

골수이식 환자의 치과치료

Dental Management of Bone Marrow Transplant Recipient

가톨릭의과대학 치과학교실

윤성욱 · 송현철 · 최병철 · 최목균

I. 서 론

인간의 골수이식은 급성^{1,2)} 및 만성 백혈병³⁾, 중증 재생불량성 빈혈, 선천성 면역결핍 환자, 헤모글로빈 이형성 질환(thalassemia major), 골수 이형성 증후군, 특발성 야간 혈색소뇨증 등의 혈액질환과 대사질환, 고형암(solid tumor)의 치료, 방사선 사고 등의 치료에 이용되고 있다^{4,5)}.

백혈병의 치료는, 새로운 화학요법제의 개발과 보조요법의 발달로 관해율(remission induction rate)이 높아졌다고는 하나, 관해 후에도 계속 남아있는 minimal residual disease의 완전 제거가 어렵고 약제에 대한 내성이 쉽게 발현하여 일단 관해 상태에 들어가도 재발이 빈번하고, 재발되어 advanced stage로 이행한 경우에는 어떠한 복합화학요법에도 반응하지 않으며 짧은 기간내에 사망하기 때문에, 소아형 급성 임파구성 백혈병의 good risk group을 제외하고는 복합화학요법만으로 장기생존(완치)을 얻는 경우는 약 5-15% 전후에 불과한 것으로 알려져 있다. 이에 비해 골수이식은 만성기의 급성 백혈병에서는 50-75%, 재생불량성 빈혈에서는 90%까지의 치유율을 나타내고 있다⁵⁾.

1975년 Thomas 등이 최초로 골수이식을 임상에 이용한 이후⁶⁾, 백혈병 치료에 있어서 골수이식은 완치를 가져오는 최선의 치료 방법으로 되어, 신장이식, 각막이식 등과 함께 이미 보편화된 임상술기의 하나로 자리잡고 있다.

골수이식은 동종 골수이식(allogeneic graft), 동형 골수이식(syngeneic graft), 자가 골수이식(autologous graft)으로 분류되며, 이것은 골수의 조

혈모세포(multipotential hemopoietic stem cell)를 비롯한 각종 comitted stem cell들을 이식하는 장기이식이다^{4,6,7)}.

골수이식의 공여자로서는 주로 일란성 쌍생이나 genotypically HLA-identical sibling을 공여자로 선택하고 있지만, 형제간에 HLA가 일치되는 경우는 25%에 불과하므로 소위 mismatched donor를 선택하여 골수이식을 하는 방법도 연구중이다⁴⁾. 일단 공여자가 결정되면 환자는 무균실에 격리되어, 환자의 면역능 억제, 선행된 질환의 제거 즉 백혈병의 경우 leukemic clone의 제거, 그리고 이식된 조혈모세포가 정착하기 위하여 좋은 미세환경(microenvironment)을 만들 목적으로 전처치를 실시한다⁴⁾. 거부반응을 예방하기 위해 일반적으로 사용되는 전처치의 regimen은 cyclophosphamide와 total body irradiation(TBI)이 있는데, 이로 인한 toxic reaction과 면역능 억제로 구강은 감염의 portal entry가 될 가능성이 높아진다. 환자를 전처치한 후 24시간 전후에 수술실에서 전신마취하에 이식될 골수를 공여자의 anterior or posterior iliac crest에서 채취하여 정맥주사함으로써 이식이 시작된다.

골수이식에 따른 합병증(부작용)은 주로 감염, 출혈, 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, GVHD) 등의 면역반응, 선행 질환의 재발, 생착부전(graft failure) 등이다^{4,5)}. 구강내 감염으로 인한 패혈증은 골수이식 과정에서 심각한 합병증으로 진행될 수 있으므로 치과의 협조는 중요한 역할을 차지하고 있다. 저자들은, 골수이식 환자에서의 구강내 병소로 인한 합병증의 예방 및 치료를 1) 전처치전 기간, 2) 전처치 기간, 3) 골수이식후 기간으로 나

누어 소개하고자 한다.

