

# Kemoterapi Sonucu Gözlenen Oral Değişiklikler ve Tedavi Yaklaşımları

## *Oral Changes After Chemotherapy and the Treatment Approaches*

Hülya ÇANKAYA

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji AD, İzmir

### Özet

Bu makalede, kanser kemoterapisi uygulanan hastalarda gözlenen oral değişiklikler ve tedavi yaklaşımları literatür desteği ile irdelenmiştir.

Günümüzde malign neoplastik hastalıkların tedavisinde kemoterapi önemli bir yer tutmaktadır. Kemoterapötik ajanlar yayılmış (diffüz) tümörlerde etkilidir ve tedavinin amacı, hızla çoğalma ve sonunda kişiyi öldürme kabiliyetinde olan en son neoplazik hücreyi bile ortadan kaldırmaktır. Ancak antikanser ilaçlar, neoplazik hücrelerin yanı sıra oral mukoza ve kemik iliği gibi hızla bölünen normal dokuları da etkilerler ve sonuçta mukositis, enfeksiyonlar, ağız kuruluğu, hemoraji gibi dişhekimlerini yakından ilgilendiren yan etkiler yaratırlar. Bu nedenle, bu tür değişikliklerin gelişmesini önlemede ve tedavisinde dişhekimlerinin rolü önemlidir. Sunulan çalışmada kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin yan etkileri ve tedavi yöntemleri klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla değerlendirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Kemoterapi, oral değişiklikler

### Abstract

*In this study, the oral side effects of cancer chemotherapy agents and their treatment regimens were discussed.*

*Chemotherapeutic agents are effective in disseminated cancer cases, and the aim of this therapy is to eradicate the last neoplastic cell that is capable of multiplying rapidly and killing the host eventually. However, besides neoplastic tumour cells, anticancer agents also effect normal tissues such as oral mucosa and bone marrow that can proliferate quickly, and cause mucositis, infections, xerostomia, and haemorrhage. Therefore, dentists hold an important role in prevention and therapy of these oral side effects. In this report, the side effects of chemotherapeutic agents and their treatment modalities were reviewed in order to aid the dental practitioners to handle these cases.*

**Keywords:** Chemotherapy, oral changes

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni kanser olgularının sayısındaki artışa rağmen, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda tüm kanserler için 5 yıllık yaşama oranının %33'ten %48'e yükseldiği belirlenmiştir.<sup>1</sup> Ancak, kemoterapi gibi hücrelerin büyüme ve gelişmelerini değiştirerek etkili olan tedavi yöntemlerinin, neoplazik hücreler kadar normal hücreleri de etkilediği bilinmektedir.<sup>1-3</sup> Sonuçta, hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına ve

tedavinin yanda kesilmesine bile neden olabilecek istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu tür etkiler oral mukoza ve kemik iliği gibi hızlı bölünme yeteneği olan hücrelerde de gözlenmektedir.<sup>4,5</sup>

Yapılan çalışmalarda kemoterapi uygulanan hastaların % 40'ında oral mukoza, periodonsiyum, pulpa dokusu ve tükürük bezlerini etkileyen akut veya kronik oral yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir.<sup>1,6,7</sup>



Sözkonusu yan etkilerin erken tanı ve tedavisinin sağlanması, kemoterapinin kesintisiz uygulanması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması amacıyla tedavi ekibi içinde dişhekimlerin de yer almasını gerektirmektedir.

