

DENTAL GİRİŞİM YAPILACAK HASTALARA FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM

PHARMACOLOGICAL APPROACH TO DENTAL PATIENTS

Ş. Atamer-ŞİMŞEK*, H.Ölmez-ŞALVARLI*, Tolga ÇEKİÇ**, Zekiye Rahşan GÜRPINAR**, Enver Alper SİNANOĞLU**, Ebru URAL**.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, 2 fakültede ve 36 muayenehanede anamnez uygulamaları, dişhekimlerinin çeşitli sistemik hastalıkların varlığında dental-medikal etkileşimlere farmakolojik yaklaşımları, ilaçların neden olduğu oral kavite hastalıklarının tanınma oranı ve dişhekimliğinde antibiyotik kullanımının belirlenmesidir. Bu amaçla iki fakültenin farklı dallarında ve 36 dişhekimliği muayenehanesinde yapılan anamnez uygulamaları değerlendirilmiştir.

Ayrıca 27 ilde 703 dişhekimine anket uygulanmış ve bunların 508'i değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımız anamnez uygulamalarının fakültelerdeki uygulamaları yansıtmadığını göstermektedir. Yine çalışmamızda dental-medikal etkileşim, ilaçların neden olduğu oral kavite hastalıklarının tanınma oranı ve dişhekimliğinde antibiyotik uygulaması konusunda güncel bilgilere ulaşamadığının ve incelenen parametreler açısından ciddi eksikliklerin olduğunun belirlenmesi nedeniyle, mezuniyet sonrası eğitimin ve hekimlerin kolaylıkla ulaşabilecekleri bilgi aktarımının gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: Dental-medikal-farmakolojik etkileşim.

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the competency of dental practitioners in the following areas: Ability to obtain adequate patient histories by interviewing, knowledge of dental-medical interactions, knowledge of drug treatment,

* M.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Ana Bilim Dalı, Farmakoloji Bilim Dalı.

** M.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi, 4.sınıf öğrencileri.

recognition of their side effects on the oral cavity and patterns of antibiotic use. For this purpose interview sheets for patients in different departments of two faculties, and 36 private dental practices were analyzed.

The questionnaires were given to a total of 703 dentists in 27 cities. 508 of them were evaluated. The results showed that their interview techniques used in the practices were not adequate to obtain meaningful patient history information and did not reflect the instruction they had been given by dental schools. The results of this study also showed deficient knowledge of dental-medical interactions and ability to recognise drug-induced oral cavity diseases. Furthermore it showed that those questioned had difficulty in obtaining information on improvements in antibiotic use in their field. All this suggests an urgent need to implement post-education and to set up an easily accessible system for accumulating scientific data.

Key Words: Dental-medical-pharmacological interactions.

GİRİŞ

Dental girişim yapılacak hastaların medikal geçmişi belirlemeye yönelik doğru ve yeterli anamnez uygulaması, yapılacak işlemlere ya da ilaç uygulamalarına bağlı etkileşim riskini azaltırken, bir yandan da hastada var olan hastalık ve ilaç uygulamasına bağlı oral komplikasyonların tanımlanmasında yol göstericidir (2,3,5,10,11).

Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların, oral kavitede yol açtıkları istenmeyen etkiler, yapılacak tedavi protokolunu belirleyicidir. Örneğin antikolinergik yan etkisi olan antihipertansif, ya da antidepresan kullanan hastalarda, kserostomiye bağlı komplikasyonların dental girişime ek uygulamaları da gerektirdiği bilinmektedir (7,8,9,10). Bazı ülkelerde 50 yaşın üstündeki yaşlarda günde 3-7 ilacın birlikte kullanıldığı bilinmektedir (7.8.9). Ülkemizde 200 yaşlıda yapılan bir çalışmada bu rakam 3.5 olarak bulunmuştur (1).

