

Gyermekkorban alkalmazott kemoterápiás kezelések késői orális manifesztációi

Doktori tézisek

dr. Németh Orsolya

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Garami Miklós Igor egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Dobó-Nagy Csaba, egyetemi tanár Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Vágó Péter, egyetemi docens Ph.D.
Dr. Szeberényi Júlia, Ph.D.

Budapest
2014

1. BEVEZETÉS

A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések életkorra standardizált incidenciája az elmúlt években lassú, de folyamatos emelkedést mutatott világszerte. A múlt század közepén a daganatos megbetegedések prognózisa rendkívül rossz volt, a leukaemiás gyermekek szinte kivétel nélkül meghaltak.

Az új protokollok kidolgozásának és a kemoterápiás szerek fejlődésének köszönhetően a gyermekkori daganatos betegségek gyógyulási rátája ugrásszerűen megnőtt a múlt századhoz képest, de még a közel 80%-os 5 éves túlélési ráta ellenére is a vezető halálokok között a 2. helyen szerepelnek.

Az onkofarmakológiában, ahogy a tumorok hisztogenezise és a tumorprogresszió pathobiológiai folyamatai ismertté váltak, számos molekuláris támadáspontú hatóanyagra lett szükség.

A géinstabilitás, klónváltás, mutációk ismétlődése és a heterogenitás, a gyógyszerek kis hatékonysága, rezisztencia kifejlődése és a toxikus mellékhatások most is döntően meghatározzák a sikeres daganatterápiát.

A különböző daganatos elváltozásokat a megfelelő és nemzetközileg folyamatosan kontrollált protokollok alapján látják el, melyek azonban nem „kőbe vésett” szabályok szerint működnek! A folyamatos és legújabb molekuláris onkológiai kutatási eredmények és kísérletek tapasztalatai alapján állandóan módosítják azokat, így válhatnak eredményessé a daganatok elleni harcban.

A megfelelő terápiás eljárás kiválasztásakor sok szempontot kell figyelembe venni az onkológusnak: a daganat típusát, lokalizációját, kiterjedését, a daganat biológiai tulajdonságait, a daganat növekedésének ütemét, terjedésének várható jellegét és nem utolsósorban a sugár- vagy kemoterápia iránti rezisztenciát valamint a beteg életkorát. Ezekon kívül a gyermek egészségi állapotára vonatkozó összes adat befolyásolja a kezelés kiválasztását és kimenetelét.

A hatékony kezelések és az ötéves össztúlélés nagyobb mértékű emelkedése hozta magával, hogy a XXI. század első évtizedében már minden 715. fiatal felnőtt valamilyen gyermekkori rosszindulatú daganat túlélője.

Mindennek következményeként jelentősen több késői mellékhatással kell számolnunk. A mellékhatások időben történő felismerése és rehabilitációja a gyógyult gyermekek és családjaik megfelelő életminőségének és társadalmi visszailleszkedésének alapvető feltétele.

A kemoterápiás szerek nem csak a daganatos sejtek sejthalálához vezetnek, hanem az egészséges sejtekre, különösen a gyorsan osztódó sejtekre (csontvelő, gastrointestinalis rendszer sejtjei, stb.) is hatást gyakorolnak. A kezelések kezdetekor fellépő azonnali, nem kívánt hatásokat nagyon jól ismerjük. A daganatellenes terápia befejezését követően évekkel vagy akár évtizedekkel később is fel-felbukkanhat olyan tünet, amit visszavezethetünk a kezelésig, és a terápia során kapott kemoterápiás szer mellékhatásának tekinthetünk.

A fogfejlődés a magzati élet 6. hetében kezdődik és az extrauterin élet 21. évéig is tarthat, így nemcsak az intrauterin, hanem a postnatalis ártalmak is súlyos fejlődési rendellenességeket hozhatnak létre. A fogváltás időszakát megelőző négy év, a legfontosabb és egyben a legkritikusabb is a maradó fogak fejlődését tekintve. Az ebben az időszakban kapott kemoterápia a gyorsan osztódó ameloblastokra és odontoblastokra is negatív hatással van: az ameloblast produkció zavarához, a secretoros funkciójának csökkenéséhez, membrán permeabilitás változásához és ezen keresztül a kalcium háztartás felborulásához vezethet. A leggyakrabban előforduló eltérések a zománc rendellenességek, dentin eltérések, anodontia, hypodontia, a fogak méretének és alakjának rendellenességei, taurodontismus.