Kemoterapi uygulanan hastalarda gözlenen ve dişhekimlerini yakından ilgilendiren oral yan etkiler arasında; mukositle enfeksiyon, hemoraji, ağız kuruluğu, nörolojik düzensizlikler ve beslenme bozuklukları sayılmaktadır.<sup>1,4,8,12</sup> Bu istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti; tedavi ve hastaya ilişkin değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kullanılan ajanın tipi, dozu ve ilaç uygulamalarının sıklığı tedavi ile ilgili değişkenler olarak belirlenirken hastanın yaşı, oral hijyen durumu ve malignansinin türü hastaya ait faktörler olarak saptanmıştır.<sup>1,3,9</sup>

Kemoterapotik ilaçlar oral dokularda ya direkt olarak hücresel düzeyde ya da indirekt olarak myeloimmunosupresyonla karakterize istenmeyen yan etkiler oluşturabilirler.<sup>1,5,9,13</sup>

## I. Direkt toksik etkiler

İlacın oral dokuları direkt etkilemesi sonucu ortaya çıkan ve sık gözlenen yan etkilerdir. Bunların başlıcaları mukositle ağız kuruluğudur.

### a. Mukositle:

Kemoterapotik ilaçlar mukozal hücre yenilenme döngüsünü zarara uğratarak mukositle neden olurlar. Sağlıklı oral mukoza, yüzey epitelinin dökülmesi ile oral mikro-organizmaların ortamdaki uzaklaşmasını sağlayarak ve epitel içine penetrasyonu sınırlandıran kimyasal bir bariyer oluşturarak, koruyucu fonksiyon yapmaktadır. Kişinin immün sistemine ait sekretuar proteinler, T hücreleri, B hücreleri ve mast hücreleri gibi birçok eleman oral mukozada yer almakta ve böylece mukozal enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Bunların yanı sıra mükün gibi büyük molekül ağırlıklı glikoproteinler sağlıklı oral mukozanın yüzeyini kaplayarak, mikroorganizmaların sayılarını azaltarak ve dokunun kayganlığını artırarak, enfeksiyon riskini düşürmektedirler. Uygulanan kemoterapotik ilaçlar bu ilişkiyi bozarak, hastada ilaç uygulamasını takibeden 5-7 gün içerisinde mukozal yanma hissiyle başlayan ve daha sonra ilerleyen ağrılı ülserle lezyonlar oluştururlar.<sup>1,8,14,16</sup>

Lezyonlar genellikle bukkal ve labial mukoza, dilin ventrolateral yüzü, ağız tabanı gibi nonkeratinize oral mukozada gözlenmektedir. Hastanın kemik iliğinin kemoterapiden etkilenmediği durumlarda, mukositle kendi kendini sınırladığı ve yaklaşık 14 günde spontan olarak iyileştiği bildirilmiştir.<sup>6,14</sup>

Spontan iyileşmenin olmadığı durumlarda tedavi; mukozal travmayı azaltmaya ve hastanın rahatlamasını sağlamaya yönelik olarak planlanmaktadır. Tuz ve bikarbonat ile hazırlanan gargara oral mukositle üzerindeki etkinliğini gösteren kontrollü çalışmalar olmamasına karşın bu palyatif tedavi yönteminin birçok tedavi protokolünde yer aldığı belirlenmiştir.<sup>6,14,17</sup> Hidrojen peroksitle, örtücü etki yapan ajanlar (*milk of magnesia*, *liquid amphotel*, *Kaopectate*) ve sukralfat solüsyonlarının mukositle tedavisindeki etkinlikleri halen tartışmalıdır.<sup>14,18</sup> Topikal anestezi etki sağlamak üzere lidokain (*Xylocaine Viscous*) ve diklonin hidroklorid (*Dyclone*) içeren gargara kullanımı önerilmekle birlikte, lidokain kardiovasküler sistem ile santral sinir sistemi üzerindeki yan etkilerinden dolayı daha az tercih edilmektedir. Analjezik etkilerinin yanı sıra antienflamatuar etkisi olan benzidamin içeren gargara oral mukositle ve buna bağlı olarak gelişen oral ağrıyı azalttığı belirlenmiştir.<sup>14</sup> Ayrıca klorheksidin içeren gargara oral enfeksiyonların yanı sıra mukositle sıklığı ve şiddetini azalttığını bildiren çalışmalar da literatürde yer almaktadır.<sup>19-24</sup>

Topikal tedavinin yeterli olmadığı ve ağrının şiddetli olduğu olgularda güçlü analjezik etki göstermesi nedeni ile narkotik analjeziklerin kullanımı gerekmektedir.<sup>14,25</sup>

