

METOTREKSAT + 5FLOROURASİL KOMBİNASYONUNA BAĞLI GELİŞEN ORAL YANETKİLERİ ÖNLEMEDE AĞIZ HIJYENİNİN ETKİSİ

B. Cem Şener¹ Muzaffer Tuncer¹ Eşmen Baltalı²

Yayın kuruluşuna teslim tarihi : 13.9.1996

Yayına kabul tarihi : 10.1.1997

Özet

Çoğu antineoplastik ajanların yaygın yan etkilerinden biri olan oral mukositis kanser kemoterapisinde en sık metotreksat (MTX)+5florourasil (5FU)'e bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu karşılaştırmalı klinik çalışmada MTX+5FU kullanımına bağlı olarak gelişen oral mukositisin ortaya çıkışını önlemede ağız bakımının etkisi araştırılmıştır. MTX+5FU ile antineoplastik kemoterapi alan 30 hasta çalışma için seçildi. 15 kişiye kemoterapi öncesi standart bir ağız bakımı protokolu verilerek, tedavileri sırasında hijyen motivasyonları yapıldı. Geri kalan 15 kişi kontrol grubuydu. Tedavileri sırasında tüm hastalar belirli günlerde kontrol edilerek çeşitli kriterler bazında değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup, olmadığı incelendi. Çalışmanın sonuçlarına göre, ağız bakımı yapan hasta grubunda kontrol grubuna oranla hem objektif, hem de subjektif oral mukositis indekslerinde ve diğer bulgularda anlamlı bir azalma ve daha kısa süre içerisinde değerlerde düzelme olduğu bulundu.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi, oral komplikasyon, ağız bakımı, oral mukositis.

GİRİŞ

Günümüzde malignansilerin tedavisi için radikal, invaziv ve kapsamlı girişimler gerekmektedir. Bu tedavi yöntemleri:

1. Cerrahi (Radikal)
2. Kemoterapi
3. Radyoterapi
4. Kemik iliği transplantasyonu
5. İki veya ikiden fazla tedavi yönteminin kombinasyonudur.

EFFECT OF ORAL HYGIENE ON METHOTREXATE + 5FLUOROURACIL-INDUCED ORAL SIDE-EFFECTS

Abstract

Oral mucositis, which is a common side-effect of most anti-neoplastic agents, occur especially due to methotrexate (MTX) + 5fluorouracil (5FU) usage. In this comparative clinical study, effect of oral hygiene on development of MTX+5FU-induced oral mucositis was investigated. Thirty patients undergoing antineoplastic chemotherapy with MTX-5FU combination were included to this study. Prior to the chemotherapy standart oral hygiene was instructed to 15 to these patients and they were also motivated during the ir therapy. The rest 15 were the control group. On predeter-mined criteria basis all the patients were followed-up during their therapy. Differences between the results of both groups were evaluated statistically. According to the results, the patients, to whom the oral hygiene was instructed, the objective and subjective oral mucositis indexes and the other local scores reduced significantly, and recovered in a shorter period when compared with the control group.

Keywords: Chemotherapy, oral complicat on, oral hygiene, oral mucositis.

Kemoterapi: Yüksek mitotik aktiviteye sahip olan neoplastik hücrelerin üremelerini durdurmak ya da hücre gelişimini önlemek amacı ile kimyasal ajanlar kullanılarak uygulanan bir tedavi yöntemidir (5,15).

Terapötik etkilerinin yanısıra toksisiteye bağlı olarak bazı yan etkileri ve komplikasyonları da beraberinde getirdiği bilinmektedir. Çoğunlukla yüksek doz ve sık aralıklı kemoterapi kürleri sayesinde bir yandan başarılı bir kanser tedavisi hedeflenirken, diğer yandan da hastanın bir çok yaşamsal fonksiyonunu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir dizi yanetkiye yol açılmaktadır. Bu yan etkiler:

1 Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hek Fak, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