Polifarmasi ve doğal olarak birden fazla sistemik hastalığın bir arada olması bu yaş grubunda ilaç-aracılı oral komplikasyonların artmasına yol açmaktadır. 1980 yılından beri dişhekimliğinde antibakteriyel ilaç kullanım profili, yeni keşfedilen ilaç kullanımına kısmen koşut olarak değişim

göstermekte, ancak standart bir uygulamanın ne olacağı sorusuna yanıt getirmemektedir. Çalışmamızda; İstanbul ilinde, dişhekimliği fakültelerinde ve muayenehanelerde yapılan anamnez uygulamalarını, sorulan sorular çerçevesinde incelemek ve 27 ilde yapılan anket uygulaması ile serbest dişhekimlerinin dental-medikal etkileşim, ilaçların oral kavitede neden olduğu yan etkiler ve dişhekimliğinde sıklıkla kullanılan antibiyotik uygulamalarına yaklaşımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

- I. Çalışmamızın birinci bölümünde İstanbul ve Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültelerinin değişik bilim dallarında ve İstanbul'da serbest olarak çalışan 36 diş hekiminin muayenehanelerinde yaptıkları anamnez uygulamaları ve M.Ü.Diş Hekimliği Fakültesinde 1997 yılına ait 886 adet hasta kartlarındaki anamnez bölümlerinde sistemik hastalıklarla ilgili sorular değerlendirilmiştir.
- II. Çalışmamızın ikinci bölümünde ise, ilaçların oral kavitede neden olduğu yan etkilerin diş hekimi tarafından tanınma sıklığı, dental-medikal etkileşimde gözönüne alınan kriterler ve dişhekimliğinde antibiyotik kullanımına ilişkin uygulamaları belirlemek amacıyla, M.Ü.Dişhekimliği Fakültesi farmakoloji bilim dalı tarafından hazırlanan anket, 27 ilde 703 diş hekimine uygulanmıştır.

Ankete katılan diş hekimlerinin abone oldukları yabancı dildeki bilimsel dergilerle ilgili bir soru da anketimizde yer almıştır.

BULGULAR:

I. İstanbul ve Marmara Ü. Diş Hekimliği Fakültelerinin, periodontoloji, cerrahi, pedodonti ve ortodonti ana bilim dallarında uygulanan anamnez kartlarının kapsamlı ve amaca yönelik bir biçimde hazırlandıkları belirlenmiştir. 36 serbest dişhekiminin muayenehanesinde uyguladıkları anamnez yöntemleri incelendiğinde ise % 27.7'inin anamnez uygulamadıkları, % 69.44'ün sözlü anamnez uyguladıkları, kayda geçmedikleri ve sadece 1 dişhekiminin kapsamlı anamnez uygulaması yaptığı belirlenmiştir (Tablo-1). Fakültemizde 886 hasta kartında, başlıca hipertansiyon, hepatit, diyabet, alerjik durum ve tüberkülozla ilgili kayıtlar yer almaktadır (Tablo 2).

II. Ankete katılan 703 dişhekiminden 508'inin (% 72.26) anket sorularını kapsamlı bir biçimde yanıtladıkları belirlenmiş ve bu anketler değerlendirmeye alınmıştır. Soruları yanıtlayan dişhekimlerinin 6'sı yurtdışında, diğerleri ülkemizdeki 8 fakülteden mezun olmuşlardır ve % 65'inin mezuniyetten sonra aralıksız çalıştığı, %21'inin çalışmalarına 6 ay-1yıl ara verdiği, %14'ünün ise değişik sürelerde aralıklı çalıştıkları belirlenmiştir.

Ankete katılan dişhekimlerinin ilaçlara bağlı oral kavitede gözlenebilecek yan etkilerle ilgili yanıtları değerlendirildiğinde, 508 dişhekiminin, % 84'ü dişlerde renklenmeye, % 52'si dişeti büyümesine, %39'u ağız kuruluşuna, %31'i oral ülserasyona yol açan ilaçlardan biri hakkında bilgi sahibi olduklarını belirtirken, ilaç aracılı liken planus, ağız tadında bozulma, tükürük bezlerinde ödem ve obstrüksiyon konusunda bilgi sahibi olduğu belirlenen hekim oranı sırasıyla %3.5, %7, % 1.4 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Ancak tabloda da görüldüğü gibi yukarıdaki istenmeyen yan etkilere yol açan birden fazla ilacın tanınma oranı en çok % 5.7 ile dişlerde renklenmeye yol açan ilaçlar için bulunmuştur. Benzer yan etkilere yol açan ilaç sayısı arttıkça, tanınma oranının %5'in altına düştüğü görülmektedir.