### b. Ağız kuruluğu

Kemoterapotik ilaçlara bağlı olarak ağız kuruluğu nadiren gözlenmekle birlikte Adriamisin gibi bazı ilaçların bu tür istenmeyen etkilere neden oldukları belirlenmiştir.<sup>6,9</sup> Mukositle gelişen olgularda ağız kuruluğunun olaya katılması ülserasyonların artmasına ve semptomların şiddetlenmesine neden olmaktadır. Tükürük akışı ve tükürük histatin seviyesinin değişmesine bağlı olarak kandidiyal enfeksiyonların gözlemlendiği;<sup>26</sup> tükürük amilaz ve IgA seviyelerinin azalmasının da oral enfeksiyon gelişme riskini artırdığı belirlenmiştir.<sup>27</sup> Bu hastalarda ağız kuruluğunu gidermek amacıyla tükürük bezleri stimulas-



yonu cevap verebilen hastalarda havuç, kereviz gibi lifli gıdaların tüketilmesi, ksilitol içeren şekerli sakız çiğnenmesi ve limon-gliserin preparatları kullanılması yararlı olmaktadır. Tükürük bezi fonksiyonu tamamen kaybolmamış hastalarda sistemik pilokarpin uygulamaları yararlı olmakla birlikte, rezerv kalmamış hastalarda yapay tükürük preparatlarının kullanımı önerilmektedir.<sup>1</sup>

### c. Nörolojik komplikasyonlar

Vinblastin ve vinkristin gibi bitki alkaloidlerinin uygulanmasından sonra hastalarda ilaçların direkt nörotoksik etkilerinden dolayı ağrı ve parestezi ile karakterize nörolojik yan etkiler gözlenmektedir.<sup>8,9,28,29</sup> Nörolojik kökenli bu ağrıların genellikle bilateral özellikte olması, oral sert ve yumuşak dokularda klinik ve radyolojik olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması ağrının dental orijinli ağrılardan ayırıldığını sağlamaktadır.<sup>1,8</sup> Tüm nörolojik komplikasyonlar ilacın kesilmesini takiben ortadan kalkar.<sup>1</sup> Ayrıca kanser tanısını takiben gelişen anksiyete de hastalarda brüksizme ve ağrıya yol açmaktadır.<sup>1</sup>

## II. İndirekt toksik etkiler

Kemik iliğinin etkilenmesi sonucu gelişen lökopeninin oral bölgede çeşitli enfeksiyonlara, trombositopeninin ise hemorajiye neden olduğu belirlenmiştir.<sup>15,30,32</sup>

### A. Enfeksiyonlar

Kemoterapi nedeniyle gelişen enfeksiyonlar etkenlerine göre bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar olarak üç grupta incelenmektedir.

Gelişen enfeksiyonlarda sistemik yayılım söz konusu olduğunda olay sıklıkla ölümlü sonuçlandırdığından, her olguda, enfeksiyonun erken tanı ve tedavisi yaşamsal önem taşımaktadır.

#### 1. Bakteriyel enfeksiyonlar:

Kemik iliğinin baskılanması sonucunda hastalarda bakteriyel floranın değiştiği ve oral mukozadan orijinli olan mikroorganizmaların bu hastalarda bakteriyemi ve septiseminin ana kaynağı olduğu saptanmıştır.<sup>33,34</sup> Granülosit sayısının 1000 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğü durumlarda primer mukozal enfeksiyonların yanı sıra önceden varolan kronik periodontal ve periapikal enfeksiyonların da akutlaştığı gözlenmiştir.<sup>1</sup> Bu dönemde hastanın onkolojisti ile yapılacak konsültasyonu takiben i.v. antibiyotik desteği ve trombosit transfüzyonları ile acil dental tedaviler hastane ortamında tamamlanmalıdır.<sup>1</sup> Dental kökenli enfeksiyon odaklarını ortadan kaldırmak üzere yapılan cerrahi girişimlerin atravmatik olması ve yara yerinin primer olarak kapatılması önerilmektedir.<sup>8</sup> Beyaz kan hücre sayısının 4000 hücre/mm<sup>3</sup> ve üzeri; trombosit sayısının ise 100.000 hücre/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olduğu olgularda akut odontojenik enfeksiyonların tedavisi amacıyla antibiyotik desteği ile çekim ve endodontik tedavi yapılabilmektedir.<sup>35</sup> Bununla birlikte endodontik tedavinin tek seansta tamamlanamayacağı dişlerde çekim tercih edilmektedir.<sup>9</sup>