2 Onkoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

a. Akciğerlerin (% 20) (25), kardiyovasküler sistemin (% 28) (8), böbreklerin (% 40) (7), gastro-intestinal sistemin (% 92) (11), santral ve periferik sinir sistemlerinin (% 28) (2) fonksiyonlarının kısıtlanması yada tamamen durması,

b. Myelosupresyon (% 88) (3) sonucu ortaya çıkan nötropeniyi izleyerek; fırsatçı infeksiyonların, bakteriyemi ya da septik şok gibi sekonder ve yaşamı riske eden komplikasyonlara yol açması, (1)

c. Myelosupresyon sonucu ortaya çıkan trombositopeniden kaynaklanan kontrolü zor kanama diatezleri ve anemiler, (15)

d. Ağız içerisinde oluşan çok şiddetli oral mukositle bağlı olarak beslenme, konuşma ve hatta ağızdan nefes almada zorluk ve şiddetli ağrı ile karakterize tablo, (20)

e. Sekonder tümörlerin ortaya çıkması, (17)

f. Alopesi sonucu estetik ve psikososyal sorunlardır (5).

Kemoterapinin ortaya çıkardığı bu yan etkiler terapötik özelliği nedeni ile tolere edilmeye çalışılır. Hızlı replike olan tümöral hücrelere benzer fizyolojik hücre üreme hızına sahip olması ve travmaya açık bir ortam olması nedeni ile ağız antitümör ilaçlarının toksik yan etkilerinin başlıca hedefi olmaktadır (9,20,21). Literatürde metotreksat, 5-florourasil, florudin ve diğer antifolatlar, adriamisin, daunomisin, aktinomisin D, mitomisin C, mitramisin C, mitramisin ve hidroksiüre en fazla mukositle neden olan ajanlar olarak rapor edilmektedirler (9,12,21). Bu ajanlardan en sık olarak kullanılan ikili kombinasyon MTX+5FU'dir (6). Bu iki ajanın dozları azaltılarak toksik yan etkilerinden uzaklaşmış ve aynı zamanda aditif terapötik etki elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu doz ayarlamasına rağmen yine de toksik yan etkilerin ortaya çıktığı izlenmiştir (9).

Dişhekimlerinin kemoterapi alan hastalarda sıklıkla karşılaştıkları bu yan etki ve komplikasyonları ortadan kaldırmaya yönelik yapılan farklı çalışmalar kemoterapinin etkisini sağlıklı dokularda azaltmaya yönelmektedir. Sağlıklı dokularda istemsiz olarak gelişen hasarı minimize etmeyi amaçlayan bu araştırmalar, oral mukozada görülen oral mukositle karşı bazı paliyatif tedavi seçeneklerinin, (19) antiseptik ajanların proflaktik olarak kullanımı, (4) kemoterapötik ajanların antidotlarının topikal uygulanmaları (22) ve ağız

bakımının önemini (16) gündeme getirmiştir. Bu yan etkileri önlemek amacı ile sistemik (2,16) ve lokal (10) antibakteriel ajanların etkinliği araştırılmıştır.

Sunulan çalışmamızda; MTX+5FU kombinasyonu uygulanan hastalarda oral komplikasyonların ortaya çıkışında ağız bakımının rolünün belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalında kemoterapi gören 30 hasta dahil edildi. Çalışma grubuna kemoterapi protokollerinde MTX+5FU kombinasyonu olan hastalar alındı. Çalışma grubuna seçilen hastaların kemoterapi protokolleri beş gün sürmekte olup, MTX 0,5 mg/kg/gün ve 5FU 1mg/kg/gün olarak verilmekteydi. Hastaların kemoterapiden üç ay öncesine kadar sistemik yada lokal olarak her hangi bir antibiyotik, antifungal yada antiviral bir ajan kullanmamış olmalarına özen gösterildi. Hastalara daha önce kemoterapi kürü uygulandıysa aradan en az bir ay geçmiş olmasına dikkat edildi. Ayrıca hasta seçiminde tedavi gerektiren malignansinin ağız boşluğunda olmamasına ve tedavi öncesinde ilgili bölgeye radyoterapi uygulanmamış olmasına özen gösterildi. Ağız içerisinde tedavi öncesinde kandidal, bakteriyel veya viral infeksiyonları olan; bunun dışında anguler chelitisi yada herpetik lezyonları olan hastalar çalışma grubuna kesinlikle alınmadı.

A Grubunda 15 hastaya tedavilerinin başlangıcından önce modifiye Roll tekniği ile diş fırçalama yöntemi ve diş ipi kullanma ağız temizliği konusunda bilgi verilerek ve tedavileri sırasında hijyen motivasyonuna devam edildi.