Tablo 4'de, ankete katılan dişhekimlerinin, dental-medikal etkileşim riski nedeniyle daha çok hangi sistemik hastalıkların varlığında dikkatli olunması gerektiği konusunda verilen yanıtlarla ilgili sonuçlar yer almaktadır. Alınan yanıtlara göre, dişhekimlerinin doğru yaklaşımları önerdiği hastalık ya da özel durumların sırasıyla anafilaktik şok riski (% 59.5), kooperasyon güçlüğü gösteren hastalar %36, hipertansiyon %53, astım %29, epilepsi %15, angina pectoris %21, myokard infarktüsü öykülü hastalar % 16, infektif endokardit riski olan hastalar % 13 olarak belirlenmiştir. Diyabet %13, radyoterapi gören ya da görmüş hastalar %6 ve oral kontraseptif kullanan hastalara doğru farmakolojik yaklaşım oranı % 6 olarak bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda medikal sorunu olan hastalara doğru yaklaşım oranının oldukça düşük bulunması, bu hastalarda yapılacak ilaç uygulamalarında komplikasyon riskinin oldukça yüksek olacağını düşündürmektedir.

Antibiyotiklerin başlıca kullanım amaçları ve en sık kullanılan antibiyotikler Tablo 5'de, antibiyotik seçiminde gözönüne alınan başlıca kriterler ise Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo 5'de görüldüğü gibi, enfeksiyon, apse, periodontal ve cerrahi girişimlerde en sık kullanılan antibakteriyel ilaç grubu penisilinler (% 48.71) ve makrolidlerdir (% 19.53). Bu ilaçların seçiminde gözönüne alınan kriterler açısından anket yanıtları değerlendirildiğinde; bu ilaçların farmakolojik etkileri nedeniyle seçilme oranı % 3.19 olarak bulunurken, ucuz olmaları %1.33, yan etkilerinin az olması

%0.79, firmaların tanıtımına bağlı olması %0.26 ya da hastaların ilacı kolay tolere etmeleri %0.53 oranında bulunmuştur. Ankete katılan diş hekimleri arasında uluslararası nitelikte herhangi bir bilimsel dergiye abone olan diş hekimine rastlanmamıştır.

TARTIŞMA:

Kapsamlı anamnez uygulaması zaman kaybettirici gibi algılanıyorsa da uygun ve yeterli bir anamnez uygulamasının, dental girişimi belirleyici ve başarısını etkileyici olduğu bilinmektedir. Diş hekimi sistemik hastalıklar ya da bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar nedeniyle ortaya çıkabilecek oral komplikasyonları önlemede önemli bir role sahiptir. Örneğin antikolinerjik yan etkisi olan bir ilacın kronik kullanımında, tükürük salgısındaki azalma nedeniyle ortaya çıkabilecek komplikasyonların iyi bir anamnezle, antikolinerjik yan etkiye bağlı olduğu belirlenebilir ve gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlar. Bu ve benzeri ilaç aracılı istenmeyen etkilerin düzeltilmesi bir yandan Dünya Sağlık Örgütünün 2000'li yıllarda özellikle koruyucu hekimlik uygulamaları konusundaki amaçlarına hizmet ederken, bir yandan da hastanın yaşam kalitesini yükseltecek ve tedavi giderlerini de azaltacaktır. Ayrıca, yeterli bir anamnez uygulaması, özellikle sistemik hastalığı olan kişilerde, dental-medikal etkileşim riskini azaltacak ve olası komplikasyonları da önleyecektir.

Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde, her iki fakültedeki anamnez uygulamaları son derece özenle yapılırken, bu uygulamaların serbest hekimlikteki uygulamalara yansımadağı görülmektedir. Çalışmamızda hernekadar 1998 yılında az sayıdaki serbest diş hekiminin anamnez uygulaması değerlendirilmişse de, 1997'de 27 ilde 508 serbest diş hekiminin anamnez uygulaması incelendiğinde, sadece % 2.95'inin gerçek anlamda anamnez uygulaması yaptığı belirlenmiştir. Bu durumda dental-medikal etkileşim riskinin ve hastalara yapılacak ilaç uygulamalarına bağlı komplikasyonların azımsanamayacağı açıktır. İlaçların yan etkileri nedeniyle oral kavitede neden oldukları hastalıklar konusunda yetersiz bilgi, tanı ve tedavide yanılmalara yol açabilecektir. Anketimize katılan 703 dişhekiminden 195'i (% 27.74) bu konuyla ilgili sorulara yanıt vermemişlerdir. Yanıt verenler içinde ilaç aracılı yan etkilerin tanınma oranları değerlendirildiğinde % 84'ü dişlerde renklenmeye, % 52'si dişeti büyümesine, %39'u ağız kuruluşuna, % 31'i oral