Kemik iliği etkilenen hastalarda yumuşak doku enfeksiyonları ağzın herhangi bir yerinde lokalize olabilmektedir. Ancak, periodontal hastalığı bulunan kişilerde enfeksiyonlar marjinal, papiller ve yapışık gingivada sık olarak yerleşmektedir. İlk gingival lezyonlar lokalize nekroze alanlar tarzındadır ve hasta ağızdaki kötü tat, ağrı ve kanamadan şikayetçidir. Yüksek ateş gözlenen bu olgularda spiroket, fuziform bakteri ve gram (-) organizmalara etkili olan antibiyotik kombinasyonlarının parenteral olarak uygulanması önerilmektedir.<sup>9</sup>

Beyaz kan hücre sayısı 1.000 hücre/mm<sup>3</sup>'ten ve trombosit sayısı 50.000 hücre/mm<sup>3</sup>'den büyük olan hastalarda oral hijyen uygulamaları yumuşak bir fırça ve diş ipi ile yapılabilir. Bakteri birikimini azaltmak üzere, alkol içermeyen florlu gargaraların günde 1 dak. süre ile kullanılması önerilmektedir. Ancak kan değerleri daha düşük olan hastalarda antiseptik emdirilmiş pamuk peletler veya süngerlerle oral hijyenin sağlanabileceği bildirilmektedir.<sup>6,9</sup>

Kemoterapi uygulanmış kişilerde, enflamatuvar yanıtın eksikliğine bağlı olarak, travmaya uğrayan mukozal dokularda oluşan ülser lezyonlar çevresinde, eritematöz sınırlı gözlenmemektedir.<sup>9</sup>

Ağrı ve ateş yakınması olan bu hastalarda mukozal enfeksiyonların nedeninin gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalar (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*) olduğu belirtilmektedir.<sup>5,9</sup>



Beyaz kan hücre sayısı 1.000 hücre/mm<sup>3</sup>'ten daha az olan hastalar hastane ortamında i.v. antibiyotik desteği ile tedavi edilmelidir.<sup>9</sup> Ayrıca, mukozayı travmadan korumak için hareketli protezlerin uzaklaştırılması, dişlerin veya restorasyonların keskin kenarlarının elimine edilmesi sağlanmalıdır.

## 2. Fungal enfeksiyonlar

Kemoterapotik ilaçlara bağlı olarak kemik iliği zara uğrayan hastalarda oral enfeksiyona neden olan en önemli mikroorganizma *Candida albicans*'tır. Normal şartlar altında *Candida albicans*'ın gelişimi diğer mikroorganizmalar ve sağlıklı immün sistem tarafından engellenirken, lökopenik bireylerde aktif hale gelir ve lokal dokulara, özafagus ve akciğere yayılabilir veya kan yoluyla yayılarak sepsis meydana getirebilir.

Oral kandidiazisin klinik görünümü çeşitlidir ve enfeksiyonlar oral mukozanın herhangi bir bölgesinde mukoza seviyesinden yükselmiş, beyaz renkli, kesik süt görünümüne lezyonlar şeklindedir. Bunlar kazıma ile kaldırılabılır ve lezyonun hassas, kanamalı tabanı ortaya çıkar.