II. 본 론

1. 전처치전 기간

골수이식을 위한 전처치에 들어가기 전에 환자는, 구강내 감염에 따른 합병증을 예방 및 최소화하기 위하여 통상적인 구강검진을 받게 된다.

이 시기는 대개 복합화학요법에 의한 관해시기이거나 만성 백혈병의 경우 만성기이므로 leukemic cell infiltration에 의한 치은 증식^{8,9)}과 같은 선형 질환 자체에 의한 병소는 거의 없다.

이 시기의 치료 목표는 감염 병소나 감염 예상 병소의 제거이며, 외래 치료가 가능한 시기이므로 적극적인 치료(aggressive treatment)가 요구된다. 우선 철저한 구강검사와 전악 방사선사진을 통해 병소를 찾아낸다. 통상적으로 scaling과 식후마다 gargling solution(betadine and/or chlorhexidine)으로 mouth rinsing을 하도록 한다. 치과 치료시의 문제점은 주로 출혈이 된다(Fig. 1)¹⁰⁾. 환자의 혈소판 수치가 60,000/ μ 이상, granulocyte count 500/ μ l (전체 WBC중 granulocyte의 %를 곱한 것) 이상이면 scaling이 가능한데¹¹⁾, 단 내과의사와 협의의 후에 하도록 한다.

이 시기에 우식 병소 및 food impaction이 될 수 있는 와동은 모두 수복해준다. 그리고, 깊은 치주낭 및 치은연하 치석, 변연이 불량한 보철물이나 치은

에 자극을 주는 saddle-type pontic 등은 제거하고 의치나 교정장치는 장착하지 않도록 한다(Fig. 2)¹²⁾. 매복치 및 지지 주위염이 있는 경우는 외과적 발치를 하여 감염기회를 제거해주어야 하나, 수술상처의 치유 지연과 슬후 감염의 위험이 크다¹³⁾. 그러나, 가능하다면 발치를 하는 것이 좋으며, 수술실에서의 발치도 고려해 볼 수 있겠다. 관혈적인 치과 치료는 적어도 골수이식 2주전에는 끝내어, 무과립구기간(agranulocytic period)이 되기전에 primary healing이 되도록 한다¹⁴⁾.

치태조절을 위해서 현재까지는 mouthwash만 시행하고 있으나, 주의깊은 교육을 통해 잇솔질 방법을 습득시켜 부드러운 nylon brush 및 unwaxed dental floss를 사용하도록 하는 방법을 강구하고 있다¹⁴⁾.

이 시기에 근관 치료는 예후도 불량하며 골수이식 일까지의 시일이 촉박한 경우가 많으므로 발치를 하는 것이 좋다. 37세 남자 만성 골수성 백혈병 환자의 하악 제1대구치 치수염에서, 혈소판 부족으로 당일 발치가 불가능하여 발수를 시행한 결과, 오히려 동통의 증가와 1일 경과후부터 해당 치아 주위의 치은 증식, 동측 목부위의 swelling까지 보였다. 이 환자는 근단을 통한 anaerobic infection으로 생각되어 1주간 metronidazole¹⁵⁾의 투여로 동통과 목의 swelling이 완화된 후 혈소판을 수혈하고 원인 치아를 발거하였다. 이 환자의 경우는 관해 상태가 유지되지 않아 발치부위에 leukemic cell infiltration으로 인한 치은증식이 생겼으며, 이 부위는 electrosurgery로 제거한 후에도 다시 증식되었다(Fig. 3). 결국



Fig. 1. Refractory stage의 급성 단구성 백혈병에 이환된 27세 여자 환자의 구강내 소견. Thrombocytopenia에 의한 치은 출혈을 보이고 있다.

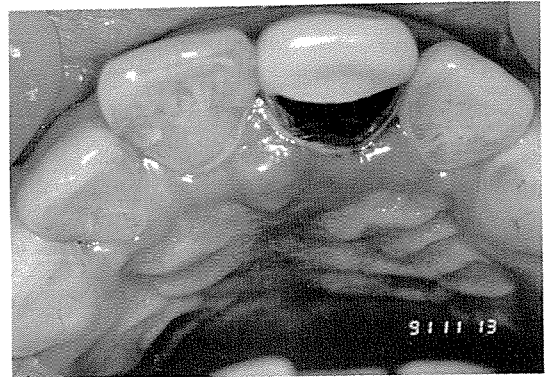


Fig. 2. 변연이 불량한 치관으로 인해 치은염을 보이고 있다. 이런 경우 면연능이 억제되면 급속한 염증의 파급으로 패혈증에 이를 수 있으므로 치관을 제거하고 치주소파술 등으로 염증을 해소시켜 준다.

