

## بروز ضایعات دندانی متعاقب رادیوتراپی و راهکارهای پیشگیری از آن

دکتر مریم قوام

استادیار گروه آموزشی ترمیمی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

**Title:** Oral lesions following radiation therapy and their preventive considerations

**Author:** Ghavam M. Assistant Professor

**Address:** Dept. of Operative Dentistry. Faculty of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences

**Abstract:** Oral cancers account for a relatively high percent of neoplasms in the elderly population.

Treatment protocols often include anti-neoplastic pharmaco-therapeutics, irradiation of the head and neck region, and surgery. These treatments, specially radiation, have detrimental effects on oral hard and soft tissues. Salivary glands undergo a distinct and longterm dysfunction, which leads to decrease in salivary flow. Xerostomia is a common clinical problem in these patients which contributes to dry mouth, mucosites, change in oral ecosystem and dental caries, followed by difficulties in speech, swallowing and use of dentures which cause malnutrition. This phenomenon has an irreversible weakening effect on the patient's health. To prevent this negative impact on oral health in this group of patients, definitive dental treatments prior to the initiation of medical therapies is imperative, and will decrease the morbidity rates. Today's dentistry benefits from improved methods and materials, which enable us to give these patients a better preventive dental treatment. Consultation between dentist and medical team would be the best way to help our sufferer patients.

**Key words:** Oral Cancer- Radiotherapy- Salivary gland dysfunction- Xerostomia- Mucosite- Dental caries- Prevention

*Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 14, No: 2, 2001)*

### چکیده

هر ساله ابتلا به سرطانهای دهان درصد نسبتاً بالایی از جمعیت میانسال و سالخورده را درگیر عوارض خود می‌کند. روشهای درمانی اغلب شامل دارو درمانیهای ضد نئوپلاسم، رادیاسیون ناحیه سروگردن و جراحی است. این روشهای درمانی، بخصوص رادیاسیون، اثرات مخربی بر بافت نرم و سخت دهان دارد و غدد بزاقی تحت تأثیر اشعه یونیزان دچار دیسفانکشن دراز مدت می‌گردند. عارضه اصلی که به دنبال این اختلال حاصل می‌شود، کاهش ترشح بزاق است که باعث تشدید خشکی دهان، موکوزیت، تغییر محیط اکولوژیک دهان، تسریع دمینرالیزاسیون، افزایش پوسیدگی، سختی در بلع و صحبت کردن، عدم امکان استفاده از پروتز و کاهش دریافت مواد غذایی می‌شود. در مجموع این عوامل، تأثیر برگشت‌ناپذیر و تضعیف‌کننده‌ای بر سلامت بیمار دارد. به منظور پیشگیری از مرگ و میر ناشی از سرطانهای دهان و نیز به دلیل خطرات قابل توجهی که اختلال در فعالیتهای دهان، برای سلامت فرد به همراه دارد، لازم است درمانهای قطعی دندانپزشکی قبل از آغاز درمان پزشکی آغاز شود. امروزه علم دندانپزشکی امکانات و روشهای پیشرفته‌ای را برای پیشگیری از عوارض دندانی این بیماران و نیز در صورت بروز بیماری، برای ترمیم ضایعات ناشی از آن عرضه کرده است.

به نظر می‌رسد ارتباط علمی و مشاوره‌ای میان پزشک معالج و نیز دندانپزشک قبل از شروع درمان و پس از خاتمه آن، ضرورتی اجتناب‌ناپذیر برای حفظ هر چه بیشتر سلامت روحی و جسمی بیمار باشد.

**کلیدواژه‌ها:** پوسیدگی - پیشگیری - رادیوتراپی - دیسفانکشن غدد بزاقی - خشکی دهان - موکوزیت - سرطان‌های دهان

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۴، شماره ۲، سال ۱۳۸۰)

## مقدمه

مطالعات دموگرافیک اخیر در کشورهای پیشرفته حاکی از رشد قابل ملاحظه‌ای در تعداد افراد سالخورده است و مجموعه عوامل اجتماعی، اقتصادی، بهداشتی و درمانی که منجر به این پدیده شده، تا حدودی در کشورهای در حال توسعه نیز مشهود است؛ به همین دلیل در این کشورها نیز شاهد افزایش نسبی طول عمر افراد و در نتیجه گروه‌های اجتماعی سالخورده می‌باشیم (۱).