Oral mukozaya lokalize olmuş kandidiazis olgularında topikal tedavi yöntemleri ve özellikle nistatin ve klortrimazol pastiller tercih edilmektedir.<sup>36</sup> Nistatinin oral süspansiyon formu kullanılarak hazırlanmış buz küplerinin veya vajinal süpozituar formunun ağızda emilerek kullanımının ilacın mukoza ile temasını artırdığı ve daha etkili olduğu saptanmıştır.<sup>1</sup> Bunların yanısıra %0,2'lik klorheksidinli gargaraların fungal enfeksiyon gelişme sıklığında anlamlı bir azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.<sup>14,15,20,22,37</sup> Topikal tedavinin yeterli olmadığı durumlarda ise ketokonazol veya flukonazol oral tablet kullanılmalıdır. Kemik iliği baskılanan hastalarda nistatinin profilaktik kullanımının oral kandidiazis sıklığını ve şiddetini azalttığı konusunda farklı görüşler olmakla birlikte,<sup>9</sup> hastada herhangi bir zararlı etkiye yol açmayan bu ilacın oral kandidiazisin başlamasını geciktirdiği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda flukonazolun profilaktik kullanımının da kandida enfeksiyonlarının sıklığını azalttığı bildirilmiştir.<sup>38</sup>

Özafajiyal veya sistemik fungal enfeksiyonların gözlemediği kemik iliği baskılanmış hastaların ise hastanede kontrol altına alınması ve bu hastalara i.v.

tedavi uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla Amfoterisin B en çok tercih edilen ilaç olmakla birlikte, nefrotoksik etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması gereklidir.<sup>9</sup>

## 3. Viral enfeksiyonlar

Kemoterapi gören hastalarda herpes simpleks virüs ve herpes zoster enfeksiyonları latent formdaki virüsün reaktif olması sonucunda sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle HSV seropozitif olan bireylerde kemik iliği baskılandığı sürece rekürrens oluşma riski daha fazla olduğundan, kemoterapi uygulamalarından önce hastanın mutlaka HSV antikorlarının varlığı yönünden incelenmesi önerilmektedir.<sup>9,25</sup> Sağlıklı bireylerde rekürrent herpes simpleks enfeksiyonları en sık olarak ekstraoral lokalizasyonda gözlenmesine karşın, kemik iliği baskılanan hastalarda intraoral lokalizasyonda da saptanmaktadır. Genellikle damakta ve unilaterale olarak, vezikül kümeleri halinde yerleşen lezyonların hızla parçalanarak ülserlere dönüştükleri ve sonuçta, gri beyaz nekrotik merkezli ve sekonder olarak enfekte olabilen lezyonların geliştiği belirlenmiştir.<sup>5,9,39</sup>

Intraoral ve ekstraoral enfeksiyonların her ikisinde de hastada lenfadenopati, ateş, iştahsızlık ve halsizlik gibi sistemik belirtiler sıklıkla gözlenmektedir. Bir iki haftada iyileşen intraoral herpes enfeksiyonları palyatif olarak tedavi edilebilirler, ancak kemik iliğinin durumu iyileşmeyi etkilemektedir. Kemik iliğinin baskılandığı süre boyunca gözlenen viral enfeksiyonların tedavisi amacıyla i.v. veya oral asiklovir kullanımına başvurulmaktadır.

Herpes zoster enfeksiyonları, varisella zoster virüsü tarafından oluşturulan ve klinik olarak baş ve boyun bölgesinde trigeminal sinirin dalı boyunca lokalize olan ağrılı veziküler erüpsiyonlar tarzında gözlenen lezyonlardır. Oral bölgede saptanan lezyonların tedavisi palyatif olarak yapılmakla birlikte asiklovir ve prednizon kombinasyonları profilaktik olarak uygulanabilmektedir.<sup>1</sup>