ülserasyona yol açan ilaçlardan biri hakkında bilgi sahibi olduklarını belirtirken, ilaç aracılı liken planus, ağız tadında bozulma, tükrük bezlerinde ödem ve obstrüksiyon konusunda bilgi sahibi olduğu belirlenen hekim oranı sırasıyla %3.5, %7, % 1.4 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Ancak tabloda da görüldüğü gibi yukarıdaki istenmeyen yan etkilere yol açan birden fazla ilacın tanınma oranı en çok % 5.7 ile dişlerde renklenmeye yol açan ilaçlar için bulunmuştur. Benzer yan etkilere yol açan ilaç sayısı arttıkça, tanınma oranının %5'in altına düştüğü görülmektedir. Her yıl aynı kimyasal yapıya sahip ya da farklı yapıda yeni ilaçların tedaviye girmesi nedeniyle bu gibi yan etkili ilaçların sayısında artış olmaktadır. Kullanıma sunulan yeni ilaçlarda ilgili uygulamaların eşzamanlı izlenmesi, bu gibi risklerin azaltılmasında etkili olacaktır. Anketimize katılan dişhekimlerinin, sistemik hastalığı olan ya da, yapılan girişime bağlı olarak hastalarda ortaya çıkabilecek medikal komplikasyonlar konusundaki görüşleri incelendiğinde, % 59.5'unun, ortaya çıkma olasılığı en düşük olan ancak ortaya çıktığında, ölümcül sonuçlara yol açabilen anafilaktik şoktaki uygulamalar konusunda doğru yaklaşımları önerdiği belirlenmiştir. İkinci sırada %53'lük bir oranla hipertansiyon vakaları yer alırken, kooperasyon güçlüğü gösteren, anginası, myokard enfarktüsü öyküsü, astımı ya da infektif endokardit riski olan olgularda bu oran % 36-6 arasında bulunmuştur. Ayrıca 1996 yılından beri infektif endokardit profilaksisine ait antibiyotik uygulamalarının kullanılmadığı belirlenmiştir (4). Toplumun önemli bir kesiminde sıklıkla rastlanabilen hipertansiyonlu olgularda, ya da diyabetik olgularda dental girişim nedeniyle yapılan ilaç uygulamaları sonucu ortaya çıkabilecek, hiper-hipotansiyon ya da hiper-hipogliseminin kimi zaman yaşamsal foksionları tehdit eden ya da sekel bırakabilen komplikasyonlara yol açabileceği düşünüldüğünde, konunun önemini yadsınamayacağı açıktır.

Ankete katılan diş hekimlerinin sıklıkla kullandıklarını beyan ettikleri antibakteriyel ilaçlardan bazı penisilin türevlerinin (ampisilin) ve yine bazı makrolidlerin (eritromisin), oral kontraseptif kullanan kadınlarda istenmeyen gebeliğe yol açtıkları bilinmektedir (13,14). Ancak çalışmamızda, oral kontraseptif kullanan olgulara doğru farmakolojik yaklaşım oranı % 6 olarak belirlenmiştir. Yani anketin bu bölümünü yanıtlayan diş hekimlerinin sadece % 13'ü bu grup içinde yer almaktadır.

Ankete katılan dişhekimlerinin % 65'inin mesleğe ara vermedikleri bulgusu gözönüne alındığında, bu konudaki eksikliklerin mezuniyet sonrası eğitim eksikliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Ankete katılan dişhekimlerinin, önerdikleri penisilin ve makrolidlerinin seçiminde gözönüne aldıkları kriterler değerlendirildiğinde güncel bilginin gözönüne alınmadığı bunun yanında diğer kriterlerin de çok düşük oranda değerlendirildiği belirlenmiştir. Bu açıdan veriler incelendiğinde ilacın farmakolojik etkisi nedeniyle seçilme oranı % 3.19 olarak bulunurken, ucuz olması %1.33, yan etkisinin az olması %0.79, firmaların tanıtımına bağlı olması % 0.26 ya da hastanın ilacı kolay tolere etmeleri %0.53 oranında bulunmuştur (Tablo 6). Anketin bu bölümünün az sayıda hekim tarafından yanıtlanmış olması, genel durum hakkında fikir verememektedir.

Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde, serbest çalışan bazı dişhekimlerinin mesleki bilgilere ulaşmakta zorlandıkları bu nedenle eski bilgilere ya da tanıtım bilgilerine bağlı kaldıkları düşünülmektedir. Bu durumda diş hekimliğinde rasyonel ilaç kullanımı konusunda çağdaş bilgi akışının yetersiz olduğu ya da kullanılmadığı düşünülmektedir. Bulgularımız, gerek anemnez uygulamalarında gerek ilaç aracılı oral yan etkilerin tanınmasındaki eksiklikler ve gerekse antibakteriyel ilaçların seçiminde izlenen politikaların güncelleştirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu durum mezuniyet sonrası eğitimin ve serbest diş hekimlerinin kolaylıkla ulaşabileceği kaynak bilgi oluşturmaya yönelik uygulamaların gerekliliğini de göstermektedir. Bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ve uygulanması öngörülen hasta bilgilendirme formlarının (6) uygulanmasının, bu konuda Farmakolojik açıdan bilgi bankası gibi işlev göreceğini ve her diş hekimi tarafından kendi uygulamasına göre oluşturulacak böyle bir arşivin ne denli yararlı olacağını düşündürmektedir.

Bu çalışmanın anket uygulamaları ile ilgili bölümünde katkılarından dolayı M.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi 1996-1997 eğitim öğretim yılı üçüncü sınıf öğrencilerimize teşekkürlerimizle.

Tablo 1 : 36 dişhekimi muayenehanesinde uygulanan anamnez yöntemleri

Anamnez Yöntemi	Diş Hekimi Sayısı	%
Kapsamlı anamnez kartı	1	2.77
Sözlü anamnez	25	69.44
Anamnez uygulaması yok	10	27.7

Tablo 2. Fakültemizde 886 hasta kartı anamnez sonuçları.

Gözlenen Hastalık	Hasta Sayısı	%
Hipertansiyon	46	5.2
Hepatit	42	4.7
Diabet	21	2.3
Allerji Durumu	25	2.82
Antibiyotik Allerjisi	14	1.58
Tüberküloz	9	1.01

Tablo 3. İlaçların oral kavitede neden olabilecekleri istenmeyen etkilerin tanınma oranı.

İlaçların neden Olduğu yan etki	En az 1 ilacın tanınma %'si	En az 2 ilacın tanınma %'si	En az 3 ilacın tanınma %'si	En az 4 ilacın tanınma %'si
Dişeti büyümesi	52	3.5	0.9	0
Liken Planus	3.5	0	0	0.19
Oral Ülserasyon	31	3.9	0.78	0.39
Dişlerde Renklenme	84	5.7	0.59	0
Ağız Kuruluğu	39	4.7	1.4	4
Tükrük Bezlerinde Ödem	1.4	0.4	0	9
Ağız Tadında Bozulma	7	1.6	0	0.4

Tablo 4. Ankete katılan dişhekimlerinin, sistemik hastalığı olan ya da profilaktik amaçla ilaç kullanan olgulara farmakolojik yaklaşımı.

Olgu	Doğru Yaklaşım	Yanlış Yaklaşım
Diabet	% 13 (n=66)	% 87 (n=452)
Hipertansiyon	% 53 (n=269)	% 47 (n=238)
Angina Pectoris	% 21 (n=107)	% 79 (n=401)
Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar	% 16 (n=81)	% 84 (n=427)
Epilepsi	% 15 (n=76)	% 85 (n=431)
Astım	% 29 (n=147)	% 71 (n=361)
Radyoterapi görmüş ve/veya gören hastalar	% 6 (n=30)	% 94 (n=478)
Anafilaktik Şok	% 59.5 (n=302)	% 40.5 (n=206)
Kooperasyon güçlüğü gösteren hastalar	% 36 (n=182)	% 64 (n=326)
Oral kontraseptif kullanan hastalar	% 6 (n=30)	% 94 (n=478)
İnfektif endokardit	% 13 (n=66)	% 87 (n=222)

