

## ПРОМЕНИ НА ОРАЛНАТА СЛУЗОКОЖА ПРЕДИЗВИКАНИ ОД РАДИОТЕРАПИЈА

Поповска М.<sup>1</sup> Крстевска О.<sup>1</sup> Крстевска В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за болести на устата и пародонтот

<sup>2</sup>МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за радиологија и онкологија

Радиотерапијата е терапевтски метод кој се користи во третманот на малигниите заболувања на главата и на вратот. Покрај бројните позитивни ефекти, индикативни се придружните несакани дејствија. Сакати да ги нотираме промените во оралниот кавитет, индуцирани од примената радиотерапија, ја поставивме целта на овој труд: во зависност од примената доза и од времетраењето на третманот кај пациентите подложени на зрачна терапија да ги евидентираме субјективните и објективните промени на оралната слузокожа.

Освен анамnestичките податоци користени е методот набљудување и опишување. Опфатени се 40 пациенти со дијагноза малигни тумори и метастатски промени на главата и на вратот, проследени во различна фаза на радијационот третман. Кај сите нив се евидентирани субјективните параметри: болка, печење, метален вкус, сувост, а од објективните: црвенило, ерозии, улцерации на оралната слузокожа, како и дејакција на јазикот.

Од спроведеното испитување евидентни се следниве наоди:

- кај пациентите кои биле зрачени 5 дена со вкупна доза од 10 греја не се забележуваат субјективни промени ниту, пак, патолошки промени на оралната слузокожа;

- во периодот од петтиот до десеттиот зрачење (10-20 греја) пациентите имаат благи субјективни симптоми (печење, жарење, болка при жолтање), а објективно во усната празнина е присутен генерализиран и дифузен еритем со предилекциона положба во задните парти (мекоко нејце и увула);

- кај пациентите кои во континуитет биле зрачени од 10 до 20 дена, при што радијационата доза се движела меѓу 20-40 греја, присутна е силна субјективна симптоматологија во која доминираат болка и пречки во жолтање, сувост во устата и промена на вкус. Во устата се нотирани мултиформни, дисиминирани, јунктиформни еродирани зони и дејакција на јазикот;

- во 20-ти ден од зрачењето со дози повеќе од 40 греја се јавуваат широки еродирани површини кои конфлуираат, а на места се евидентни и улцеративни промени.

Сметаме дека тежината на клиничката слика е во најдиректна врска со времетраењето на зрачната терапија и со примената доза, што се должи на нарушението локални имуни механизми и на промените во структурата на молекуларно ниво, кои се одразуваат врз морфолошката и функционалната организираност на ткивата.

**Клучни зборови:** пострадијациони оштетувања, усна празнина, мукозитис

Според ЕАОМ, мукозитис или поточно пострадијационо оштетување претставува воспалителен (инфламаторен) процес на оралната мукоза, што се јавува како последица од примената на радиотерапија при тумори на вратот и на главата, како и на метастатски промени во истата регија.

Според Крстевска (10), малигните заболувања на главата и на вратот се присутни во секојдневната патологија и зафаќаат 5%

од вкупниот број малигни заболувања на останатите делови на телото. Иако радиотерапијата се применува во терапевтски цели, сепак кај повеќето пациенти предизвикува многу несакани дејства т.е. евидентни се низа акутни и хронични реакции на оралната слузокожа. Епидемиолошките студии на американските експерти укажуваат дека од 1.000.000 пациенти кај околу 400.000 се пронајдени различни облици на клинички присутен мукозитис.

Авторите Schubert (15), Axell (4), Aquirre (1), Nikolatou-Galitis (14) тврдат дека промените на оралната слузокожа се во пропорционална корелација со јачината на радијационата доза, големината на зрачното поле, како и времетраењето на третманот. Оттука, тие сугерираат на потреба од фракционирање на вкупната терапевтска доза на дневни дози, со што ќе се намалат придружните негативни ефекти кои се манифестираат, освен со субјективен, и со објективен клинички наод како еритем, депапилација на јазикот, ерозии, улцерации, сувост во устата, променет вкус и многу други.