이 환자는 급성기로 이행되어 골수이식이 불가능하였고 사망하였다. 이와는 달리, 관해 상태가 유지된다고 하더라도 전처치에 의해 면역능이 억제되면 감염될 가능성이 크므로 근관 치료보다는 발치를 우선 고려하도록 한다.

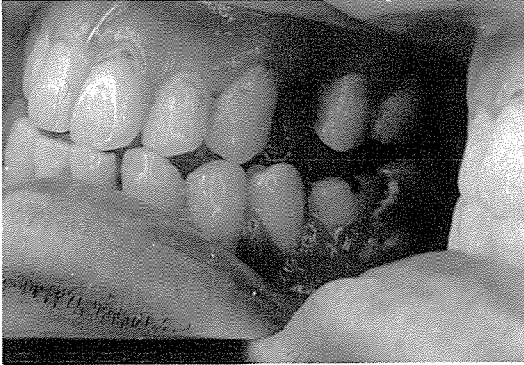


Fig. 3-1. 만성 골수성 백혈병의 37세 남자 환자의 증례. 하악 우측 제1대구치의 치수염과 치은 증식을 보이고 있다.

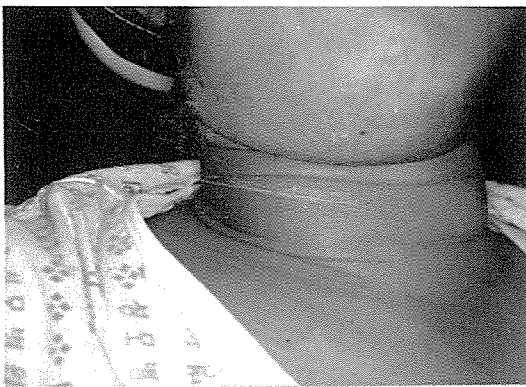


Fig. 3-2. 발수 1일후 심한 동통과 함께 동측 목부위의 발적 및 부종을 보이고 있다.

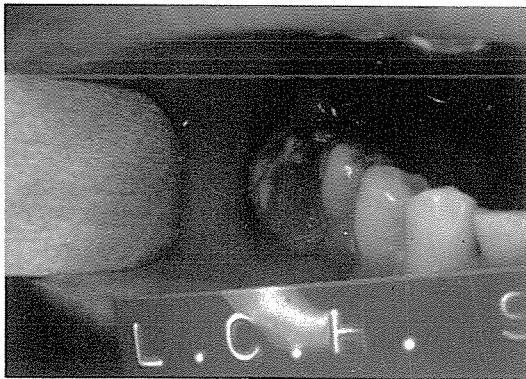


Fig. 3-3. 이환 치아의 발치 및 증식 치은의 제거후 1주째의 소견. Leukemic cell infiltration에 의한 발치창의 치은 증식을 보이고 있다.

2. 전처치 기간

전처치가 시작되면서부터 환자는 무균실에 엄격히 격리된다. 일단 본격적인 전처치가 시작되면 외래에서의 치과치료는 하지 않는 것이 좋으므로 전처치가 시작되기 전에 선행된 치과질환은 치료되어야 한다. 한편, 여러가지 이유로 인해 골수이식전에 치과 치료를 받을 수 없는 경우가 있다. 예를들면, 중증 재생불량성 빈혈 환자에서 혈소판 수혈을 받지 않은 경우나 급성기의 백혈병 환자의 경우이다. 이런 환자에서 치과 치료를 위한 혈소판의 수혈이나 골수이식의 지연은 이식거부와 백혈병의 재발 위험을 높이므로, 구강내 감염의 위험에도 불구하고 골수이식을 앞당겨야 한다^{5,11)}. 따라서, 급성 백혈병의 경우 1차 관해상태에 이르거나, 만성 백혈병 환자에서 만성기에 이르르면, 골수이식 여부를 속히 결정지어 제반 검사를 서두르고 이식전 2-3주에 치과치료를 끝내야 한다. 이러한 전제로, 이 기간부터 이식후 면역능이 회복될 때까지 치과 치료는 대부분 약물치료에 의존한다.