B Grubundaki hastaların ağız bakımlarını kendi bilgi ve alışkanlıkları doğrultusunda sürdürmeleri istenilerek izleme alındı. Tedavileri sırasında her iki gruptaki hastalarda her hangi bir komplikasyon ortaya çıktığında semptomatik yada paliyatif tedavi uygulandı.

Tüm hastalara ve yakınlarına araştırma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmaları için izinleri sözel olarak alındı. Hastalarda malignansiye ek olarak her hangi bir sistemik hastalığın ve/veya sürekli kullandığı ilaç(lar)m olup, olmadığı kaydedildi.

Bunun dışında hastalar kemoterapi öncesinde ve tedavinin 2., 5. ve 7. günlerinde aşağıda belirtilen klinik ve laboratuvar değerler yönünden incelendi.

A. Klinik bulgular.

1. İntraoral hekim (objektif) ve hasta (subjektif) mukositis ağrı indeksleri,

2. Gingival indeks

3. Oral infeksiyon varlığı (Bakteriyel, Fungal ve Viral),

İndeksler aynı hekim tarafından gözlenerek değerlendirildi. Böylece değerlendirmede standartizasyon sağlandı.

B. Laboratuvar bulgular

1. Beyaz küre,

2. Trombosit ve

3. Hemogloblin düzeyleri izlendi.

Veriler ANOVA varyans analizi ile değerlendirildi. Böylelikle gruplar arası farklılıklar, grupların kendi içlerinde zamana göre gösterdikleri değişiklikler ve bu değişimlerin gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak incelendi.

BULGULAR

Hastalarda saptanan sistemik hastalıklar tablo 1'de ve buna bağlı kullandıkları ilaçlar ise tablo 2'de gösterilmektedir. Oral mukositis gelişiminde önemi olabileceği düşünülen diabetes mellitus bir hastada saptandı. Bu hastanın diabeti de kontrol altındaydı.

Tablo 3'de de izlendiği gibi Grupa A'nın hastalarının üçünde ve grup B'nin hastalarının altısında 5. gün kontrollerinde oral kavitede fungal infeksiyonların geliştiği izlendi. Bu hastalara sistemik flukonazol başlanarak infeksiyonun yayılımı kontrol altına alındı. Ayrıca kemoterapi sıra-

Tablo 1. Hastalarda belirlenen sistemik hastalıklar

n	%	Sistemik Hastalık
4	% 13.3	Hipertansiyon
2	% 6.6	Kalp rahatsızlığı
1	% 3.3	Diabet
1	% 3.3	Hipertiroidizm
2	% 6.6	Osteoporöz

Tablo 2. Hastaların kemoterapi dışında kullandıkları ilaçlar

n	%	Kullanılan ilaç
2	% 6.6	Antihipertansif
2	% 6.6	Kalp ilacı (dijital glikozid v.b.)
1	% 3.3	Antidiyabetik
1	% 3.3	Kalsiyum preparatı

Tablo 3. Oral infeksiyonların dağılımı

	Viral infeksiyon	Fungal infeksiyon	Bakteriyel infeksiyon
Grup A	-	3	1
Grup B	-	6	3
Toplam	-	9	4

sında grup A da bir ve grup B'de üç hastada bakteriyel infeksiyon geliştiği izlendi. Bu infeksiyonlar tonsiller bölgesinde lokalize olup, yapılan kültür sonucunda beta-hemolitik streptokokların neden olduğu belirlendi. Ancak kültür sonucu beklenmeden yüksek dozda antibiyotikler farklı kombinasyonlar şeklinde verilerek, kısa sürede infeksiyon kontrol altına alındı ve hiç bir komplikasyon ile karşılaşmadı. Grup B'de bakteriyel infeksiyon gelişen hastalardan ikisinde aynı zamanda kandida infeksiyonu da gelişti.

Kemoterapi başlangıcından önce, tedavi sırasında ve sonrasında alınan Hasta Yakınma İndeksinde (HYİ) (Tablo 4) tedavinin başlangıcından önce gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak zaman içerisinde her iki grup skorlarında anlamlı bir artış olduğu izlendi ($p<0.01$) (Grafik 1). Bu artış 5. günde maksimum düzeyine çıkarak yakınmaların en çok olduğu dönemi oluşturmaktaydı ve sıklıkla 7. günde indekslerde genel bir düşüş olduğu kaydedildi. En düşük değere sahip olan grup A'di ve B grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahipti ($p<0.01$). Kontrol grubu olan hastalarda (Grup B) zaman içerisinde en fazla yakınmaların ortaya çıktığı saptandı ($p<0.05$).