تردیدی نیست که پیری، بخصوص اگر همراه با عوارض و بیماری‌های دوران سالخوردگی باشد، بسیار ناتوان‌کننده است؛ چنانچه افراد سالخورده، به نوعی از سرطان‌های شایع، بخصوص انواعی که پیش‌آگهی چندان خوشایندی ندارند، مبتلا شوند، دچار ناتوانی توأم با ناامیدی فرساینده‌ای خواهند شد.

در سال ۱۹۹۲، تقریباً ۳۰،۰۰۰ نفر در کشور آمریکا مبتلا به سرطان دهان تشخیص داده شدند که این موضوع بیانگر شیوعی بیش از لوسمی، سرطان مغز، دهانه رحم، کبد، پانکراس، استخوان، غدد تیروئید و یا معده می‌باشد؛ در سال ۱۹۹۵، موارد جدید گزارش‌شده سرطان دهان و ناحیه حلق، حدود ۲۸۱۵۰ مورد با میزان مرگ و میر ۸۳۷۰ مورد، تخمین زده شد (۲).

میزان بروز سرطان‌های دهان و حلق، با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد؛ در حالی که ۹۵٪ تمام سرطان‌های دهان در سنین بالای ۴۵ سال رخ می‌دهد، تقریباً ۷۰٪ آنها در افراد

بالای ۶۵ سال بروز می‌کند. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان دهان نیز با پیشرفت سن افزایش می‌یابد و در مقایسه با سایر سرطان‌ها، نسبتاً بالاست؛ به نحوی که بقای پنج‌ساله آن تقریباً ۵۰٪ می‌باشد (۳). جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی، راهکارهای عمده درمانی هستند که برای درمان مؤثر سرطان دهان وجود دارند؛ ولی متأسفانه هر یک به تنهایی می‌توانند عوارض آزاردهنده‌ای را در محیط دهان ایجاد کنند که در عین شیوع فراوان، قابل پیشگیری می‌باشند.

## اثرات رادیوتراپی بر بافت سخت و نرم دهان

جراحی ضایعات سرطانی دهان به دلیل ایجاد زخم‌ها و جراحات تروماتیک روی انساج و نیز اثرات جانبی داروها به دنبال شیمی‌درمانی، می‌تواند تا حدود زیادی مخاط دهان را آزاده کند. موکوزیت یکی از شایع‌ترین عوارض شیمی‌درمانی است و به همراه آن گزروستومیا، زخم‌های دهانی، عفونت‌های ویروسی، میکروبی و قارچی، بلع دردناک، سلولیت، خونریزی و حتی مرگ حادث شده است (۳، ۴).

جهت درمان عوارض معمول دهانی ناشی از شیمی‌درمانی، اغلب، درمان‌های تسکینی موضعی مثل کاربرد دهان‌شویه‌ها و مواد آنالژزیک توصیه می‌شوند که در بیشتر اوقات نه تنها خیلی مؤثر نمی‌باشند بلکه می‌توانند عوارض جدی در بیمار ایجاد نمایند.

از عوارض دیگر شیمی‌درمانی که اغلب سبب وحشت و

پریوستوم هم به همین نحو متأثر می‌شوند (۵،۷،۹). اولین بخشهایی از سیستم پرپودنتال که تحت تأثیر قرار می‌گیرند، اتصالات اپی‌تلیال در عمق شیار لثه‌ای است و به دنبال آن، گشاد شدن فضای لیگامان پرپودنتال و تخریب ترابکولاهای رخ می‌دهد. محققین بر این باورند که این تغییرات در بافتهای پرپودنتال، ممکن است سبب افزایش خطر بیماریهای پرپودنتال و در صورت بروز هرگونه زخمی، سبب کاهش قدرت التیام بافت شود که ظاهراً به دلیل کاهش در واسکولاریتی و اختلال در قدرت ترمیم استخوان، حاصل می‌شود (۱۰،۱۱).

اثرات رادیاسیون به طول دوره درمان با اشعه بستگی دارد. دوز اشعه در هر مرتبه تابش، تعداد فراکسیون‌ها و مجموع دوز اشعه تأیید شده، از عوامل مؤثر بر این عوارض می‌باشند. هر چه میزان اشعه و یا سرعت تابش آن بالاتر باشد، اثرات سوء تشدید می‌شود و زمانی که دوز مجموع، از ۶۰۰۰ cGy در طی ۵ تا ۶ هفته بیشتر شود، خطر بروز استئورادیونکروز و نکروز بافت نرم جدی می‌شود؛ همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، خطر ابتلای فک پایین بیش از فک بالا می‌باشد (۱۲).