## B. Hemoraji

Kemoterapotik ajanlar sekonder olarak trombositopeniye neden olarak, hastalarda spontan gingival kanama, spontan submukozal kanama ve postoperatif hemoraji yaratabilirler,<sup>28,40</sup> ancak trombosit sayısı 20.000 hücre/mm<sup>3</sup>'den fazla olan hastalarda spontan gingival kanamanın pek gözlenmediği bildirilmektedir.<sup>1,9</sup> Önceden periodontal hastalığı olan



kemik iliği baskılanmış bireyler, gingival kanamaya periodontal dokuları sağlıklı olan kişilerden daha yatkındırlar. Submukozal hemoraji nadir olarak görülmesine karşın, hücre sayısı 50.000 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğünde mukozal travma hematoma oluşumuna yol açabilmektedir. Trombosit sayısı 100.000 hücre/mm<sup>3</sup>'den daha az olduğunda postoperatif kanama uzayabildiğinden, trombosit sayısı 50.000 hücre/mm<sup>3</sup>'den daha az olduğunda yapılacak cerrahi işlemler öncesinde trombosit transfüzyonunun gerekli olduğu belirtilmektedir.<sup>3,6</sup>

Sublingual bölgede oluşan submukozal kanama solunum gücünü yaratabilir; bu nedenle yoğun trombositopenisi olan hastalarda hemoraji varlığını belirlemek amacıyla her gün dikkatli bir oral değerlendirilmenin yapılması önem taşımaktadır.

Hemoraji olasılığını minime indirmek amacıyla protezlerin, restorasyonların, keskin kenarlı dişlerin travma yaratması önlenmelidir. Periodontal hastalıklar gingival kanamayı kolaylaştırdığından, her yemekten sonra ve yatmadan önce antimikrobiyal ajan içeren pamuk peletler ve spançlar kullanılarak oral hijyen uygulamaları yapılmalıdır.

Kemoterapi uygulanan hastalarda çekim veya cerrahi uygulama gereken durumlarda hastanın trombosit sayısı ve kanama zamanının mutlaka belirlenmesi önem taşımaktadır. Trombosit sayısı mm<sup>3</sup>'de 50.000-100.000 hücre olan hastalar travmatik uygulamalar ve yara kenarlarının rezorbe olmayan sütürlerle kapatılması koşuluyla normal olarak tedavi edilebilmekle birlikte, granülosit sayısının 2.000 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğü durumlarda antibiyotik profilaksisinin uygulanması önerilmektedir. Trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olan bireylerde ise tedavi planlamasının enfeksiyon odaklarını ortadan kaldırmaya yönelik olması önerilmekte ve cerrahi işlemlerin hastane şartlarında trombosit transfüzyonu ve antibiyotik desteği altında yapılmasının gerektiği bildirilmektedir.<sup>6</sup>

## Sonuç

Yukarıda sayılan tüm komplikasyonlar nedeniyle, kemoterapi uygulanacak hastaların dental/oral yapılarının tedavi öncesinde mutlaka ayrıntılı olarak klinik ve radyolojik muayeneden geçirilmesi gereklidir. Bu hastalarda teşhis edilen kronik apikal periodontitisli dişlerin endodontik tedavileri myelosupresyo-

nun başlangıcından 7 gün önce tamamlanabileceksen tedavi önerilmeli, şartların uygun olmadığı durumlarda ise çekim tercih edilmelidir. Akut apikal periodontitisli dişlerin tedavisinde ise hastanın sistemik durumu ve kemoterapi programına bağlı olarak endodontik tedavi veya çekim uygulanmalıdır.<sup>6</sup> Bunların yanısıra, hastanın oral hijyeninin sağlanması ve kemoterapi süresince hastanın genel ve oral sağlığı arasındaki ilişkilerin rutin kontroller ile izlenmesi hastanın yaşam kalitesinin artırılması için kaçınılmazdır.