A citosztatikumok akut mellékhatásaként jelentkező hyposalivatio miatt a gyermekek gyakran fogyasztanak cukros és szénsavas üdítőitalokat, melyek miatt a nyál kvalitatív és kvantitatív változásai mellett a szájüregi pH huzamos ideig savas tartományban marad. A kezelés alatt jelentkező oralis ulcerációk, mucositis, xerostomia miatt fájdalmassá válhat a szilárd ételek fogyasztása, s így inkább a lepedékképződésnek kedvező puha, pépes táplálékot fogadják el a gyermekek. A fogmosások gyakorisága sajnálatosan csökken és időtartamuk is egyre rövidebbé válik. Ezek a rossz szokások később is megmaradhatnak és fokozhatják a késői mellékhatásokat.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalomban kevés adatot találtunk arra vonatkozóan, hogy a kizárólag kemoterápiás kezelésben részesült gyermekeknél milyen hosszútávú mellékhatásokkal kell számolni.

1. Célkitűzésünk, hogy adatokat nyerjünk arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul a kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek szájhygiénés és parodontális állapota a 12 éves egészséges populációhoz viszonyítva.
2. A maradófogak fejlődésének időszakában kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek fogzatának fejlődési rendellenességeinek vizsgálata.
3. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréciójának hosszútávú minőségi és mennyiségi változásainak összehasonlítása azonos korú egészséges gyermekekkel.
4. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek palatinális kinyálmirigy szekréciójának összehasonlítása az azonos korú egészséges gyermekekkel.
5. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek DMF-T, DMF-S indexének összehasonlítása az egészséges 12 éves gyermekekkel.
6. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek arckoponyai eltérései illetve elmaradásai az egészséges populációhoz képest.

3. MÓDSZEREK

3.1. Vizsgálatban részt vevő személyek

A vizsgálatban 52 rosszindulatú daganatos betegségen átesett gyermek vett részt. Általános fogászati és ortodontiai vizsgálatokra éves onkológiai kontrollvizsgálatuk alkalmával került sor. A 38, $12,2 \pm 0,5$ éves gyermek csak kemoterápiás kezelést kapott 1-5 éves kora között.

A nyálvizsgálat, a kariológiai és parodontális státusz vizsgálat kontroll csoportját 40 12,5 éves (6. osztályos) gyermek (27 fiú, 13 lány) alkotta.

A cephalometriai eredményeket Hasund és Ricketts 12 évesekre vonatkozó értékeivel hasonlítottuk össze.

A vizsgálatához írásos beleegyezésüket adták a szülők, a vizsgálatban résztvevő gyermekek kiskorúsága miatt. A tanulmányt a Magyar Etikai Bizottság (Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, azaz ETT TUKEB) hagyta jóvá.

3.2. Klinikai vizsgálat

Klinikai vizsgálat alkalmával a vizsgálatban résztvevő személyek fogazati státuszát vettük fel, különös tekintettel a tejfogak és maradó fogak számára, a korona színezeti és nagyságbeli eltéréseire, melyeket egy grafikus program (Dental 4 Office Plus 2007) segítségével rögzítettünk. A funkcionális vizsgálat alkalmával, a nyitó-cukó mozgást, a nyelés módját, nyelv nagyságát ellenőriztük.

A szájhigiénés állapotáról a Greene-Vermillion Index alapján kaptunk képet. A szájhigiénés indexet a plakk (lepedék) (Debris index, DI) és a fogkő indexből (Calculus index, CI) határoztuk meg.

A plakkmennyiséget Silness és Løe alapján határoztuk meg.

DMF-T index meghatározása, azaz szuvas (decayed), hiányzó (missing) és tömött (decayed) fogak és fogfelszínek számának meghatározása a WHO ajánlásainak alapján.

A fogorvosi ellátás indikátora a Dental Care Level (restorative index (RI), ami megmutatja az elátott és ellátatlan szuvas léziók arányát.

Parodontális index meghatározása Ainamo és mtsai. által meghatározott módszer alapján történt a gyermekeknél használható CPI (Community Periodontal Index) felvételére került sor.