Tablo 5: En sık kullanılan antibiyotikler ve başlıca kullanım amaçları

	<i>En Sık</i>	<i>Kullanılan</i>	<i>Antibiyotikler</i>	
Penisilin	Makrolidler	Tetrasiklin	Trim-Sulfamet.*	Diğer
% 48.71	% 19.53	% 8.7	% 7.6	% 17.5
<i>Antibiyotiklerin</i>	<i>Başlıca</i>	<i>Kullanım</i>	<i>Amaçları</i>	
Enfeksiyon	Abse	Periodontal Amaç	Cerrahi Amaç	Profilaksi
% 31.61	% 23.16	% 9.92	% 7.72	% 8.08

* Trim-Sulfamet. : Trimetoprim-Sulfametoksazol

Tablo 6- Antibiyotik seçiminde gözönüne alınan kriterler

İlacın bilinen bir ilaç olması	% 3.19
Hastaya ekonomik olarak yük olmaması	% 1.33
İlacın yan etkisinin az olması	% 0.79
İlacın etkisinden emin olma	% 1.83
Hastaların ilacı kolay tolere etmesi	% 0.53

KAYNAKLAR

1. Ş.Atamer-Şimşek Ş., Gençoğlu N., Şener G.:Drug Intake and Oral status in on Institutionalized Geriatric Population.Turk Med Biol Res.1992:3:4, 273-280.
2. Cawson R.A.,Spector R.G.:Toxic effects of drugs. Clinical Pharmacology in Dentistry, Fifth ed., Churchill Livigstone, Edinburgh, 1989: 205-217.
3. Christensen C.M.,Navazesh M., Brightman V.J.: Effects of pharmacologic reductions in salivary flow on taste thresholds in man. Archs Oral Biol 1984: 29:17-23
4. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W., Bolger A.F., Bayer A., Ferrieri P., Gewitz M.H., Shulman S.T., Nouri S., Newburger J.W., Hutto C., Pallasch T.J., Gage T.W., Levison M.E., Peter G., Zuccaro G. Jr. : Prevention of bacterial endocarditis:recommendations by the American Heart Association. Clin Infect Dis. Dec. 1997: 25:6: 1448-58.
5. Frank M.McCarthy:Essentials of Safe Dentistry for the Medically Compromised Patient. 1st ed. W.B.Saunders Comp.1-18,1989
6. Guide to good prescribing:World Health Organization Action Programme on Essential Drugs, WHO/DAP/94,1995 .11.
7. Handelman S.L.,Baric J.M.,Espeland M.A.,Berglund K.L.: Prevalance of drug causing hyposalivation in an institutionalized geriatric population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986: 62:26-31
8. Karuza J.,Miller W.A., Ledeniy L.,Lieberman D., Trevisani R.,Katz P.,Thines T.:Oral status and well-being in institutionalized geriatric populations.J Dent Res1990: 69: 331
9. Winer J.A., Bahn S.:Loss of teeth with antidepressant drug therapy. Arch Gen Psychiat 1967:16:239-240.
10. Kazmier L.J.,Pohl,N.F.:Testing the difference between two proportion. Basic Statistics for business and economics, Mc Graw-Hill Company, Newyork, second edition,1987:254-256.

11. Scully C., Cawson R.A. :Medical Problems in Dentistry. Third ed. Butterworth-Heinenon, 1993.
12. Seuly C, Cawson R.A. :Drug Problems in Dentistry. third ed. Redwood Press Ltd.Witshire, 1993: 565-582.
13. Silver L.L.,Bostian K.A.:Discovery and development of new antibiotics, the problem of antibiotic resistance. Antimicrob Agents Chemother 1993:37:377-383.
14. Wallace J., Barrett R.A., Boozer C.H. *: Personal Health Information. Clinical Dentistry, (Diagnosis Patient Management) ed.:James W.Clark, 1985:1:1-19.

Yazışma Adresi : Prof. Dr. Şükran Atamer Şimşek,
Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Farmakoloji Bilim Dalı, Nişantaşı - İSTANBUL