به نظر می‌رسد که طی سه ماهه اول پس از رادیوتراپی، بروز نکروز شایع است و افزایش بعدی در استئورادیونکروز، پس از ۲ سال رخ می‌دهد و تقریباً ۵ سال بعد به اوج خود می‌رسد (۸). علت افزایش نکروز با گذشت زمان، تداوم فیبروز، هیپوسولاریتی و هیپوواسکولاریتی است که منجر به کاهش اکسیژن بافتی می‌شود.

در کنار بحث استئورادیونکروز در اثر تابش اشعه، مواردی نظیر تریسموس، موکوزیت، کاهش بزاق و از بین رفتن قدرت درک مزه، مطرح است.

اشعه یونیزان، ابتدا در نتیجه آزادسازی رادیکال‌های آزاد، تغییراتی در DNA ایجاد می‌کند؛ به پروتئین‌ها صدمه

آزردگی بیماران می‌شود، تهوع و استفراغ است که اخیراً با استفاده از داروهای ضد تهوع تا حد قابل ملاحظه‌ای از شدت آن کاسته شده است. بحث اصلی این مقاله درباره اثرات سوء رادیوتراپی بر بافتهای سخت و نرم دهان می‌باشد.

از زمان معرفی رادیوتراپی برای درمان سرطان‌های سر و گردن، اثرات تخریبی اشعه بر بافتهای دهان، مورد توجه دندانپزشکان و کسانی که به نحوی در درمانهای دندانپزشکی پس از رادیوتراپی درگیر می‌باشند، قرار گرفته است. رادیاسیون از زوایای گوناگونی سلامت دهان و دندان بیمار را به خطر می‌اندازد و حتی گاهی منجر به کلاپس کامل سیستم ماضغه بیمار و تضعیف هر چه بیشتر بنیه جسمی و روحی او می‌شود. اثرات رادیوتراپی هم به صورت زودرس و هم دیررس در بافت سخت و نرم دهان ایجاد می‌شود. صدماتی که به سلول‌ها وارد می‌شود، می‌تواند منجر به مرگ سلول گردد. کاهش در سلولاریتی بافت، فیبروز بافت همبند و تغییرات واسکولر منجر به ضخیم‌شدگی Intimal، Endarteritis و ترومبوز می‌گردد و در نتیجه بافتی هیپوواسکولر، هیپوسولولر و هیپوکسیک پدید می‌آید (۵،۶،۷،۸)؛ در نهایت، مغز استخوان به وسیله بافت همبندی فیبروز و چربی جایگزین می‌شود و استخوان قدرت ترمیم و تجدید شکل (Remodeling) خود را از دست می‌دهد و نسبت به عفونتهای ثانوی حساس‌تر می‌گردد. به نظر می‌رسد که فک پایین به دلیل سیستم خاص خونرسانی و شکل متراکم استخوانی خود بیشتر در معرض خطر استئورادیونکروز باشد. اثرات طولانی‌مدت رادیاسیون بر روی بافت نرم، شامل کاهش پیشرونده واسکولاریتی، ایسکمی، تغییر در کارآمدی سلولی بافت و فیبروز بافت نرم است؛ در نتیجه ممکن است در پتانسیل التیام زخم کاهش حاصل شود و احتمال نکروز خودبه‌خود بافت پدید آید. رگهای خونی در پرپودنشیوم و

دائمی بیماران از خشکی دهان است (۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸). بزاق انسان از طریق غدد زیربانی، پاروتید و تحت فکی و نیز غدد فرعی بزاقی به درون حفره دهان ترشح و در حفره دهان با باکتری‌ها، بقایای مواد غذایی، سلول‌های اپی‌تلیالی و آگزودای مترشحه از شیر لثه آغشته می‌گردد. خواص بزاق برای انجام اعمال دهان و محافظت از حفره دهان و اپی‌تلیوم مجرای گوارشی حیاتی است. علاوه بر مرطوب کردن بافتهای نرم و سخت، خواص لغزنده‌سازی و رئولوژیک بزاق، به نرم کنندگی غذا و بلع آن کمک می‌کند؛ صحبت کردن و لبخند زدن را آسان می‌کند و یکی از عوامل اصلی در گیر پروتزاها می‌باشد. لغزنده‌سازی دهان و مرطوب بودن مخاط، مانع رسیدن صدمات مکانیکی و تحریکات میکروبی و شیمیایی به بافت می‌شود (۲۳).