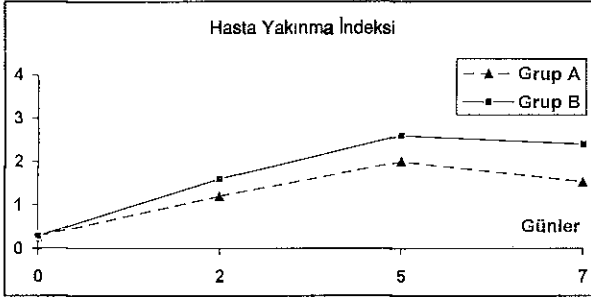
Gruplar arasındaki genel hekim mukositis indeksleri (HMİ) ortalamalarındaki değişim ve farklılıklar incelendiğinde kemoterapi öncesi HMİ değerlerinde anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (Tablo 5). Ancak 2. ve 5. günlerde grupların tümünde HMİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenirken, 7. günde yine anlamlı bir düşüş ortaya çıktı ($p<0.01$) (Grafik 2), Zaman

Tablo 4. HYİ'nin gruplar arasındaki ortalamala değerleri

	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	0.28 ± 0.07	1.2 ± 0.59	2 ± 0.7	1.53 ± 1.05	1.53*
Grup B	0.29 ± 0.07	1.6 ± 0.74**	2.6 ± 0.63**	2.4 ± 0.83**	2.40*
Ortalama	0.29	1.32*	2.31*	1.63*	

*p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı. **p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Grafik 1. Hasta Yakınma İndeksi ile yapılan değerlendirme



içerisinde tüm gruplar arasında da çok belirgin bir fark olduğu (p<0.01) izlendi. Buna göre en düşük skorlara sahip olan grup ağız hijyeni motivasyonu yapılan (Grup A) hasta grubuydu. En yüksek değerlere kontrol grubunun (Grup B) sahip olduğu görüldü.

Hastalarda dişetinde gelişen inflamatuvar cevabın ölçülmesi amacı ile kullanılan gingival indeksin sonuçları değerlendirildiğinde (Tablo 6); gruplar arasında bir anlamlı fark bulunmadı. Zaman içerisinde değişiklikler de istatistiksel olarak anlamsız olup, Grafik 3' (de gösterilmektedir).

Kemoterapi öncesinde ağız bakımları bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı. Kemoterapi sırasında A grubundaki hastaların ağız bakımlarını genellikle sorunsuz bir biçimde sürdürdükleri izlendi, ancak nötropeni gelişen 4 hasta sistemik durumlarının elverişli olmaması ve temizlik sırasında trombositopeniye bağlı olarak sızıntı tarzında oral kanamaların olması nedeni ile oral hijyen etkin bir biçimde yerine getirilemedi. Aynı şekilde

B grubundaki 2 hasta da alışageldikleri ağız bakımlarını dişeti kanaması nedeni ile yerine getirmedi. Hastaların ağız bakımları değerlendirilmesi sonucunda ise ne gruplar arasında, ne de zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (p>0.05). (Tablo 7)

HMI ve HYİ skorlarının cinsiyetler arasındaki dağılımında bir farklılık göstermediği izlendi. (Tablo 8)

Bunun dışında beyaz küre değerleri - Tablo 9, trombosit değerleri - Tablo 10, Hemoglobün değerleri - Tablo 11'de gösterildiği gibi 2. ve 5. günlerde düşüş göstermiş ve kemoterapi uygulamasını izleyen dönemde yeniden yükselmeye başlamıştı. Altı hastada (Grup A=3, Grup B=3) beyaz küre sayısı 1000'in altına düşerek nötropeni tablosu ortaya çıktı. Ancak gruplar arasında bir farklılığa rastlanmadı.