이 시기에 잇솔질 및 flossing은 하지 않으며, 매식후 mouthwash는 계속되어야 한다. 대개 0.1% chlorhexidine¹⁶⁾ 이나 0.75% betadine과 nystatine 1ml/회(100,000IU/ml)을 사용하며, 이식전 약 2주부터 이식후 1개월이상, 퇴원시까지 하루 4회이상 사용한다.

구강과 위장관의 전오염제거(total decontamination)를 위해 장관 비흡수성 다재 항생제 복합요법(Amikacin, Colistin, Vancomycin, Amphotericin B)을 사용한다⁵⁾.

전신적 감염이나 원인 불명의 체온 상승이 있으면 경험적 항생제요법을 실시한다⁵⁾. 대개 골수이식 환자의 반수 정도는 체온 상승을 경험한다. 이런 경우, 혈액내 세균 배양검사에서 구강내 endogenous microflora가 검출되고 다른 부위에 특별한 감염 병소가 발견되지 않는다면 구강이 portal entry가 될 가능성이 높다^{11,17)}. 이 시기에는 백혈구의 감소로 인하여 면역능이 억제되어 전형적인 염증 sign이 잘 나타나지 않으므로 철저한 구강검사를 해야 한다⁵⁾. 실제로, 상악 제2대구치의 원심측 치주농양이 원인이 되어 패혈증으로 사망한 예가 있었다. 이 경우 발적, 종창, 농양형성 등의 염증의 징후도 없었고 환

자도 특별한 호소를 하지 않아 조기 발견되지 못하였다.

Herpes simplex virus(HSV)의 감염이 진단되거나 의심되면 acyclovir(Zovirax)를 정맥이나 위장관으로 투여한다. Heimdahl등은, 이식전 HSV IgG titer가 300(ELISA)이상이면 seropositive로 간주하고, 구강점막에 전형적인 HSV병소가 있거나 의심되는 병소에서 HSV가 검출된다면 reactivation으로 간주하였다¹¹⁾. 그들은, seropositive 환자에서 예방적 antiviral agent를 투여하지 않았을 때, 이식후 35%(32/90)가 HSV reactivation을 보였다고 하였다¹¹⁾. 따라서 예방적인 acyclovir의 투여는 권장할 만하다. HSV에 의하지 않는 구강 점막의 궤양병소는 trauma에 의한 것이거나 전처치의 약제 및 전신 방사선 조사에 의한 cytotoxicity^{8,18,19,20)} 또는 이식후의 GVHD에 의한 연조직 반응⁵⁾ 등에 의한 것들이다.

방사선조사나 화학요법은 구강의 점막염외에도 상주세균의 변화를 일으킨다. 즉, 그램 양성 또는 음성의 호기성 세균에서 그램 음성 세균과 진균쪽으로의 증식이 일어난다²¹⁾. 이때, 점막염과 함께 보철물 등에 의한 국소적 자극은 감염의 기회를 높인다. 특히, 주로 Candida에 의한 진균 감염은 골수이식 전후에 흔히 일어난다. Dreizen등은 백혈병 환자의 구강내 감염의 50%는 Candida에 의한다고 하였다²²⁾. Barrett도 백혈병 환자의 30%에서 oropharyngeal Candidiasis를 경험하였다고 하였다²³⁾. Granulocytopenia 상태에 있는 환자의 반수 이상은 감염에 의한 체온 상승을 경험하는데, Candida에 의한 전신 감염은 치명적일 수 있으며 blood culture에서도 잘 검출되지 않아 정확한 진단이 어려울 때가 많다(실제로 사후 진단에 의한 경우가 많다). 따라서, 의치나 교정장치 등은 장착하지 않도록 하며, 예방적으로 nystatin과 amphotericin B를 투여해야 한다. 또한, 상주세균의 변화로 혐기성 세균의 감염이 일어날 수 있다. penicillin과 aminoglycoside의 복합적 투여로 대부분의 그램 양성 및 음성의 호기성 세균에 대한 감염은 예방할 수 있으며 piperacillin은 Bacteroides fragilis와 같은 혐기성 세균에도 효과가 있다. 그러나 piperacillin의 혐기성 세균에 대한 작용범위는 한정되어 있으며, 광범위한 항생제 투여를 받는 환자에서 내원성의 혐기성 세균에 의한 감염은 metronidazole과 같은 약물을 투여하는 것이 좋다¹⁵⁾.