متأسفانه علی‌رغم تحقیقات زیاد، هنوز درمان مؤثری برای دیسفانکشن غدد بزاقی ناشی از اشعه وجود ندارد. تفاوت‌های فردی زیادی در میزان این اختلال، به چشم می‌خورد. برخی از محققین، روشهای درمانی خاصی را با اشعه ارائه داده‌اند تا میزان اشعه دریافتی در غده پاروتید به حداقل برسد (۱۶)؛ ولی بیشتر درمانهای جبرانی بر یافتن جایگزینی برای بزاق تمرکز یافته است (۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲).

کاهش جریان بزاق در طی هفته‌ها ایجاد می‌شود و اگر دوز تجمعی اشعه روی پاروتید و غدد بزاق تحت فکی از ۴۰ Gy بالاتر رود، این اختلال برطرف نخواهد شد. هم غدد سروزی پاروتید و هم سروموکوز تحت فکی به اشعه یونیزان حساس می‌باشند. (۲۳).

وظیفه بیوشیمیایی آمیلاز در بزاق که هضم نشاسته پخته و نیز تجزیه مواد غذایی اطراف دندانها را به عهده دارد، مکمل عمل تمیزکنندگی مکانیکی بزاق است؛ به علاوه بزاق دارای قدرت بافرینگ برای خنثی کردن اسیدهای ایجاد شده توسط میکروب‌های پوسیدگی‌زا است و با کلسیم

می‌زند و سبب پراکسیده شدن لیپیدها می‌گردد. از آنجایی که سرعت Turn Over سلول‌های مخاطی زیاد است، اشعه یونیزان نه تنها سبب صدمه به سلول‌های تومورال می‌شود، بلکه روی اپی‌تلیوم دهان نیز اثر می‌گذارد (۸، ۱۳).

اولین تغییرات التهابی در مخاط دهان در انتهای هفته اول پروتکل مرسوم رادیوتراپی [۷۰۰۰-۵۰۰۰ cGy در ۵ تا ۷ هفته، ۲۰۰ cGy در روز] رخ می‌دهد (۱۴).

مخاط ممکن است به دلیل هیپرکراتینیزاسیون و ادم اینترا اپی‌تلیال، سفید شود و یا به دلیل هیبرمی و آتروفی اپی‌تلیال قرمز گردد. در موکوزیت‌های شدیدتر، زخم و تشکیل غشای کاذب مشاهده می‌شود. موکوزیت زخمی، منجر به درد و کاهش دریافت مواد غذایی می‌گردد و حتی ممکن است صحبت کردن و استفاده از پروتزا را محدود نماید. گاه شدت ناراحتی ناشی از موکوزیت به حدی است که بناچار باید درمان متوقف گردد و بیمار جهت دریافت مایعات و مواد غذایی در بیمارستان بستری گردد. شدت موکوزیت بستگی به دوز کلی اشعه، حجم بافت اشعه‌خورده، نحوه تقسیم دوز اشعه، نوع اشعه یونیزان و حساسیت‌های فردی دارد. همین جا لازم به ذکر است که تغییر در فلور میکروبی دهان و نیز تغییرات در میزان و ترکیب بزاق که در نتیجه رادیوتراپی رخ می‌دهد، نقش مهمی در موکوزیت دهانی دارد (۱۴).

### کاهش بزاق در اثر رادیوتراپی

هدف از رادیوتراپی، از بین بردن تومور است؛ بدون این که به بافتهای دهانی حلقی که خطر کمی برای انتشار سرطان دارند، صدمه‌ای وارد شود؛ ولی متأسفانه همان‌طور که ذکر شد، بسیاری از روشهای مرسوم رادیوتراپی در درمان سرطان‌های سروگردن دارای عوارض سوء می‌باشند؛ از جمله این عوارض کاهش عمل غدد بزاقی و شکایت

باکتری‌های پوسیدگی‌زا در بزاق افزایش می‌یابند (۳۰، ۳۱، ۳۲) و البته این امر همراه با حذف اثرات محافظتی متعدد بزاق است که قبلاً به آن اشاره شد؛ به هر حال، پوسیدگی ناحیه طوق بشدت و بسرعت پیشرفت می‌کند. تشدید بیماریهای پریودنتال در اثر رادیوتراپی، تحلیل لثه، اکسپوز شدن سطوح ریشه و پوسیده شدن آنها، فرایندهای پاتولوژیک مرتبطی هستند. گاه اتفاق می‌افتد که شدت پوسیدگیهای طوق دندانهای قدیمی به حدی می‌رسد که تاج دندان، به شکل یک کلاهک مینایی پوک از دندان جدا می‌گردد و در واقع کمر دندان می‌شکند.