A nyugalmi és stimulált nyálszekréció mérése Sreebny és mtsai. által meghatározott köptetési módszerrel történt.

A palatinalis nyálszekréció mérésére a nyugalmi és a stimulált nyálszekréció meghatározását követően került sor. A palatinalis nyálszekréció mérése Shern és mtsai. által meghatározott módszer alapján történt.

A nyál pufferkapacitásának meghatározásához CRT indikátorpapírt használtunk.

A szájüregben leggyakrabban előforduló betegségeket okozó mikroorganizmusok mikrobiológiai vizsgálatát a stimulált nyálból készítettük el.

A klinikai vizsgálatokat és méréseket követően orthopantomogram röntgen-, teleröntgen- és kézfelvételt készítettünk a vizsgálatban résztvevő gyermekekről.

Az orthopantomogram felvételen a fogak számát és azok fejlődési rendellenességeit, valamint számbeli és alakbeli eltéréseit vizsgáltuk. Microdontia, hypodontia, aplasia, macrodontia, hyperodontia, taurodens eltéréseket, gyökéreltéréseket és az elő nem tört fogak számát vizsgáltuk. A dentális kort Demirjian módszerével határoztuk meg (Demirjian et al., 1973).

A teleröntgen kiértékeléseket egy magyar fejlesztésű SMILE for Windows 7 nevű számítógépes programmal (Markella Zsolt, Budapest) végeztük.

A különböző kemoterápiás szerek hatását vizsgáltuk a koponya fejlődésére, ehhez a következő csoportokat állítottuk fel: a gyermek kemoterápiája tartalmazta az adott kemoterápiás szert vagy sem. (Vincristin, Vincristin és Doxorubicin, Methotrexate, Ifosfamid, Platina vegyületek)

3.3. Adatok rögzítése és tárolása (Dental 4. Plus, SMILE)

A fogazati státuszt, a nyálvizsgálatok eredményeit és adatait a Dental 4 Office Plus 2007. (SEC Software Technology & Studio Co Ltd., Budapest, Magyarország) nevű program segítségével rögzítettük. A cephalometriai adatrögzítés és azok elemzése a SMILE for Windows 7 nevű (Markella Zsolt, Budapest, Magyarország) program segítségével történt.

3.4. Adatfeldolgozás és statisztikai elemzések

A Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 verzióját (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) használtuk az adatok elemzéséhez. 5%-os szignifikancia szintet állapítottunk meg.

A szájhigiénés indexek összehasonlításához egymintás T-próbát használtunk. A DMF-T index elemzéséhez kétmintás T-próbát alkalmaztunk, az MT és FT értékek nem normál eloszlást mutatnak, ebben a két esetben Welch próbát alkalmaztunk.

A CPI összehasonlítása χ^2 -próbával történt. Saját adataink és az irodalomban található hasonló vizsgálatok adatainak összehasonlítását variancia analízissel (ANOVA) végeztük.

A nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció összehasonlítása a vizsgált és a kontroll csoportban, valamint a mikrobiológiai vizsgálati eredmények összehasonlítása Student kétmintás- T- próbával és variancia analízissel történt. A palatinalis nyálszekréció összehasonlításánál nem találtunk normál eloszlást a kapott értékeknél, így Mann-Whitney-U-próbával hasonlítottuk össze a két csoport adatait. A pufferkapacitás összehasonlításánál χ^2 -próbát és logisztikus regressziót alkalmaztunk. Spearman-korrelációs vizsgálattal mutattuk ki a nyugalmi, a stimulált kevert nyálszekréció, a palatinalis nyálszekréció, a DMF-T index és a pufferkapacitás közötti összefüggéseket.

A kronológiai és dentális kor összehasonlítása nemek szerint T-próbával történt. A cephalometriás analízisek szög és lineáris értékeinek elemzésénél Student egymintás-T-próbát alkalmaztunk. A különböző kemoterápiás szerek alapján létrehozott csoportok cephalometriás adatainak összehasonlítását Mann-Whitney-U-próbával végeztük.