실제로, 광범위 항생제 투여를 받고 있는 골수이식 환자에서 급성의 시치주위염이나 치주농양이 발생하였을 때 혐기성 세균에 의한 감염으로 판단되어 metronidazole을 투여하여 좋은 결과를 얻을 수 있었다.

3. 골수이식후 기간

이 시기는, 숙주가 조혈기능을 회복하는 데까지 무과립구 기간이 약 4-6주 지속되며 이때 성분수혈과 감염에 대한 경험적 항생제투여가 요구되는 초기(early period: 0-21일), 조혈기능이 회복되는 중기(middle period: 22-100일) 및 면역능이 회복되는 말기(late period: 100일 이후)로 나눌 수 있다^{4,5)}. 이식후 면역능이 회복될 때까지 환자는 계속 무균실에 엄격히 격리되고, 따라서 치과적인 처치는 매우 한정되어 주로 mouth wash나 항생제 투여와 같은, 약물에 의한 것이 된다. 특히 이 시기에는 방사선조사나 항암제의 독성에 의한 타액선의 퇴화로 xerostomia가 올 수 있으므로 mouthwash를 자주 하도록 한다¹¹⁾.

이식 초기의 무과립구 기간 동안 Candida albicans의 광범위한 병소는 흔한 일이다²¹⁾. 단순한 colonization을 감염으로 보지는 않지만, 환자가 체온 상승이 있을 때 경험적 항생제 요법에 반응하지 않고 4일 이상 neutropenia가 지속된다면 amphotericin B를 투여할 필요가 있다. 이때, blood culture나 조직 병소에서 Candida에 의한 감염의 증거가 나타나기를 기다리는 것보다 예방적 약물의 투여가 선행되어야 한다. 만성 골수성 백혈병으로 골수이식을 받은 성인 남자가 하악 국소의치를 이식 기간 동안 계속 장착하여 Candida감염을 일으킨 일이 있었다. Blood culture에서도 Candida가 검출되었고 체온 상승 및 통증이 심하여, 고용량의 amphotericin B와 nystatin을 투여하였지만, WBC count가 500이상 될 때까지는 호전되지 못하였다(Fig. 4). 이때 경험한 것은, 아무리 좋은 약제라도 자가면역능을 대신할 수 없다는 것이다.

이식 초기에는 bacteremia와 HSV의 reactivation이 흔하며²⁴⁾, 이를 예방하기 위하여 비흡수경구용 항생제, 특히 vancomycin, colistin, amikacin, amphotericin B 등으로 장의 완전 무균화(total decontamination)가 가장 중요한 preventive regimen이 된



Fig. 4-1. 골수이식 7일째의 만성 골수성 백혈병 30세 남자 환자의 모습. 구순의 HSV 감염으로 인한 수포 및 cluster형성과 skin rash를 보이고 있다.

다⁵⁾. HSV병소는 이 시기에 종종 그 양상이 특이하게 나타나므로 virus의 분리나 면역 형광법으로 확인해 볼 필요가 있다¹¹⁾. 예방적 antiviral agent의 투여는 HSV병소 및 CMV(Cytomegalovirus)나 VZV(Varicella-zoster virus)감염의 예방에도 도움이 된다. 실제로 이식중기(22-100일)에는 CMV감염이 문제가 되는데, 특히 CMV에 의한 간질성 폐렴은 90%이상 치명적이며 현재 뚜렷한 치료제가 없어 예방에 역점을 둘 수 밖에 도리가 없다^{4,5)}. 말기(100일 이후) 감염으로 VZV감염과 pneumococcal pneumonia가 흔한편이나 acyclovir로의 치료와 penicillin의 예방적 투여로 만성 이식편대숙주반응(chronic GVHD)이 병발되지 않는 한 큰 문제가 되지 않는다^{4,5)}.