Mossman (12) кај 92% од пациентите кои биле подложени на радиотерапија открил јака хронична ксеростомија, која перзистирала уште 6-7 години потоа. Разликата во клиничкиот наод кај групата испитаници ја толкува како последица на фокусот на зрачното поле. Имено, кај сите оние каде ткивото не е директно зрачено, туку тоа им припаѓа на околните периферни зрачни зони, се јавува привремена ксеростомија која трае само неколку седмици или месеци. Кај сите други каде ткивата се во фокусот на зрачењето или во негова најблиска околина ксеростомијата има траен карактер.

Авторите Arun (2) и Vissink (20) се единствени во однос на констатацијата дека кај најголем број од пациентите првичните тегоби почнуваат околу втората седмица од почетокот на терапијата, но се разминуваат во нивните сознанија околу намалувањето или, пак, исчезнувањето на симптомите. Arun (1) докажал дека несаканите ефекти од терапијата се повлекуваат по 2-3 седмици по

завршената радиотерапија. За разлика од него, Vissink (20) тврди дека минимумот време кое е потребно да се повлечат симптомите го надминува периодот од 1 месец.

Поттикнати од сериозните проблеми кои се појавуваат кај пациентите, кои се подложени на радиотерапија, си поставивме цел прво да ги евидентираме промените на оралната мукоза кај оваа категорија пациенти опфатени во различни фази од зрачната терапија, а потоа и да ги потсетиме и да ги информираме актуелните и идните стоматолози дека навремената дијагностика и превенција резултираат со намалување на придружните несакани ефекти.

## Материјал и метод

За реализација на поставената цел проследени се 40 пациенти од двата пола на возраст од 40 до 70 години. Кај сите пациенти кои се вклучени во оваа студија е поставена дијагноза малигни тумори и метастатски промени на главата и на вратот.

Поставените испитувања се спроведени на Институтот за радиотерапија и онкологија при Медицинскиот факултет во Скопје. За остварување на истражувачките цели е формирана испитувана група кај која се нотирани поставените параметри.

*Испитувана група.* Испитуваната група од 40 пациенти ја сочинуваат испитаници кои се подложени на радиотерапија со различна доза и со различно времетраење. Според дозата која ја примаат и времетраењето на терапевтскиот третман, пациентите се поделени во четири групи:

- првата група пациенти ја сочинуваат испитаници кои се подложени на терапија до 10 греја, во времетраење од 5 дена;
- во втората група се опфатени пациенти чија вкупна доза изнесува од 10 до 20 греја, а терапијата трае меѓу 5 и 10 дена;
- третата група испитаници ја сочинуваат пациенти кои примаат зрачна

терапија од 20 до 40 греја, во времетраење од 10 до 20 дена; и - четвртата група испитаници примаа доза повеќе од 40 греја, за временски период подолг од 20 дена.

Кај сите поединечно се спроведени одредени клинички испитувања.

Проценка на добиените резултати е извршена врз база на клиничките и на статистичките испитувања.

Пред да се изврши клинички преглед од сите пациенти се земени исцрпни анамнестички податоци. При клиничкиот преглед се користени методите на набљудување (inspectio) и опипување (palpatio).

*Во клиничкиот сејменѝ,* кај сите испитаници е земена анамнеза и е направен клинички преглед. Посебен осврт на прашалникот од анамнестичката постапка се однесува на податокот околу почетокот на примената на радиотерапијата и времетраењето на истата. Во анамнестичките податоци особено внимание им е посветено на одделни субјективни и објективни симптоми.

*Субјективни симѝоми:* Од субјективни симптоми проследени се: болка, печење и жарење на устата, метален вкус, сувост и пречки во голтањето.

Болката е градуирана во четири степени: нема болка - 0, постои блага болка +, болката е умерена ++, и постои јака болна сензација +++.

Печењето и жарењето, исто така, се степенувани во четири нивоа: не постои печење и жарење - 0, печењето и жарењето се благи - +, постои умерено печење и жарење ++, и постои јако печење и жарење +++.

Сувоста во устата, металниот вкус, како и пречките во голтањето беа нотирани преку непостоење - 0, и постоење + на сувост, метален вкус и пречки во голтањето.