4. E R E D M É N Y E K

Kronológiai és dentális kor változása kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekeknél

A vizsgálatban résztvevő 38 kemoterápiás kezelésen átesett $12,2 \pm 0,5$ éves gyermek (16 fiú és 22 lány). Átlag életkoruk $4,12 \pm 3$ év a daganatos betegség diagnosztizálásakor, a kemoterápiás kezelés befejezése óta $7,2 \pm 2$ év eltelt átlag idő.

A vizsgálati csoport átlag dentális kora $13,7 \pm 1,3$ év, a lányok átlag dentális kora $13,8 \pm 1,5$ év, a fiúk átlag dentális kora $14,2 \pm 1,1$ év volt.

A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek klinikai és radiológiai vizsgálata során 1217 fogat (1173 maradó és 44 tejfog), a kontroll csoportnál 1051 fogat (1035 maradó és 16 tejfog) vizsgáltunk. A fogak 17,4 %-nál találtunk valamilyen dentális eltérést a kemoterápiás kezelést kapott gyermekeknél. A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek több mint felénél, 93 fog esetében, találtunk gyökérfejlődési eltérést. Microdontiát 31,6%-ban mutattunk ki.

Silness-Löe index értékelése és a OHI értékelése a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek 81,5%-ánál találtunk 'soft depositot' (plakkot) a fogakon. Szignifikánsan magasabb OHI-S-t mértünk a vizsgált csoportnál és a plakk index is magasabb értéket mutatott. (I. táblázat)

I. táblázat: A Parodontális állapotra vonatkozó CPI index, a plakk- és fogkőindex a vizsgált és kontroll csoportnál

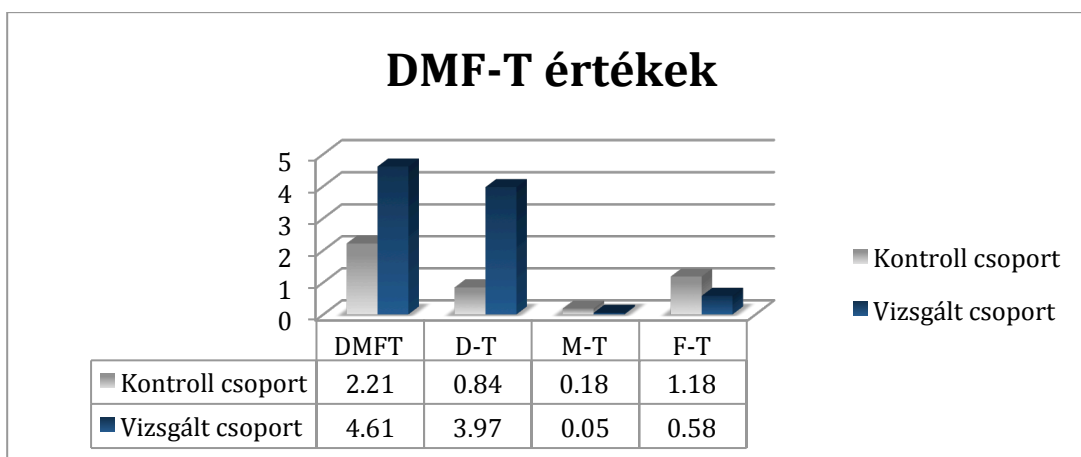
	Vizsgált csoport	Kontroll csoport
CPI		
Egészséges (%)	52,6	52,5
Vérzés (%)	42,1	40
Vérzés és fogkő (%)	5,3	7,5
OHI-S*	1,53±0,77	0,99±0,78
Debris Index*	1,47±0,71	0,93±0,78
Calculus Index	0,05±0,32	0,08±0,27

Parodontális index értékelése a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek 2.11 ± 0.32 sextánsa egészséges, 2.61 ± 0.25 sextánsában találtunk kezdődő gyulladással elváltozásokat és 1.28 ± 0.21 sextánsban több fogat érintő súlyos ínygyulladást figyelhettünk meg. A CPI értékeket tekintve nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált és kontroll csoport között.

DMF-T értékelése a vizsgált csoportban

A DMF-T index D-T index szignifikánsan magasabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontroll csoportnál (4,61 vs 2,21; 3,97 vs 0,84). Az F-T index viszont szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál (0,58 vs 1,18).