### پیشنهادات و جمع‌بندی

همان‌طور که از مستندات علمی بر می‌آید، برای مداوای بیماران با سابقه سرطان سر و گردن، همکاری نزدیک بین پزشکان و دندانپزشکان، بخصوص متخصصین پرئو و ترمیمی ضروری است؛ متأسفانه در برخی موارد در کشورهای پیشرفته نیز این همکاری بخوبی انجام نمی‌گیرد؛ مثلاً با وجود این که ۳٪ مردان و ۲٪ زنان در آمریکا مبتلا به سرطان‌های دهان می‌باشند و هر سال قریب ۴۳۰۰۰ نفر به SCC حلق و حنجره مبتلا می‌گردند، ولی گزارشات متعددی عدم ارتباط مشاوره‌ای و درمانی یا محدود بودن آن را بین مراکز پزشکی و دندانپزشکی تأیید کرده‌اند و متأسفانه در برخی از مراکز درمانی که دارای کلینیک عمومی یا تخصصی دندانپزشکی نیز هستند، این عدم ارتباط مشهود بوده است (۳۳، ۳۴، ۳۵).

شاید بتوان شروع جدایی رسمی بین پزشکی و دندانپزشکی را سال ۱۸۴۰ دانست؛ سالی که تلاشهای مستمر افرادی که علاقه زیادی به مبحث پزشکی دهان و دندان داشتند، اولین دانشکده دندانپزشکی را در جهان پایه‌گذاری کرد. دیدگاه و علاقه این دانشمندان به ارتقاء هر

و فسفات موجود در خود سبب دمینرالیزاسیون دندان می‌گردد. عوامل آنتی‌میکروبیال نظیر لیزوزیم‌ها، لاکتوفرین، پراکسیدازها، Siga هیستاتین، موسین، و لکوسیت‌های فاگوسیتیک، همه بازوهای یاری‌دهنده بزاق در حفظ سلامت دندان می‌باشند و در نهایت بزاق به عنوان یک حلال در درک مزه مواد غذایی نقش عمده‌ای را ایفا می‌کند.

با توجه به آنچه که ذکر شد می‌توان حدس زد که دیسفانکشن غدد بزاقی چه مشکلاتی را برای بیمار فراهم می‌کند. خشکی دهان، اختلال در بلع و صحبت کردن، سوزش دهان، و مستعد شدن برای عفونتهای مختلف و پوسیدگیهای شدید، از عوارض کاهش بزاق است (۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹) و تردیدی نیست که این مجموعه، بر کیفیت زندگی فرد، اعتماد به نفس و در واقع بر توان جسمی و روحی او اثرات جبران‌ناپذیری می‌گذارد.

### نقش کاهش بزاق در ایجاد پوسیدگیهای دندان

گزارشات متعددی، بروز پوسیدگیهای شدید را در بیماران متعاقب رادیوتراپی - حتی در مواردی که دندانها در دامنه اشعه نبوده‌اند - تأیید کرده‌اند (۲۸، ۲۹، ۳۰، ۳۱)؛ اغلب این پوسیدگیها آتیپیک می‌باشند. گاهی در سطوح اکلوزال و انسيزال دندانها سایش شدید و پیشرونده‌ای بروز می‌کند و گاه تغییر رنگ قهوه‌ای و سیاه در تمام سطوح دندانها مشاهده می‌شود. در گروهی از بیماران نیز دمینرالیزاسیون سریع و وسیع در تمام سطوح دندان مشاهده می‌شود؛ ولی آنچه در اغلب بیماران شایع است، پوسیدگیهای ناحیه سرویکال دندانها است که مینا، عاج و سمتموم را در دور تا دور دندان در بر می‌گیرد. شواهد علمی حاکی از تأثیر مستقیم کاهش ترشح بزاق در ایجاد این پوسیدگیها می‌باشد. متعاقب تابش اشعه به غدد بزاقی، انواع

می‌کنیم که بین دندانپزشکی و پزشکی کشیده شده است. به قول بزرگی، زمان آن رسیده است که دهان را به بقیه بدن وصل کنیم.