*Објективни симѝоми:* Проценката на објективните симптоми е реализирана преку следење на следниве параметри: еритем, ерозии, улцерации и депапилација на јазикот.

Еритемот е евидентиран како: дифузен, локализиран и генерализиран, ерозиите како: пунктиформни, локализирани и генерализирани, додека, улцерациите и депапилацијата пак, се нотирани како: локализирани и генерализирани.

*Обработѝка на податоциѝте.* Податоците се обработени и претставени табеларно и графички.

Добиените резултати од објективните клинички и другите испитувања кај испитуваната група статистички се обработени според методот на варијанса според ANOVA.

## Резултати

На табела 1 е прикажано влијанието на радијационата доза врз субјективната симптоматологија во усната празнина кај пациенти подложени на радиотерапија. Кај испита-

**ТАБЕЛА 1. ВЛИЈАНИЕ НА ДОЗАТА ВРЗ СУБЈЕКТИВНАТА СИМПТОМАТОЛОГИЈА ВО УСНАТА ПРАЗНИНА КАЈ ПАЦИЕНТИ ПОДЛОЖЕНИ НА РАДИОТЕРАПИЈА**

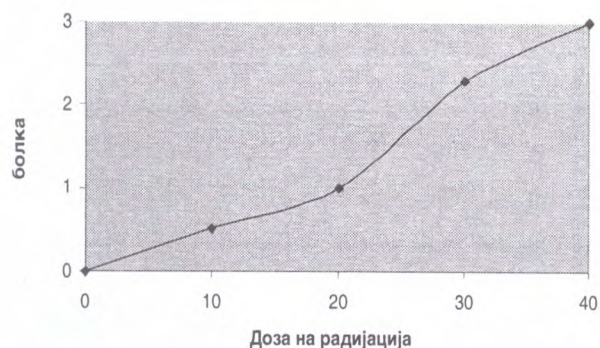
| Субјективни симптоми (n= 4) |         | Доза на радијација (греи) |          |          |              |
|-----------------------------|---------|---------------------------|----------|----------|--------------|
|                             |         | до 10                     | од 10-20 | од 20-40 | повеќе од 40 |
| Болка                       | никаква |                           |          |          |              |
|                             | блага   |                           | +        |          |              |
|                             | умерена |                           |          | +        |              |
|                             | јака    |                           |          |          | +            |
| Печење, жарење              | нема    |                           |          |          |              |
|                             | благо   |                           | +        |          |              |
|                             | умерено |                           |          | +        |              |
|                             | јако    |                           |          |          | +            |
| Метален вкус                |         | -                         | -        | +        | +            |
| Сувост                      |         | -                         | -        | +        | +            |
| Пречки во голтањето         |         | -                         | -        | +        | +            |

**ТАБЕЛА 2.** ВЛИЈАНИЕ НА ДОЗАТА ВРЗ ОБЈЕКТИВНАТА СИМПТОМАТОЛОГИЈА ВО УСНАТА ПРАЗНИНА КАЈ ПАЦИЕНТИ ПОДЛОЖЕНИ НА РАДИОТЕРАПИЈА

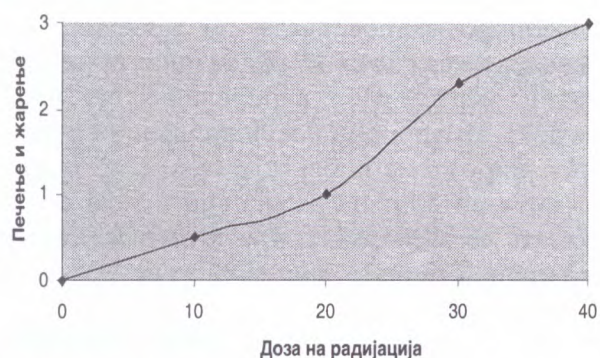
| Објективни симптоми (n= 4) |                | Доза на радијација (греи) |          |          |              |
|----------------------------|----------------|---------------------------|----------|----------|--------------|
|                            |                | до 10                     | од 10–20 | од 20–40 | повеќе од 40 |
| Еритем                     | дифузен        |                           | +        |          |              |
|                            | локализиран    |                           |          |          |              |
|                            | генерализиран  |                           | +        |          |              |
| Ерозии                     | пунктиформни   |                           |          |          |              |
|                            | локализирани   |                           |          | +        |              |
|                            | генерализирани |                           |          |          | +            |
| Улцери                     | локализиран    |                           |          |          | +            |
|                            | генерализиран  |                           |          |          |              |
| Депапи-лација на јазик     | локализиран    |                           |          | +        |              |
|                            | генерализиран  |                           |          |          | +            |