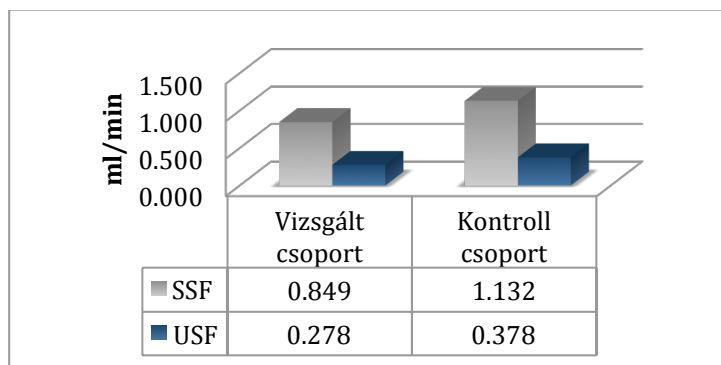


1. ábra DMF-T, D-T, M-T, F-T indexek átlagai a vizsgált és kontroll csoportnál

A kemoterápián átesett gyermekek maradófogakra vonatkoztatott RI 12,8%-os, míg az egészséges kontroll csoportnál 58,2%. A caries mentes gyermekek aránya a két csoportban közel azonos 23,7% és 23,6%. A tömött és szuvas fogak aránya (FT/DT) 6,2-szer alacsonyabb a kemoterápián átesett gyermekeknél, mint az egészséges kontroll gyermekeknél. A RI kemoterápiát kapott gyermekeknél 13%, míg a kontroll csoportnál 58%. A vizsgált csoport caries előfordulási aránya 81,6% volt, a kontroll csoport 77,5%-ához képest.

Nyugalmi és stimulált nyál szekréciójának leíró statisztikája

A vizsgált és kontroll csoportnál a nyugalmi kevert nyálszekréció rátája között szignifikáns eltérést nem találtunk, de a vizsgált csoport 38 gyermekéből 11-nél hyposalivatiót diagnosztizáltunk. A stimulált kevert nyálszekréció szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál, mint az egészséges kontroll csoportnál ($p \leq 0,01$).



2. ábra: A nyugalmi és a stimulált kevert nyálszekréció a vizsgált és kontroll csoportnál

Palatinalis nyál leíró statisztikája

A vizsgált csoport palatinalis kisértékszékreció rátája 1,64 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ -val szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$) érték, mint a kontroll csoportban, ahol 0,456 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ értéket mértünk. A palatinalis nyálszekréció és a stimulált vegyes nyálszekréció aránya a vizsgált csoportban szignifikánsan magasabb értékeket mutatott ($p < 0,001$), mint a kontroll csoportban.

A nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció, a palatinális kisnyálmirigyszekréció, a pufferkapacitás és a DMF-T közötti korrelációkat tartalmazza. Szignifikánsan pozitív korrelációt mutattunk ki a stimulált kevert és a palatinális kisnyálmirigyszekréció között. Szignifikánsan negatív korrelációt mutattunk ki a DMF-T és a pufferkapacitás között és a DMF-T és a nyugalmi-, a stimulált kevert és palatinális nyálszekréció között.

Pufferkapacitás összehasonlító elemzése

A vizsgált csoportnál szignifikánsan több gyermeknél mutattunk ki magas pufferkapacitást (pH 5,6-7,0) ($p \leq 0.001$).

Mikrobiológiai vizsgálatok

Mikrobiológiai vizsgálataink során szignifikánsan kevesebb *Lactobacillus* SSp és *S. Mutans* tenyésztett ki citosztatikum kezelésen átesett gyermeknél, mint az egészségeseknél.

Maxillofacialis vizsgálatok

A klinikai vizsgálat és a teleröntgen kiértékelésének eredményei alapján a kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek 71% orthognath és 29% prognath, az arctípusok és Angle osztályok eloszlása megegyezik az egészséges átlagpopulációéval.

Ricketts analízis során a koponyaalap, arcmélység, alsó és felső arcmagasság aránya szignifikánsan eltért a referenciaértékektől. Hasund analízis során SNB, ANB, SNPg, H szög, ML NL, I-NA szögek szignifikánsan eltértek a referenciaértékektől.