TARTIŞMA

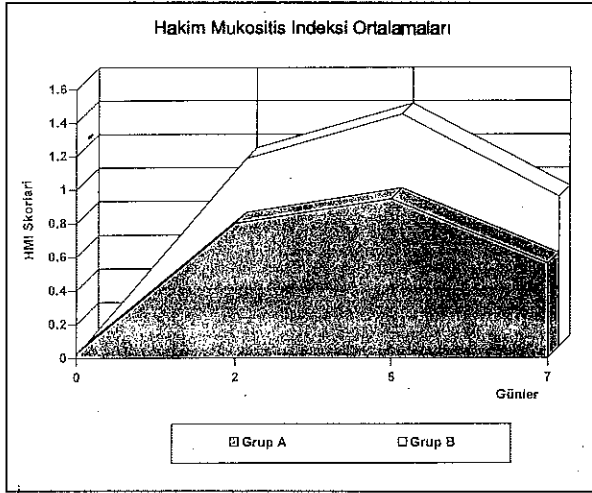
Kemoterapiye bağlı myelosupresyonun gelişmektedir (14). Myelosupresyon sonucunda gelişen nötropeni (15) ise konakçı savunmasını zayıflatarak organizmanın fırsatçı infeksiyonlara açık hale gelmesine neden olur (2). Nitekim bizim çalışmamızın sonuçlarında da beyaz küre ve trombosit sayıları ile hemoglobün miktarında düşüş olması, kemoterapiye bağlı myelosupresyonun geliştiğini göstermiştir. Toplam 30 kişilik hasta grubunda beyaz küre sayısında aşırı düşüş olmasına bağlı dramatik nötropeni tablosu gösteren altı (% 6.67) hastadan 4'ünde oral infeksiyonların izlenmiş olması nötropeni ile oral infeksiyonları ara-

Tablo 5. Genel Hekim Mukositis İndeksi (HIMI) ortalamalarının gruplar arasındaki ortalama değerleri

	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	0.03 ± 0.04	0.8 ± 0.24*	0.95 ± 0.35*	0.56 ± 0.18	0.58*
Grup B	0.03 ± 0.05	1.12 ± 0.27*	1.39 ± 0.42*	0.89 ± 0.22*	0.86*
Ortalama	0.03	0.98*	1.19*	0.69*	

*p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı

Grafik 2. HMI'leri Ortalamalarının günlere dağılımı



sında belirgin bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

Bazı araştırmacılar kanser kemoterapisi gören hastalarda olası infeksiyonlara karşı profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir (18). Günümüzde kemoterapi hastalarında oral infeksiyonların kontrolünde antibiyotiklerin kombinasyon halinde empirik kullanımı önem kazanmıştır (2). Benzer şekilde de kemoterapi alan hastalarda gelişebilecek olası bir fungal yada viral infeksiyona karşı da antifungal (13) yada antiviral (23) ajanların profilaktik olarak verilmesini öneren çalışma grupları mevcuttur. Buna karşın genel durumu iyi olmayan ve kemoterapi nedeni ile nötropenisi olan hastalarda immün sistem zayıfladığından, bu hastalarda sürekli bu ajanların kullanımı yaşamı tehdit edebilen ve kontrolü zor süper infeksiyonlara neden olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Nitekim bizim çalışmamızda da infeksiyon

Tablo 6. Gingival İndeksin gruplar arasındaki dağılımı

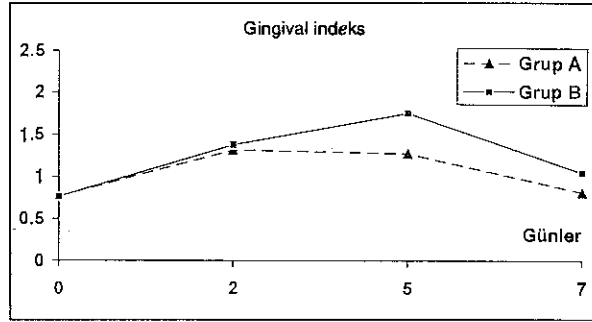
	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	0.8 ± 0.08	1.47 ± 0.92	1.40 ± 0.63	0.87 ± 0.04	1.40
Grup B	0.73 ± 0.07	1.33 ± 1.90	1.73 ± 0.70	0.93 ± 0.10	1.73
Ortalama	0.7	1.41	1.55	1.40	