ниците кои примиле доза од 10 греја не се забележани никакви субјективни симптоми, додека благи субјективни симптоми, како блага болка при голтање, печење, жарење, се евидентирани кај пациенти кои примиле доза од 10 до 20 греја. Пациентите чија терапевтска доза изнесува од 20 до 40 греја се жалеа на умерена болка при голтање, печење, жарење, сувост во устата, како и метален вкус. Тешка субјективна симптоматологија, која се карактеризира со јака болка при голтање, печење, жарење, изразена сувост во устата и во грлото, променет (метален) вкус, е забележана кај пациенти кои примиле доза повеќе од 40 греја.

Табела 2. Приказ за влијанието на дозата, како и времетраењето на терапијата врз објективната симптоматологија во усната празнина кај пациенти подложени на радиотерапија. Кај пациентите кои примаа радијациона доза од 10 греја не се евидентирани патолошки промени на оралната слузокожа, додека присуство на дифузен генерализиран еритем е нотираан кај пациенти кои примиле



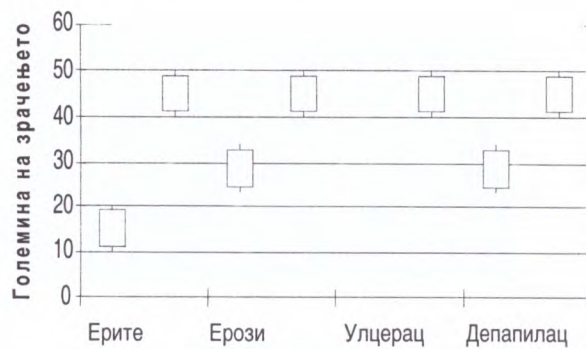
**ГРАФИКОН 1.** Следење на болката во зависност од дозата на радијација кај пациенти подложени на радиотерапија



**ГРАФИКОН 2.** Следење на глосопирозата во зависност од дозата на радијација кај пациенти кои се подложени на радиотерапија

доза од 10 до 20 греја. Локализирани, пунктиформни еродирани зони и локализирана депапилација на јазикот беа присутни кај пациентите чија терапевтска доза се движеше меѓу 20 и 40 греја. Терапијата која се состоеше од доза која ја надминува вредноста од 40 греја кај пациентите резултира со богат клинички наод. Кај овие испитаници се забележани локализирани улцерации, генерализирана депапилација на јазикот и потенциран еритем.

Графикон 1 всушност е графички приказ на интензитетот на болката во однос на примената радијациона доза. Евидентно е дека болката пропорционално расте со примената доза. Најјака болна сензација е присутна кај пациенти чија доза всушност е најголема т.е. ја надминува дозата од 40 греја.



**Графикон 3.** Влијание на дозата на радијација кај пациентите кои се подложени на радиотерапија

На графикон 2 е претставена присутната глосопироза проследена во зависност од терапевтската доза. И овде јачината на овој битен симптом расте паралелно со примената доза. Имено, при ниски радијациони дози глосопирозата е поблага, а како се зголемува интензитетот на радијацијата така симптомите се засилуваат, при што најсилно се изразени кај оние пациенти каде дозата е повеќе од 40 греја.