## Kaynaklar

1. Terezhalmay GT, Whitmyer CC, Markman M. Cancer chemotherapeutic agents. *Dent Clin North Amer* 1996; 40: 709-726.
2. Sako K, Razack MS. Chemotherapy. In: Carl W; Sako K. *Cancer and the Oral Cavity*. Quintessence, Chicago, 1986, 99-107.
3. Higby DJ. Toxicities of chemotherapy. Quintessence, Chicago, 1986, 125-136.
4. Silverman JRS. Oral Cancer Complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:122-126.
5. Silverman JRS. Complications of treatment. In: *Oral Cancer*, 4<sup>th</sup> ed., B.C.Decker Inc. London, 1998, 101-102.
6. Carl W. *Oral and Dental Care of Patients Receiving Chemotherapy*. Quintessence, Chicago, 1986, 125-136.
7. Yücel E, Delilbaşı E. Pediatrik kanser hastalarında kemoterapinin neden olduğu oral komplikasyonlar (Bir vaka nedeniyle). *GÜ Dişhek Fak Derg* 1986; 3: 161-168.
8. Peterson DE, D'Ambrosio JA. Nonsurgical management of head and neck cancer patients. *Dent Clin North Amer* 1994; 38: 425-445.
9. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. *Principles and Practice of Oral Medicine*. WB Saunders, Philadelphia, 1984, 426-454.
10. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 468-472.
11. Kent K, Samit A. Oral Cancer. In: *Burkett's Oral Medicine, Diagnosis and Treatment*, 8<sup>th</sup> ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 1984, 416.
12. Cawson RA, Odell EW. *Essentials of oral pathology and oral medicine*, 6<sup>th</sup> ed., Harcourt Brace & Company Limited, UK, 1998, 228-238.
13. Lindquist SF, Hickey AJ, DraneJB. Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978; 40: 312-314.



14. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 273-276.
15. Sharon A, Berdicevsky I, Ben-Aryeh H, Gutman D. The effect of chlorhexidine mouth rinses on oral candida in a group of leukemic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 201-205.
16. Seto BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 493-497.
17. Segelman AE, Dokie HC. Treatment of oral complications of leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 35: 469-477.
18. Barker G, Loftus L, Cuddy P, et al. The effects of sucraflate suspension and diphen-hydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 288-293.
19. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 39-47.
20. Epstein JB, Vickers L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 682-689.
21. Ferretti GA, Hansen IA, Whittenburg K, Brown AT, Lillich TT, Ash RC. Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: case studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 683-687.
22. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy -induced stomatitis: A randomized double blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 331-338.
23. McGraw WT, Belch A. Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 275-280.
24. Ruthauskas SS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 441-448.
25. McCarty GM, Skillings JR. Orafacial complications of chemotherapy for breast cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 172-178.
26. Wahlin YB. Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 689-695.
27. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987; 66: 680-688.
28. Bottomley WK, Perlin E, Ross GR. Antineoplastic agents and their oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 527-534.
29. McElroy TH. Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: Oral considerations. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 454-456.
30. Dreizen S. Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978; 40: 650-655.
31. Addy M, Jenkins S, Newcombe R. The effect of some chlorhexidine containing mouthrinses on salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 90-93.
32. Nikoskelainen J. Oral infections related to radiation and immunosuppressive therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 504-507.
33. Hickey AJ, Toth BB, Lindquist SB. Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1982; 47: 188-195.
34. Peterson DE, Minah GE, Reynolds MA, et al. Effect of granulocytopenia on oral microbial relationships in acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 720-725.
35. Barrett HP. A long term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 513-516.
36. Ruskin JD, Wood RP, Bailey MR, et al. Comparative trial of oral clotrimazole and nystatin for oropharyngeal candidiasis: Prophylactic use in orthotopic liver transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 567-571.
37. Thurmond JM, Brown AT, Sims RE, et al. Oral candida albicans in bone marrow transplant patients given chlorhexidine rinses, occurrence and susceptibilities to the agent. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 291-295.
38. Epstein JB, Ransier A, Lunn R, et al. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 291-296.
39. Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 465-471.
40. Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 21-28.

#### Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Hülya ÇANKAYA

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve

Radyoloji Anabilim Dalı

35100 Bornova - İZMİR

Tel : (232) 3881081

Faks : (232) 3880325

E-posta : h\_cankaya@yahoo.com.