*p<0,01 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7. Hastaların oral hijyenleri ortalamalarının gruplara dağılımı

	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	0.53 ± 0.03	0.80 ± 0.18	1.47 ± 0.32	1.40 ± 0.23	1.48
Grup B	0.73 ± 0.08	0.73 ± 0.10	1.40 ± 0.13	1.73 ± 0.30	1.80
Ortalama	0.64	0.77	1.44	1.53	

Grafik 3. Gingival indeksin günlere dağılımı



profilaksisi yapılmadı. Diğer bildirilen infeksiyon risk oranlarının (% 25) aksine, dört (% 6.67) hastada infeksiyon gelişti. Tedaviye klinik ve laboratuvar bulguları ile infeksiyon tanısı konulduktan sonra başlandı ve hiç bir komplikasyon ile karşılaşmadan kısa sürede infeksiyon kontrol altına alındı.

Oral infeksiyonları önlemeye yönelik yapılan çalışmalar bu ajanların topikal formlarının kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak ağız antiseptisi sağlayan bu gargara, pomat yada jel formundaki ajanların lokal irritasyonlarının oluşu ve lokal yada sistemik allerjik reaksiyonlarının oluşu kullanımını sınırlamaktadır. Bu ajanların oral mukozada irritasyon yaratmaları, allerjen yapıda olmaları, az da olsa toksisiteye neden olabilmeleri ve ekonomik olmayışları kullanımında bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (24).

Kanser kemoterapisi başlıbaşına bir oral mukositis etkenidir, ancak bunun dışında oral mukositis neden olabilen diğer faktörlerin varlığı da göz önünde tutulmalıdır (20). Oral infeksiyonların varlığı da oral mukositis gelişimini indüklemektedir. Oral infeksiyonların etyolojisi incelen-

Tablo 8. Cinsiyetlere göre HMI ve HYI'lerinin dağılımı

	HMI		HYI	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Grup A	0.60	0.56	1.54	1.56
Grup B	0.85	0.87	2.40	2.40

Tablo 9. Beyaz küre sayısı ortalamalarının günlere dağılımı

/ml	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	5780 ± 2455	4507 ± 2367	3720 ± 2018	4413 ± 1813	4605
Grup B	5887 ± 2414	4607 ± 2260	3833 ± 1896	4513 ± 2068	4710
Ortalama	5833	4557	3776	4463	

Tablo 10. Trombosit sayısı ortalamalarının günlere dağılımı

/ml	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	336133 ± 7288	295600 ± 6873	257800 ± 6413	282933 ± 7574	293117
Grup B	334000 ± 6410	286067 ± 7168	257067 ± 7552	278333 ± 7793	288867
Ortalama	335083	290833	257433	280633	

Tablo 11. Hemoglobün düzeyi ortalamalarının günlere dağılımı

gr/ml	Başlangıç	2. Gün	5. Gün	7. Gün	Ortalama
Grup A	14.33 ± 2.82	12.53 ± 2.50	11.07 ± 2.22	11.80 ± 2.98	12.32
Grup B	14.07 ± 2.76	12.07 ± 3.11	10.80 ± 3.19	11.80 ± 3.34	12.04
Ortalama	14.20	12.30	10.93	11.8	

diğinde ise kötü ağız hijyeni birincil etkindir (2,9,20).

Bu noktadan yola çıkıldığında ise ağız bakımı ile oral mukositis gelişimi arasında indirekt korelasyonun önemi ortaya çıkmaktadır. Nitekim bizim çalışmamızda da; ağız bakımı önerilen grupta hekim mukositis ve hasta yakınma indekslerinin kontrol grubuna oranla daha düşük seyretmesi ve gingival indekslerin de bu bulguya paralel sonuçlar vermesi bu varsayımı desteklemek-

tedir. Ağız bakımının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesi ise kemoterapi öncesi ağızdaki eklentilerinin uzaklaştırılmamış olmasına bağlandı.