در اینجا قصد بر آن نیست که وارد مقوله بحث‌برانگیز نیاز به تغییرات در برنامه‌های آموزشی دانشجویان گروه‌های مختلف پزشکی و گنجاندن مطالب اولیه و الفبایی از درمان‌های دهان و دندان در سیستم آموزشی آنان شویم؛ و نیز نمی‌خواهیم به ارائه روشها و موادی پردازیم که قادر است دندان‌هایی را که در اثر عوارض اشعه مانند پیری نرم در پوسته فریبده مینای بدون پشتیبان مخفی مانده‌اند، نجات دهد. توصیه ما، فقط تلاش دو گروه پزشکان و دندانپزشکان برای پرکردن فاصله‌ای است که طی حدود دو قرن بین دو رشته حاصل شده است؛ تا بتوان به بیماری که از چند جهت در معرض تازیانة دردناک سرطان است کمک بیشتری کرد.

چه بیشتر حرفه دندانپزشکی، منجر به جدایی تاریخی دهان از بقیه بدن، در تمام زمینه‌های آموزشی، سازمانی، کلینیکی و نوشتاری شد. این هدف بسیار ارزشمند بود؛ بخصوص زمانی که دیدگاه عامه از دندانپزشک، سلمانی دوره‌گرد یا دلاکی بود که کار دندانسازی و کشیدن دندان را انجام می‌داد. از زمان این جدایی تاریخی، حرفه دندانپزشکی به لحاظ تکنیکی و عملی، پیشرفت شایانی کرده است ولی از اهمیت این مطلب نباید غافل شد که امروزه، ماهیت کار دندانپزشکی تا حد زیادی با سلامت عمومی فرد، مرتبط است و بخش وسیعی از درمانها و خدمات دندانپزشکی، رساندن مراقبت‌های اولیه سلامتی فرد است.

با باور کردن این امر که هدف نهایی از روشهای پیشگیری و درمان‌های پزشکی و دندانپزشکی در نهایت حفظ و اعتلای سلامت انسان است، به این نکته پی خواهیم برد که اغلب اوقات همه ما در مرزی حرکت

### منابع:

- 1- Scientists find remedy for patients' Suffering from post-irradiation xerostomia [New]. J Am Dent Assoc 1994; 125: 132.
- 2- Sawyer DR, Wood NK. Oral cancer, etiology, recognition, and management. Dent Clin North Am 1992; 36 (4): 919-44.
- 3- Hickey AJ, Toth BB, Lindquist SB. Effect of intravenous hyper alimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapies. J Prosthet Dent 1982; 45 (2): 188-193.
- 4- Toth BB, Martin JW, Fleming TJ. Oral complications associated with cancer therapy. J Clin Periodontol 1990; 17 508-15.
- 5- Guglielmotti MB, Ubios AM, Cabrini RL. Alveolar wound healing after x-irradiation: a histologic, radiographic and histometric study. J Oral Maxillofac Surg 1986; 44: 972-76.
- 6- Wright WE. Periodontium destruction associated with oncology therapy: five case reports. J Periodontol 1987; 58: 559-63.
- 7- Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 351-57.
- 8- Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64 379-90.
- 9- Pappas GC. Bone changes in osteoradionecrosis: a review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969; 27 622-30.
- 10- Silverman S JR, Chierici G. Radiation of oral carcinoma. 1 effect of oral tissues and management of the periodontium. J Periodontol 1965; 36 478-84.
- 11- Joyston- Bechal S. Prevention of dental disease following radiotherapy and chemotherapy. Int Dent J 1992; 42: 47-53.