Azon gyermekekénél, akik protokollja Vincristint vagy Vincristint és Doxorubicint tartalmazott számos cephalometriai eltérést figyelhettünk meg. (

5. KÖVETKEZTETÉSEK

38 kizárólag kemoterápiás kezelésen átesett és kemoterápiában részesült gyermek hosszútávú mellékhatásait vizsgáltuk, különös tekintettel a dentális, nyálkahártya, nyál és cephalometriai eltérésekre.

1. Adatokat nyertünk arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul évekkel a kemoterápiás kezelés után, a minimum 5 éve túlélő, 12 éves gyermekek szájhigiénés és parodontális állapota. A 12 éves egészséges populációhoz viszonyítva szájhigiénés indexük ugyan magasabb értékeket mutatott, de a parodontium állapota megfelelt az egészséges populáció átlagának.
2. A maradófogak fejlődésének időszakában kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek fogazati fejlődési rendellenességei közül a leggyakoribbak az agensis, a microdontia és a gyökérfejlődési rendelleneségek.
3. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek nyálszekréciójának hosszútávú változásainál azt tapasztaltuk, hogy míg a nyugalmi kevert nyálszekréció értéke csak csökkenő tendenciát mutatott, addig a stimulált kevert nyálszekréció szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportban, mint a kontroll csoportot alkotó gyermekeknél.
4. A palatinális kisnyálmirigy szekréciós rátája szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoporté. A palatinális és a kevert nyálszekréciós ráta szignifikánsan magasabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontrollnál.
5. A kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekek DMF-T indexének D-T és M-T része szignifikánsan magasabb értéket mutatott, az F-T viszont alacsonyabbat.

6. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek cephalometriai analízisének eredményeként megállapítottuk, hogy vannak eltérések a különböző szerzők által meghatározott referenciaértékekhez képest.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Gyermekkori malginomák kemoterápiás kezelésének orális vonatkozásai

Vizsgálataink kimutatták, hogy a korai gyermekkorban kapott kemoterápiának hosszú távú fej-nyak területet és a szájüreget érintő mellékhatásai vannak. A fogazat fejlődésének rendellenességei közül jóval gyakrabban fordul elő hypodontia, microdontia és foggyökereket érintő eltérés. A craniofacialis fejlődés a kezelés ideje alatt nem a fiziológias sebességgel megy végbe, egy megtorpanás történik, ami eltérésekhez vezethet. Az a véleményünk, hogy még a fejlődés ilyen aktív szakaszában (az élet első két évtizedében) történő, a kezeléssel járó megtorpanást is kiküszöböli, illetve behozza a szervezet. Rendkívüli körültekintéssel kell tehát ellátni azokat a gyermekeket, akiknek az anamnézisében korábbi kemoterápiás kezelés szerepel.

Öt-hat évvel a kezelést követően is a károsodás jeleit figyelhetjük meg a nagy nyálmirigyeknél, amit a csökkent stimulált nyáltermelés támaszt alá. A palatinális kisnyálmirigyek szekréciója emelkedett, szignifikánsan nagyobb mértékben járulnak hozzá a stimulált kevert nyálmennyiséghez, így mintegy védelmi vonalat jelenthetnek a szájüregi képletek számára. Minél kevesebb nyál termelődik, annál magasabb az esélye a fogszuvasodás kialakulásának, mert a nyál védőfunkciója csökken. A gyermekkori malignus betegségek túlélői rosszabb szájhygiénés indexeket mutatnak és sokkal magasabb a szuvas fogak száma, amihez képest a tömött fogak aránya alacsony. Ez egyrészt a fogászati ellátás hiányára vezethető vissza, másrészt a szülők nem fektetnek akkora hangsúlyt a dentális egészségre, mint ami elvárható lenne. A folyamatos, legalább évi egy onkológiai kontroll alkalmával a gyermek teljes egészségére vonatkozó klinikai vizsgálatoknak a fogorvosi vizsgálatra is ki kellene terjednie.

A hyposalivatiót és xerostomiát a kemoterápiás kezelések azonnali illetve rövid távú mellékhatásaként tartják számon, de vizsgálatunk azt mutatja, hogy hosszú távon is számolnunk kell a nyálmirigysejteket ért károsodással és annak következményeivel. A tumoros betegek eredményes kezelése lehetővé teszi, hogy a kezelést kapott gyermekből felnőttek majd időskorúak válhassanak, ezért az élet különböző szakaszaiban a nyálelválasztás fiziológias változására is fokozottan oda kell figyelni,

hiszen a hyposalivatio és a xerostomia fájdalmas és kellemetlen szubjektív és objektív tünetekhez vezethetnek.