HSV의 reactivation에 TBI(total body irradiation)가 중요한 원인이 된다는 보고가 있으며¹¹⁾, 이는 구강내 궤양병소의 감별진단에 도움이 될 수 있을 것이다. HSV에 해당하지 않는 궤양병소는 주로 GVHD의 예방에 쓰이는 면역억제제인 methotrexate(MTX)에 의한 것이다¹¹⁾. 이런 경우, 대부분의 구강 점막병소가 이하선이나 악하선 개구부위에 밀집해 있는 것이 특이하다. 이것은 MTX가 타액으로 분비되어 독성을 나타내기 때문인 것 같다. 그 외에 선행 질환의 제거에 쓰인 항암제의 직접적인 독성에 의해 구강점막병소가 나타날 수 있으나 환자간에 차이가 크다^{18,19,20)}.

급성의 GVHD에 의한 궤양병소는 약물의 독성에 의한 궤양에 비해 그 빈도가 낮으며, 피부, 간, 또

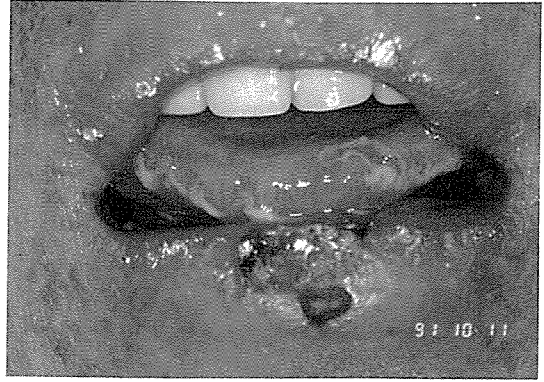


Fig. 4-2. 동일 환자의 혀의 소견. Candidiasis로 인한 pseudomembrane형성과 심한 구내 작열감을 호소하였다. 이 당시 WBC count 500/ μ 였으며 고용량의 amphotericin B과 nystatin을 투여받고 있는 상태이다.

는 장점막과 함께 grade II-IV의 전신적 GVHD의 sign이 나타나기 때문에 감별진단이 용이하다. High grade GVHD가 발생하면 강력한 면역억제요법을 실시하여야 하기에 숙주의 면역능이 전처치와 선행된 질병 자체에 의해 저하된 상태에서 더욱 더 저하되어 중증 감염의 발생 빈도가 높고, 특히 CMV의 reactivation 및 HSV의 전적화 등이 발생하여 사망률이 높아진다⁴⁾. 또한 MTX에 의한 구강내 궤양이 생겼을 때 α -streptococci와 같은 구강내 상주 세균에 대한 감염 가능성이 높아진다¹¹⁾. 만성적 GVHD에서는 Sjögren's syndrome 양상으로 안구 건조, 타액 분비 감소 및 구강 건조 등의 증상이 나타난다(Fig. 5)⁵⁾. 이런 경우, 80%의 환자에서 구강내 증상을 호소하는데, 구강 연조직의 발적과 협점막, 연구개, 혀 등에 광범위한 궤양 병소가 나타난다¹¹⁾. 그리고 구강 건조와



Fig. 5. 만성 이식편대숙주반응을 보이고 있는 골수이식 5년째의 26세 여자 환자의 손. Sjögren's syndrome의 양상으로 안구건조, 구강건조를 함께 호소하였다.