На графикон 3 е претставено влијанието на дозата на радијација врз објективната симптоматологија. Дозите до 10 греја не даваат никаква симптоматологија, а оние кои се од 10 до 20 греја резултираат со чести еритематозни реакции. Оние пациенти кои примаа доза меѓу 20 и 40 греја покажаа умерена клиничка симптоматологија, па кај нив евидентиравме ерозии и депапилација на јазикот. Терапевтските дози повеќе од 40 греја условуваат побогата симптоматологија така што кај овие пациенти нотиравме силно изразен еритем, ерозии, улцерации и на места депапилација на јазикот.

## Дискусија

Во лекувањето на туморите и на метастатските промени на главата и на вратот индицирана е радиотерапија, која речиси неизбежно доведува до промени во усната празнина, кои со заедничко име се наречени орален мукозитис.

За време на третманот, како и по него, многу често во усната празнина се појавуваат ксеростомија, еритем, мускулен тризмус, нутрициони проблеми и остеорадионекроза (19). Agun (2) забележал губење на добар дел од функцијата на саливарните жлезди и на околното ткиво кај пациенти кои примале радиотерапија.

Guijarro (8) вели дека потенцираната ксеростомија или хипофункција на саливарните жлезди се најчестите придружни ефекти при радиотерапијата. Според него, тие до некаде се и главна причина за морбидитетот кај пациентите. За жал, за повеќето пациенти состојбата сепак е трајна, бидејќи се должи на атрофични промени на плунковното ткиво при овој третман. Nederfors (13) кај своите испитаници, покрај ксеростомија, открил болка и пречки при голтањето, како и метален вкус.

Во нашата студија кај пациентите третирани со различна доза радиотерапија евидентиравме неизедначена и шаренолика клиничка симптоматологија. Меѓу многубројните најчесто присутни субјективни симптоми се болката, печењето и жарењето, металниот вкус, сувоста и пречките во голтањето. Во овој контекст треба да напомниме дека јачината на симптоматологијата пропорционално расте со зголемувањето на дозата. При терапија со доза до 10 греја кај пациентите не постоеја никакви промени. Од 10 до 20 греја кај пациентите беше присутна блага симптоматологија во која превалираа болката и глосопирозата. Кај оние пациенти кај кои радиотерапијата се состоеше од примена на доза од 20 до 40 греја беше забележана умерена болна сензација и глосопироза, но како придружни симптоми кај поединци беа регистрирани и метален вкус, сувост и пречки во голтањето. Најсилна и најбогата симптоматологија забележавме кај групата испитаници кои беа подложени на радиотерапија со доза повеќе од 40 греја. Кај нив болката беше јака, се жалеа на неподносливо жарење и печење, дисфагија, сувост и метален вкус.

Што се однесува до објективната симптоматологија, во која се нотирани еритемот,

ерозиите, улцерациите и депапилацијата, евидентен е фактот дека тие се во позитивна корелација со примената доза. Кај пациентите до 10 греја аналогно на субјективната симптоматологија не се регистрирани патолошки промени. Еритемот е присутен кај пациентите кои примаа доза од 10 до 20 греја, кој беше генерализиран. Ист тип еритем забележавме и кај испитаниците зрачени со доза од 20 до 40 греја, со тоа што врз еритемната површина на места забележавме плитки и ретки еродирани зони на букалната слузокожа и на јазикот. На јазикот беше присутна депапилација од локализиран тип. Наодите од нашата студија докажаа дека кај пациентите кои примаа доза повеќе од 40 греја беше присутна богата клиничка симптоматологија, во која доминираше генерализиран еритем, врз кој беа присутни широки еродирани зони. Поретко но на места се забележуваа улцери. Кај поголем дел од испитаниците јазикот ја имаше изгубено нормалната јазична покривка, па на дорзалната површина се забележуваа широки депапилирани зони, кои конфлуираа меѓу себе.

Присутната болна сензација, која постепено се засилуваше според примената доза сметаме дека се должи на нарушувањето на интегритетот на епителот. Доколку атакираните површини се еритемни или, пак, постојат плитки ерозии, болката е послаба. Таму каде што еродирани површини се обемни, длабоки или, пак, постојат улцерации, што значи секаде каде што деструкцијата е поголема болните сензации се посилен. Сметаме дека таа делумно потекнува од деструираниот орален епител, но и од оголувањето и од ексцитацијата на сензитивните нервни завршетоци кои страдаат при спроведувањето на зрачната терапија. Дестабилизацијата на клеточните мембрани на клетките иницирана од зрачењето условува ослободување на одредени медијатори, кои уште повеќе ја потенцираат локалната ексцитација и сензибилизација на слободните нервни завршетоци од каде потекнува и се засилува болката.

