effluvium sıklıkla kemoterapi başlangıcını takip eden 2-4 hafta içerisinde gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda anagen effluvium kemoterapi başlangıcından sonraki bir ay içerisinde gözlenmiştir. Terminal kıl köklerinde hücre yenilenmesinin daha hızlı olması nedeniyle sağlıklı derideki olumsuz etkiler kaş, kirpikler, aksiller ve pubik kıllarda daha erken fazlarda gözlenmektedir. Bleomisin, sisplatin, doksorubisin, melfalan ve vinkristin daha sık onikodistrofiye yol açtığı bildirilen kemoterapötik ajanlardır. Kemoterapi sırasında gözlenen tırnak bozuklukları doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Mekanizması net olarak bilinmese de kemoterapötik ajanların direkt toksik ya da antianjiyogenik etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir⁶. Ayrıca immobilizasyon, hipoksi ve çoklu ilaç kullanımı da KİT sonrası yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli takip edilen hastalarda tırnak distrofisi gelişiminde temel neden olabilmektedir¹⁰. Çalışmamızda gözlenen tırnak değişiklikleri; longitudinal ve horizontal sırtlanma, tırnaklarda

Tablo 3. Deri bulguları ve sıklığı

Deri bulguları	Sayı (n)	Sıklık (%)
Mukozit	31	75,6
Kseroderma	29	70,7
Alopesi	19	46,3
Tırnak değişiklikleri	10	24,3
Aftöz stomatit	9	22
Hiperpigmentasyon	9	22
GVHH	7	17,1
Seboreik dermatit	5	12,1
Asteatotik egzama	4	9,7
Tinea versikolor	3	8,3
Mukokutanöz kandidiyazis	2	4,8
Makülopapüler döküntü	2	4,8
Paronişi	1	2,4
Kontakt dermatit	1	2,4
GVHH: Graft versus host hastalığı		



Resim 1. Akut Graft versus host hastalığı hastasında eritemli makülopapüler erüpsiyon

incelme/kırılma ve onikolizdir. Literatürde hidroksiüre kullanımı ile melanonişi gelişimi bildirilmişse¹¹ de çalışmamızda bu ajan kullanılan hastaların hiçbirinde melanonişi gözlenmemiştir.

Manzoni ve ark.'nın¹ KİT yapılan 11 pediyatrik hasta ile yaptıkları çalışmada alopesi (%73), ilaç ilişkili hiperpigmentasyon (%56), peteşi ve purpura (%44), mukozit (%42) ve kseroderma (%34) gelişimi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, alopesi %46,3, hiperpigmentasyon %22, mukozit %75,6, kseroderma %70,7 oranlarında saptanmıştır. Manzoni ve ark.¹ çalışmasında olgu sayısının az olması, kemoterapi protokollerinin farklılıklar gösterebilmesi gibi faktörler sonuçlardaki farklılıkları açıklayabilir. Ayrıca, bizim olgularımızda görülen yüksek mukozit ve kseroderma olguların bu konudaki bakımlarının daha az olması ile ilişkili olabilir.

Literatürde 10 yaş altı KİT yapılan olgularda akut GVHH sıklığı %13, 10-19 yaş arası %30 olarak bildirilmiştir¹. Bizim çalışmamızda GVHH gelişim oranı %17,1 olarak saptanırken, bunların altısı akut, biri kronik formdur. On yaş altı grupta %16,1 GVHH gelişirken, 10 yaş üstü grupta bu oran %20 olarak saptanmıştır. GVHH, KİT yapılan olgular arasında sıklıkla gözlenen, deri ve sistemik tutulumla giden ve hatta yaşamı tehdit edebilecek bir reaksiyondur. Deri en sık ve başlangıçta tutulan organdır. Byun ve ark.¹² akut GVHH (n=22) ve ilaç sensitivitesi (n=17) olan erişkin hastalarda, palmoplantar bölge ve yüz tutulumunun akut GVHH olgularında daha sık gözlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca akut GVHH olgularının genellikle asemptomatik olduğunu, ilaç hipersensitivitesi olan olgularda da pruritusun yaygın bir semptom olduğunu bildirmişlerdir. Diyare, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomlar akut GVHH olgularında sıklıkla gözlenen ekstrakutanöz bulgulardır. Araştırmacılar, 2-3 günden uzun süren makülopapüler erüpsiyon, kliniğe eşlik eden diyare ve hiperbilirubineminin akut GVHH tanısını desteklediğini bildirmişlerdir¹². Bizim çalışmamızda altı akut GVHH olgusunun ikisinde diyare ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği mevcutken, diğer olgularda gastrointestinal sistem patolojisi gözlenmemiştir. Palmoplantar tutulum çalışmamızdaki tüm akut ve kronik GVHH olgularında gözlenmiştir. Kronik GVHH, de novo gelişebileceği gibi akut GVHH gibi başlayıp adım adım kronik varyanta progrese olabilir¹³. Olgularımızdan birinde skleroderma benzeri kronik GVHH KİT sonrası 6 ayda gelişmiştir.