연하 곤란, poor oral hygiene에 의한 치아 소실 등이 종종 나타난다. 때로는 만성 GVHD의 양상이 구강에서만 나타나는 경우도 있다. GVHD의 위험 인자로는 이성간의 이식, 특히 다산부인 여자로부터의 이식, 환자 및 공여자의 나이, gut microflora의 감작 정도, HSV 및 CMV의 감염유무 등을 들 수 있겠다^{4,5)}. 특히 이들 micro-organism은 숙주의 조직과 공통 항원을 보유하고 있어, cytotoxic T-cell을 활성화시킨다는 주장도 있다⁶⁾. 그러므로, 이런 virus 및 세균에 대한 항생제투여등의 예방대책이 매우 중요하다.

III. 결 론

골수이식 기간에 구강내에서 virus와 세균 및 진균 감염의 가능성은 매우 높으며 그로 인한 전신 감염은 골수이식의 전과정에 심각한 문제가 될 수 있다. 감염의 양상이나 빈도는 전처치, 예방적 항생제의 투여, GVHD, 그리고 환자의 면역능에 따라 달라지지만, 치과의사는 이러한 환자들에서 모든 감염 병소를 미리 제거하고 예방함으로써 골수이식의 성공율을 높이는데 중요한 역할을 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. 김춘추, 한치화, 홍영선, 박종원, 김동집, 김학기, 한경자, 김원일, 박찬일: 급성 백혈병의 치료를 위한 동종 골수이식. 대한 내과학회잡지 32: 712, 1987.
2. 이종욱, 김동욱, 한치화, 홍영선, 박종원, 김춘추, 김동집, 김학기, 한경자, 김원일: 급성 임파구성 백혈병의 치료를 위한 동종 골수이식. 대한내과학회잡지 36: 330, 1989.
3. 김동욱, 이종욱, 한치화, 박종원, 김춘추, 김동집, 김학기, 김원일, 한경자, 최일봉: 만성 골수성 백혈병에서의 동종 골수이식. 대한 혈액학회지(별책) 23: 163, 1988.
4. 김춘추: 골수이식의 원리와 합병증. Medical Postgraduates 15: 3, 1987.
5. Zaia JA, Foman SJ: Management of the bone marrow transplant recipient: Parillo JE, Masur H(des): The Critically Ill Immunosuppressed patient. Dx. and Management, and aspen publication, pp.381-413, 1987.
6. Thomas ED et al.: Bone marrow transplantation. N Engl J Med 292: 832-895, 1975.
7. Thomas ED: Bone marrow transplantation: Harrison's Principles of Internal Medicine 11th. Ed. pp. 1536-1541, 1987.
8. Declerk D, Vinckier F: Oral complications of leukemia. Quintessence Internation 19: 575, 1988.
9. Segelman Ae, Doku HC: Treatment of the oral complications of leukemia. J Oral Surg 35: 469, 1977.
10. Barrett AP: Patterns and significance of oral hemorrhage in acute leukemia. J Oral Med 42: 248, 1987.
11. Heimdahl A, mattson T, et al.: The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 68: 711, 1989.
12. Depaola LG, Peterson DE, et al.: Prostdontic considerations for patients undergoing cancer chemotherapy. JADA 107: 48, 1983.
13. Williford SK, Salisbury PL, et al.: The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. J Clinical Oncology 7: 798, 1989.
14. 이재현, 최상목 등: 기초 임상 치주과학, 대림출판사. pp. 235-237, 1987.
15. Barrett AP: Metronidazole in the management of anaerobic neck infection in acute leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 66: 287, 1988.
16. Fardal O, Turnbull RS: A review of the literature on the use of chlorhexidine in dentistry. JADA 112: 863, 1986.
17. Barrett AP: Significance of oral bacteria in acute leukemia. J Oral Med 42: 248, 1987.
18. Rosenberg SW: Oral complications of cancer chemotherapy—a review of 398 patients. J Oral Med 41: 93, 1986.
19. Dreizen S, McCredie KB, et al.: Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 62: 650-653, 1986.
20. Dreizen S, McCredie KB, Keaing MJ: Chemotherapy-induced Oral mucositis in adult leukemia. Postgraduated Medicine 69: 103, 1981.
21. Epstein JB: Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 32, 1991.
22. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Bodey GP: Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. Postgraduated Med 71: 133-146, 1982.
23. Barrett AP: A long term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for actue leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63: 313-6, 1987.
24. Cohen SG, Greenberg MS: Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 465-71, 1985.