Sonuç olarak oral mukositis gelişiminde önemli rol oynayan ağız bakımının kontrol altında tutulmasının mukositis insidansı ve şiddetini azalttığı saptanmıştır. Ancak ağız temizleme sırasında kanama ve ağrıların oluşabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Addy M, Jenkins S, Newcombe R: The effect of some chlorhexidine containig mouthrinses on salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol* 1991;18:90-3
2. Akova M: Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri: Ateşli nötroopenik hastalarda antimikrobiyal tedavi. *Antibiyotik Bülteni* 1994;4(1):10-6
3. Caiman, KC, Smyth JF, Tattersall MHN: Basic principles of cancer chemotherapy. 1st ed. Glasgow: British Co., 1980:103-12
4. Carpentieri U, Haggard ME, Lockhart LH, et al. Clinical experience in prevention of coandidiiasis by nystatin in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1978;92: 593-5
5. Carter SK, Bakowsky MT, Hellmann K: Chemotherapy of cancer. 2nd cd. New York: Wiley Medical Pub., 1981:358.
6. Chabner BA: Clinical strategies for cancer treatment: The role of drugs. In: Chabner BA, Collins JM, ed: Cancer chemotherapy: Principles and practice, 1st ed. Philadelphia: J.B.Lippincott Comp., 1990: 1-15
7. Condit PT, Channes RE, Joel W: Renal txqicity of methotrexate. *Cancer* 1969: 23:126-31
8. Dent RG, McColl I: 5-Fluorouracil and angina. *Lancet* 1975;8:347-8.
9. Dreizen S: Stomatotooxic manifestatins ofcancer chcmtherapy. *J Prosthet Dent* 1978: 40(5): 650-5.
10. Epstein JB, Vickers L, Spinelli J, Reece D: Efficacy of chlrxhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992: 73: 682-9.
11. Fossa SD, Aamdal S: Toxicity of combined chemotherapy in clinical oncology. In: Horwich A, ed: Combined radiotherapy and chemotherapy in clinical oncology. 1st ed. London: Adivision of Hodder & Stughtn, 1992: 35-9.
12. Guggeneimer J, Verbin RS, Appel BN, Schmutz J: Clinicopathologic effects of cancer chemtherapeutic agents n human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44(1): 58-62.
13. Hahn IM, Corrigham R, Keaney M, et al. Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromized patients. *Lancet* 1982;10:826-9.
14. Heit W, Gischer H, Frickhofen N: Drug-induced agranulsitsis: Evidence for the commitment of bone marrow haematopoiesis. *Scand J Haematol* 1985;35:459-68
15. Lockhart PB, Sonis ST: Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving career chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;48:21-8.
16. O'Sullivan EA, Duggal Ms, Bailey CC, et al. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated fr acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathl* 1993;76:161-8.
17. Pratt CB, Pui CH: Second tumors after treatment with anticancer drugs. In: Pwis G, Hacker MP, ed: The toxicity of anticancer drugs. 1st ed. New York: Pergamon press, 1991028-43.
18. Pursel KJ, Telzak EE: Infectius complications f neoplastic disease in die intensive care unit. In: Groeger JS, ed: Critical care of the cancer patient. 2nd ed. St.Louis: Mosby Year Bok, 1991:40-63.
19. Reed EC, Franco T: Nursing for patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic rescue. In: Armitage JO, Antman KH, ed: Nigh-dose cancer therapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 19920 405-18.
20. Şener BC, Tümer C, Baltalı E: Kemoterapi alan hastalarda oral komplikasyonlar. *Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 1995: 19(1-2):18-22.
21. Şener BC: Metotreskat+5florourasil kombinasyonu alan hastalarda % 0.2'lik klorheksidin ağız gargarasının ve ağız hijyeninin oral komplikasyonların ortaya çıkışındaki rolü. Doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, 1995.
22. Tsavaris N, Caragiauris P, Kosmidis P: Reduction of oral toxicity of 5-fluorouracil by allopurinol mouthwashes. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:405-6.
23. Uzun Ö, Akalın HE: Prevention of infection in patients with cancer. *Türk J Cancer* 1992: 22(1): 6-15.
24. Wahlin YB: Effects of chlorhexidine mouthrinses on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989: 68: 279-87.
25. White DA, Levine SJ: Respiratory failure. In: Groeger Js, ed: Critical care of the cancer patient. 2nd ed. St.Louis: Mosby Year Book, 1991:13-39.

Yazışma adresi

Dr. B. Cem Şener

Dişhekimliği Fakültesi, Ağız ve Diş-Çene

Hastahkları ve Cerrahisi

Sıhhye 06100 Ankara