Olguların %22'sinde gözlenen kutanöz hiperpigmentasyon kemoterapötik ajanların sık görülen bir yan etkisidir. Hiperpigmentasyon deriye lokalize olabilirken, mukokutanöz membran ya da tırnak tutulumu ile de karşımıza çıkabilir. Bizim çalışmamızda, sıklıkla kutanöz hiperpigmentasyona yol açan kemoterapötik ajanlar; bulsulfan, siklofosamid, hidroksiüre ve metotreksattır. Hiperpigmentasyonun, kemoterapötiklerin melanositler üzerindeki sekonder toksik etkisine bağlı gelişebileceği öne sürülmüştür¹⁴. Generalize hiperpigmentasyonla birlikte uygulama yerinde gözlenen lokalize hiperpigmentasyon da bildirilmiştir². Bizim olgularımızda bu şekilde lokal yan etkiler gözlenmemiştir.

Literatürde KİT olgularında, herpes simpleks ve varisella zoster virüs başta olmak üzere dissemine viral erüpsiyonlar bildirilmiştir¹⁵. Bizim çalışmamızda, viral enfeksiyon gözlenmemiştir, bunun da erken fazda başlanan antiviral profilaksiye bağlı olduğu düşünülmektedir^{3,16}.

Çalışmamızda biri sefazoline biri de piperasilin-tazobaktama bağlı olmak

üzere toplam iki hastada (%4,8) makülopapüler döküntü saptanmıştır. İlaç erüpsiyonu histopatolojik inceleme ile doğrulanmış ve şüpheli ajan kesildikten sonra gerilemiştir.

Pediyatrik KİT olgularında, hem transplantasyon hem de antifungal, antibiyotik ve antiviral ajanlarla birlikte verilen yoğun kemoterapi protokolleri birçok kutanöz yan etkiye neden olabilmektedir. Zamanında ve yeterli dozda verilen profilaksiler iyi ve etkili mukozal koruma ve yakın hasta takibi ile muhtemel komplikasyonları minimum düzeye indirebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız, ülkemizde KİT yapılan pediyatrik olgulardaki deri bulgularının incelendiği ilk araştırma olmasının yanı sıra olgu sayısının az olması, transplantasyon gruplarının sayılarının (allojenik, olog) uyumlu olmaması, kullanılan bazı ilaçlarda olgu sayısının azlığı gibi bazı sınırlılıkları bulunmaktadır.

Sonuç

KİT yapılan pediyatrik olgularda mukokutanöz yan etki verilerinin daha geniş seri çalışmalarla elde edilerek tanımlanması ve sınıflandırılması; bu olgularda deri bulguları açısından hasta yönetimine önemli katkılarda bulunacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (No: 10-11.1/54-2011), Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Aslı Günaydın, Arzu Tuna, Konsept: Can Ceylan, Mehmet Kantar, Dizayn: İlgen Ertam, Veri Toplama veya İşleme: Aslı Günaydın, Analiz veya Yorumlama: Serap Aksoylar, İlgen Ertam, Can Ceylan, Nazal Çetingül, Savaş Kansoy, Literatür Arama: Arzu Tuna, Aslı Günaydın, Yazan: İlgen Ertam, Can Ceylan, Serap Aksoylar. Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Manzoni APDS, Kruse RL, Troian C, et al: Skin changes in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2006;10:210-4.
2. Kamil N, Kamil S, Ahmed SP, et al: Toxic effects of multiple anticancer drugs on skin. *Pak J Pharm Sci* 2010;23:7-14.
3. Cardoza-Torres MA, Liy-Wong C, Welsh O, et al: Skin manifestations associated with chemotherapy in children with hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2012;29:264-9.
4. Seçkin D: Cutaneous lymphoproliferative disorders in organ transplant recipients: update 2014. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:401-8.
5. Otmani N, Alami R, Hessissen L, et al: Determinants of severe oral mucositis in pediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Pediatr Dent* 2011;21:210-6.
6. Huang V, Anadkat M: Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy. *Dermatol Ther* 2011;24:401-10.

7. Urbain P, Raynor A, Bertz H, et al: Role of antioxidants in buccal mucosa cells and plasma on the incidence and severity of oral mucositis after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 2012;20:1831-8.
8. Eduardo F de P, Bezinelli LM, de Carvalho DL, et al: Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant* 2015;19:316-25.
9. Lalla RV, Gordon GB, Schubert M, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2012;20:1797-804.
10. Guhl G, Torrelo A, Hernandez A, Zambrano A: Beau's lines and multiple periungual pyogenic granulomas after long stay in an intensive care unit. *Pediatr Dermatol* 2008;25:278-9.
11. O'branski EE, Ware RE, Prose NS, Kinney TR: Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:859-61.
12. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH: Clinical differentiation of acute cutaneous graft versus host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:726-32.
13. İnalöz S: Liken planus ve likenoid erüpsiyonlar. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL: 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;794-5.
14. Alley E, Green R, Schuchter L: Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002;14:212-6.
15. Rau R, Fitzhugh CD, Baird K, et al: Triad of severe abdominal pain, inappropriate antidiuretic hormone secretion, and disseminated varicella zoster virus infection preceding cutaneous manifestations after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:265-8.
16. Hu SW, Cotliar J: Acute graft versus host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Dermatol Ther* 2011;24:411-23.