- 12- Epstein JB, Corbett T, Galler C, Stevenson- Moore P. Surgical periodontal treatment in the radiotherapy- treated head and neck cancer patient. *Spec Care Dentist* 1994; 14 ( 5): 182-87.
- 13- Rubin RL, Doku HC. Therapeutic radiology- the modalities and their effects on oral tissues. *J Am Dent Assoc* 1976; 92: 731-39.
- 14- Epstein JB, Erik H. Complicating mucosal reactions in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Spec Care Dentist* 1997; 17 (3): 88 93.
- 15- D' Hondt E, Eisbruch A, Ship JA. The influence of pre-radiation salivary flow rates and radiation dose on parotid salivary gland dysfunction in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers. *Spec Care Dentist* 1998; 18 (3): 102-108.
- 16- Ship JA, Eisbruch AE, D'Hondt E, Jones RA. Parotid sparing study in head & neck cancer patients receiving bilateral radiation therapy: one year results. *J Dent Res* 1997; 76: 807-13.
- 17- Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987; 66 ( Spec Iss): 680-88.
- 18- Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 724-29.
- 19- Atkinson JC, WU AJ. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 409-16.
- 20- Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, Tabak LA. Artificial salivas: present and future. *J Dent Res* 1987; 66 (Spec iss): 693-98.
- 21- Risheim H, Arneberg P. Salivary stimulation by chewing gum and lozenges in rheumatic patients with xerostomia. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 40-43.
- 22- Stewart CM, Jones AC, Bates RE, Sandow P, Pink F, Stillwell J. Comparison between saliva stimulants and a saliva substitute in patients with xerostomia and hyposalivation. *Spec Care Dentist* 1998; 18 ( 3): 142-48.
- 23- Vissink A, Spijkervet FKL, Amerongen A. Aging and saliva: a review of the literature. *Spec Care Dentist* 1996; 16 (3): 95- 103.
- 24- Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 1989; 119: 298-304.
- 25- Epstein JB, Loh R, Stevenson- Moore P. Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 401- 405.
- 26- Beck K. The epidemiology of root surface caries. *J Dent Res* 1990; 69 (5): 1216-21.
- 27- Smith RG, Burtner AP. Oral side- effects of the more frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994; 14: 96-102.
- 28- Brown LR, Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Handler S, Riggen LJ, Jonnston DA. Interrelations of oral micro-organisms, immunoglobulins and dental caries following radiotherapy. *J Dent Res* 1978; 57: 882-93.
- 29- Papas AS, Joshi A, Mac Donald SL, Maravelis-Splagounias L, Pretara-Spanedda P, Curro FA. Caries prevalence in xerostomic individuals. *J Am Dent Assoc* 1993; 59 171-74, 177-79.
- 30- Llory H, Dammron A, Gionni M, Frank RM. Some population changes in oral anaerobic micro-organisms, streptococcus mutans and yeasts following irradiation of salivary glands. *Caries Res* 1972; 6: 298-311.
- 31- Brown LR, Dreizen S, Handlers, Jonnston DA. Effect of Radiation Induced Xerostomia in Human Oral Microflora. *J Dent Res*. 1975; 54: 740-750.
- 32- Newbrun E *Cariology*. 3<sup>rd</sup> ed. Chicago: Quintessence; 1989; 31-33.
- 33- Redding SW, Veazey DA. A contrast of dental consultation utilization between two different hospitals. *Spec Care Dentist* 1982; 2: 260-62.
- 34- Lockhart PB, Sonis ST. Utilization of inpatient dental consultation services. *Spec Care Dentist* 1981; 1: 18-21.
- 35- Pyle MA, Sawyer DR. Comparison of hospitals' dental consultation rates for head and neck cancer patients. *Spec*

Care Dent 1997; 17: 175-79.

36- Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. Spec Care Dent 1998; 18: 189-93.

37- AL-Tannir MA, Goodman HS. A review of chlorhexidine and its use in special populations. Spec Care Dentist 1994; 14: 116-22.

38- Bondestam O, Gahnberg L, Sund ML, Linder L. Effect of chlorhexidine gel treatment on the prevalence of mutans streptococci and lactobacilli in patients with impaired salivary secretion rate. Spec Care Dentist 1996; 16: 123-27.

39- Bader JD, Levitch LC, Shugars DA, Heymann HO, McClure F. How dentists classified and treated non-carious cervical lesions. J Am Dent Assoc 1993 May; 124(5): 46-54

40- Heymann HO, Bayne SC. Current concepts in dentin bonding: focusing on dentinal adhesion factors. J Am Dent Assoc 1993; 124: 27-36

41- Swift EJ, Hammel SA, Perdigo J, Wefel JS. Prevention of root surface caries using a dental adhesive. J Am Dent Assoc 1994; 125: 571-76.

42- National Institutes of Health. Consensus development conference statement: oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. J Am Dent Assoc 1989; 119: 179-83.