Munkánkkal igazoltuk, hogy a gyermekkorban gyógyult onkológiai betegeknél több késői orális mellékhatással kell számolnunk. Azok időben történő felismerése és rehabilitációja a gyógyult gyermekek és családjaik megfelelő életminőségének és társadalmi visszailleszkedésének alapvető feltételei.

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

7.1. Értekezéssel kapcsolatos magyar nyelvű közlemények

Szántó E., Németh O. és Kivovics P.:

Daganatepidemiológiai viszonyok Magyarországon
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 1. rész
Magyar Fogorvos **XVII. évf.** 2. szám 65-68. 2008.

Szántó E., Németh O. és Kivovics P.:

Daganatok komplex kezelése
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 2. rész
Magyar Fogorvos **XVII. évf.** 3. szám 117-118. 2008.

Szántó E., Németh O. és Kivovics P.:

Kemoterápiás kezelés
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 3. rész
Magyar Fogorvos **XVII. évf.** 4. szám 169-170. 2008.

Szántó E., Németh O. és Kivovics P.:

Szájüregi és pszichés mellékhatások
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 4. rész
Magyar Fogorvos **XVII. évf.** 5. szám 221-223. 2008.

Szántó E., Németh O. és Kivovics P.:

Gyakorlati Javaslatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 5. rész
Magyar Fogorvos **XVII. évf.** 6. szám 273-276. 2008.

Németh O., Szántó E. és Kivovics P.:

Gyermekdaganatok

Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 6. rész

Magyar Fogorvos **XVIII. évf.** 1. szám 5-7. 2009.

Németh O., Szántó E. és Kivovics P.:

Gyermekdaganatok

Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 7. rész

Magyar Fogorvos **XVIII. évf.** 2. szám 64-65. 2009.

7.2. Értekezéssel kapcsolatos idegen nyelvű közlemények

Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M.

Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors.

Pediatr Hematol Oncol. 2013 Apr;30(3):208-15. **(IF:0,963)**

Nemeth O., Kivovics M., Pinke I., Marton K., Kivovics P. and Garami M.:

Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors Journal of the American College of Nutrition J Am Coll Nutr.

2014;33(3):186-91. doi: 10.1080/07315724.2013.834802 **(IF:1,676)**

7.3. Nem értekezéssel kapcsolatos közlemények

Németh, O., Csáki, G. and Kivovics, P.:

Complex rehabilitation of Eagle's syndrome (summary)

Fogorvosi Szemle **99.** 252-253. 2006.

Németh O., Csáki G., Csadó K. and Kivovics P.:

Case report of a 27-year-old patient suffering from Eagle's Syndrome

Oral Health and Dental Management in the Black Sea Countries Vol. IX, No. 3. 2010.

7.4. Nem értekezéssel kapcsolatos előadások absztraktjai

Németh O., Csáki G. és Kivovics P.:

Eagle szindrómás beteg komplex protetikai ellátása

Magyar Fogorvosok Egyesülete (MFE) Árkövy Vándorgyűlése

Debrecen, 2006. augusztus 31 – szeptember 2.

Németh O., Perger K. és Kivovics P.:

Lötyögő csontmag nélküli gerinc és a granulóma fissuratum együttes előfordulása
(esetismertetés)

MFE Fogpótlástani Társaság XVII., a Magyar fogorvosok Implantológiai Társaságának

VII., és a Magyar Parodontológiai Társaság XV. Közös Kongresszusa

Szeged, 2007. október 11-13.

Perger K., Németh O. és Kivovics P.:

A leggyakrabban előforduló szubtotális foghiányok ellátása

MFE Fogpótlástani Társaság XVII., a Magyar fogorvosok Implantológiai Társaságának

VII., és a Magyar Parodontológiai Társaság XV. Közös Kongresszusa

Szeged, 2007. október 11-13.

Kivovics P., Németh O. és Jáhn M.:

A temporomandibuláris ízületi dysfunctio komplex therapiája protetikai eszközökkel

Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar, Tudományos Továbbképző

Konferencia, Szeged, 2008. április 25-26.