Кај нашите испитаници забележавме сувоство и ксеростомија. Оваа клиничка симпто-

матологија ја поврзуваме со атрофични промени на плунковното ткиво, особено на големите плунковни жлезди кои се наоѓаат во зоната на зрачењето. Деструираниот и атрофиран жлезден епител резултира во хипосекреција на плунката, која од свој аспект се одразува врз оралната слузокожа. Слузокожата е сува и лесно подложна на повреди. Недостатокот на плунка кај пациентите ги отежнува цвакањето и голтањето, поради што пациентите примаат течна храна во мали количества, слабеат, се нарушува општиот и локалниот имунитет, што се одразува врз тежината на клиничката слика. Во финалната фаза кај поединци е индицирана назогастрична сонда. На почетокот делумната, а потоа потенцираната депапилација кај овие пациенти ја објаснуваме како последица на примената радиотерапија. Папилите кои ја сочинуваат јазичната покривка особено се чувствителни на метаболничките промени, па оттука наодот на јазикот го толкуваме како очекуван. Радиозраците, и покрај тоа што се применуваат во терапевтски цели, доколку се индицирани со подолго времетраење и со повисока доза, доведуваат до промени во метаболизмот на клетката поради што прво папилите атрофираат, а потоа и се губат, што условува појава на мазен јазик.

Променетиот метаболизам на клетките под влијание на радиотерапијата предизвикува локализирана или генерализирана депапилација, што беше евидентно кај нашата група испитаници.

Од сè што досега е кажано, разбирливо е дека мукозитисот кај радиотретирани пациенти е неизбежен придружен ефект. Но, експертите од оваа област препорачуваат одредени стратегии и програми за превенција или за минимизирање на патолошките промени на оралната слузокожа. На ова поле во преден план се: контрола на плакот, повисоко ниво на орална хигиена, посебна хигиена на протетските помагала, препораки да не се употребуваат тутун, алкохол или зачината храна, и речиси кај сите се препорачува лесна диета, од една страна.

Од друга страна, пак, примената на разни модалитети на радиотерапија, како и фракционирање на дозата се сметаат за императив во превенцијата на мукозитисот. Се надеваме дека со посочените препораки и сугестии од превентивен агол кај пациентите ќе се олесни богатата објективна и субјективна симптоматологија, со што ќе се подобри квалитетот на живот кај оваа категорија пациенти, чија прогноза и иднина е крајно сериозна.

## CHANGES IN THE ORAL MUCOSA AS A CONSEQUENCE OF RADIATION THERAPY

Popovska M. Krstevska O. Krstevska V.

### Summary

Radiation therapy is therapy method which is used in the treatment of the rapidly developing cancers of the head and neck. Although there are many positive effects from use of radiation therapy, also there are certain unavoidable and inevitable effects. Wanted to notate changes in the oral cavity induced by use of the radiation therapy we appoint the goal of this work. Depends of the dose of radiation that is used and from the time of the radiation treatment on the patients which are submerged on radiation treatment we conclude that there are subjective and objective parameters of the oral mucosa.

For that goal we preoccupied 40 patients with diagnose of rapidly developing cancer (malign cancer) and metastasis changes on head and neck in different phase in the radiation treatment. On all the patients there were noticed subjective parameters like pain, inflammation of the tissue, metal taste, dry mouth etc. and also were noticed some objective parameters like red spots and ulcerations of the oral mucosa and also atrophy of the papillae of the tongue.

From the research that we made we came to the following conclusions:

On the patients that were irradiated for five days with dose of 10G there aren't any significant subjective or any other pathological changes of the oral mucosa

On the patients that are five to ten weeks on radiation therapy with radiation dose from 10 to 20G there are some mild subjective toils like mild sense of inflamma-

tion and pain due swallowing and also in the oral cavity there is generalized and diffused areas of erythema that is located in the back parties of the oral cavity (soft palate and the uvula).