Csádó K., Németh O. és Kivovics P.:

Fogatlan páciensek állkapocsizületében végbemenő változások

Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar, Tudományos Továbbképző

Konferencia, Szeged, 2008. április 25-26.

Németh O.:

Hasadékos betegek protetikai ellátása

ELTE Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Főiskola, Fonetikai és Logopédiai

Kongresszus, Budapest, 2009. november 12-14.

Pinke I, Németh O, Nyári T, Nagy K:

A gyermek- és iskolafogászati ellátás minőségének mérése és technikája

IV. Tóth Pál Vándorgyűlés, Szeged, 2009. október 2-3.

Németh O.:

Nyelvlökéses nyelés fogorvosi vonatkozásai

Démoszthenész Beszédhibások és Segítőik Országos Érdekvédelmi Egyesület Szakmai napja, Budapest, 2009. november 21.

Pinke I., Németh O., Nagy K.:

Minőségügyi indikátorok képzésének módszerei.

MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE FOK Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései Szeged, 2010. március 12.

I. Pinke, T. Nyari, O. Nemeth, and K. Nagy

Development of quality of oral health system in Hungary

88th General Session & Exhibition of the IADR, Barcelona, Spanyolország, 2010. Július 14-17.

Journal of Dental Research, Vol. 89, Special Issue B, No 2457, 2010. **(IF: 3,458)**

Németh O., Kivovics P. és Garami M.:

Gyermekkorban alkalmazott citosztatikumok későn megjelenő szájüregi mellékhatásai

Magyar Gyermekorvosok Társasága 54. Kongresszusa

Esztergom, 2010. szeptember 22-25.

Németh O., Kristóf K., Garami M. és Kivovics P.:

Gyermekkorban alkalmazott citosztatikumok későn megjelenő orális mellékhatásai, különös tekintettel a nyáleválasztásra

Magyar Klinikai Onkológiai Társaság VI. Kongresszusa

Budapest, 2010. november 11-13.

Pinke I., Németh O., Nyári T., Nagy K.:

Orális egészség minőségének folyamatos javítása.

MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE FOK Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései Szeged, 2010. december 03.

Pinke I, Németh O, Nagy K:

A fogászati szolgáltatások minőségének mérése

Megyei Fogorvos Konferencia (Dr. Székely Zoltán emlékére) Miskolc, 2011. február 26.

Németh O., Kivovics P., Garami M.:

Gyermekkori malignus daganatos megbetegedésekkor alkalmazott citosztatikumok nyálszekrécióra gyakorolt késői hatásai

Semmelweis Egyetem, PhD Kongresszus, Budapest, 2011. április 14-15. **(első helyezés)**

O. Németh, I Pinke, B. Vecsei, K. Kristof, M. Garami, P. Kivovics, P. Hermann

Quantitative and Qualitative Investigations of Salivary Gland Function in Children Cancer Survivors

ECCO Stockholm, Svédország 2011. szeptember 23-27.

O. Nemeth, I. Pinke, P. Kivovics, M. Garami

Long Term Effects of Chemotherapy on Salivary Secretion in Children Cancer Survivors

ESPR Congress, 2011. október 14-17. Newcastle, UK

Pediatric Research (2011) **70**, 342–342; doi:10.1203/01.pdr.0000403893.61640.b6 **(IF: 2.803)**

O. Németh, P.Kivovics, M. Garami, P. Hermann, K. Márton

Late Oral Consequences Of Early Childhood Chemotherapy

90th General Session & Exhibition of the IADR, Iguacu Falls, Brazilia, 2012. június 20-23.

Journal of Dental Research 91: (SI B) Paper 56. (2012) (IF: 4,144)

O. Németh, M. Kivovics, M. Garami

Late Oral Consequences of Chemotherapy in Children Cancer Survivors

10th IADR World Congress on Preventive Dentistry, Budapest, Magyarország 2013. október 9-12.

O. Németh, M. Kivovics, J. Horváth P.Kivovics

Craniofacial growth and morphology in long-term survivors after chemotherapy in 12-years-old children

90th Congress of the European Orthodontic Society, Varsó, Lengyelország 2014. június18-