On the patients that were irradiated from ten to twenty days continuously with radiation dose between 20 and 40 G there are strong subjective symptoms, with pain in first place and difficulties in oral intake, dryness of the mouth and change in the taste. In the mouth there is evident multiform, spotty erosive parts in the oral cavity and also there is atrophy of the papillae of the tongue.

After the twenty days of radiation therapy with doses over 40 G we can see that on irradiated patients there are wide erosive areas which are connecting between them and ulcerative lesions covered by fibrinous - inflammatory (pseudo membranous) exudates affecting large areas of oral mucosa.

From all research we conclude that the clinical picture is in direct correlation with the time of irradiating period and from the rates of the radiation dose that is used which brings braking of local immune mechanisms and also changes in the structure of the cells on molecular level.

**Key words:** damages after radiation treatment, oral cavity, mucos

### Литература

1. Aguirre J.M.: Candidosis orales. Rev Iberoamerican Micol 2002 ;19 :17-21.
2. Arun K. Garg, D.M.D., Mauricio Malo, D.D.S. : Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy, *JADA, Vol. 128 August 1997.*
3. Atkinson J.C., Baum B.J.: Salivary enhancement:current status and future therapies. *J Dent Educ 2001; 65:1096-1101.*
4. Axell T., Samaranayake L.P., Reichart P.A., Olsen I.: A proposal for classification of candidiosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 1997;84:111-112.*
5. Bavier A.R.: Nursing management of acute oral complications of cancer. *NCI Monogr (9): 123-8, 1990.*
6. Beck, Susan L.: "Chapter 18: Mucositis" in Graewald, Susan, et al. Cancer Symptom Management. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 1996.

7. Beumer J. III, Curtis T., Harrison R.E.: Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part I. *Head Neck Surg* 1979; 1(4):301-312.
8. Guijarro B. et al: Treatment of xerostomia: A review. *Medicina oral* 2001; 6:7-18.
9. Jansma J., Vissink A., Spijkervet F.K. et al.: Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 70 (8): 2171-80, 1992.
10. Крстевска В.: Анализа на акутните реакции на мукозата при зрачна терапија на планоцелуларниот карцином на ларинкс, орофаринкс и хипофаринкс (јавен труд), Скопје 2002.
11. Madeya M.L.: Oral Complications From Cancer Therapy: Part 2-Nursing Implications for Assessment and Treatment. *Oncology Nursing Forum*, Vol. 23, No. 5, 1996.
12. Mossman K., Shatzman A., Chencharick J.: Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(6):991-7.
13. Nederfors T. et al.: Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population-relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25:211-216.
14. Nicolatou-Galitis O., Sotiropoulou-Lontou A., Velegraki A., Pissakas G., Kolitsi G., Kyprianou K., Kouloulis V., Papanikolaou I., Yiotakis I., Dardoufas K.: Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. *Oral Oncology* 2003;39:397-401.
15. Schubert M.M., Epstein J.B., Peterson D.E.: Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998, pp 644-55.
16. Scully C., Epstein J.B., Sonis S.: Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis; *Head and neck*. 2003;25:1057-1070 & Part 2, diagnosis and management of mucositis *Head and Neck* 2004; 26:77-84.
17. Sonis S.T., Eilers J.P., Epstein J.B. et al.: Validation of a new scoring system of the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy; *Cancer* 1999; 85: 2103-2113.
18. Sonis S.T.: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 34 (1): 39-43, 1998.
19. Sreebny L.M., Schwartz S.S.: A reference guide to drugs and dry mouth. 2nd edition. *Gerodontology* 1997; 14:33-47.
20. Vissink A., Jansma J., Spijkervet F.K.L., Burlage F.R., Coppes R.P.: Oral sequelae of head and neck radiotherapy; *Crit Rev Oral Med* 2003; 14:199-212.
21. Wolff A. et al: Correlation between patient satisfaction with complete dentures and denture quality, oral condition, and flow rate of submandibular/sublingual salivary glands. *Int J Prosthodont* 2003; 16:45.