

بررسی اثر پیلوکارپین در پیشگیری از خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی سر و گردن

دکتر پیمان حداد* (استادیار)

دکتر معصومه کریمی* (دستیار)

* گروه رادیوتراپی - انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: خشکی دهان یکی از عوارض شایع رادیوتراپی ناحیه سر و گردن است. پیلوکارپین برای درمان این مشکل در مرحله مزمن آن مورد تأیید قرار گرفته است، اما استفاده همزمان آن با رادیوتراپی نیز می‌تواند برای پیشگیری یا کاهش خشکی دهان بدنال رادیوتراپی مفید باشد. به همین دلیل بر آن شدیم که بوسیله یک کارآزمایی بالینی، این فرضیه را مورد آزمون قرار دهیم.

مواد و روشها: در این کارآزمایی بیماران ۷۰-۱۸ ساله‌ای که رادیوتراپی سر و گردن برای آنها در نظر گرفته شده و هر دو پاروتید در فیلد درمان قرار می‌گرفت وارد طرح شدند. افرادی که منع طبی برای مصرف پیلوکارپین داشتند از طرح خارج شدند. بیماران به دو گروه دریافت‌کننده پیلوکارپین با مقدار ۵ میلی‌گرم ۳ بار در روز یا پلاسبو بصورت دو سوکور تصادفی تقسیم گردیدند. دارو یا دارونما از شروع رادیوتراپی تا ۳ ماه بعد از آن تجویز گردید. سطح سرمی پیلوکارپین بصورت تصادفی در چند مورد از هر دو گروه با روش کروماتوگرافی پر فشار (HPLC) کنترل شد. پس از ۶ ماه از پایان رادیوتراپی، خشکی سبژکتیو دهان بوسیله تکمیل پرسشنامه‌ای از نوع Visual Analog Scale توسط بیمار تعیین گردید و نیز خشکی ابژکتیو دهان بر اساس سیستم درجه‌بندی خشکی دهان بوسیله دو پژوهشگر بصورت جداگانه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در مجموع تعداد ۶۰ بیمار به دو گروه پیلوکارپین (۳۱ نفر) و پلاسبو (۱۹ نفر) تقسیم شدند. بیشتر این بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنکس بودند. دوز متوسط پاروتید ۵۸۱۸ سانتی‌گری بود. سطح سرمی متوسط دارو ۱۴/۶۵ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. هیچ عارضه جانبی جدی در این طرح مشاهده نشد. ۳۹ بیمار از نظر خشکی دهان مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۸ بیمار در گروه پیلوکارپین و ۲۱ بیمار در گروه پلاسبو بودند. ۹ بیمار فوت کرده و ۱۲ بیمار نیز جهت انجام ارزیابی مراجعه نکردند. میانگین خشکی سبژکتیو دهان ۴۰/۳ میلی‌متر در گروه پیلوکارپین و ۵۷ میلی‌متر در گروه پلاسبو بود ($p=0/02$). میانگین خشکی ابژکتیو دهان در گروه پیلوکارپین ۲/۲ و در گروه پلاسبو ۲/۶ بود ($p=0/01$). همبستگی خشکی دهان سبژکتیو و ابژکتیو با ضریب همبستگی ۰/۶۲۶ در سطح ۰/۰۱ قابل ملاحظه بود. سن و دوز پاروتید تأثیر قابل ملاحظه‌ای روی خشکی دهان نداشت.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: پیلوکارپین در مطالعه ما سطح سرمی استاندارد ایجاد نمود و عارضه جانبی جدی مشاهده نشد. در مقایسه با پلاسبو مصرف همزمان پیلوکارپین با رادیوتراپی می‌تواند منجر به کاهش خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی گردد.

مقدمه

رادیوتراپی یکی از رایج‌ترین و موفق‌ترین روش‌های درمانی سرطانهای سر و گردن است که به میزان بالایی از کنترل تومور، طول عمر طولانی و بهبود قطعی بیماران منجر می‌شود. اما یکی از عوارض شایع رادیوتراپی در این ناحیه، خشکی دهان است که مدتها یا حتی تا پایان عمر باقی می‌ماند. دلیل این امر، تخریب گرانولهای تراوشی در آسینی سرورزی غدد بزاقی می‌باشد (۱). خشکی دهان تأثیر قابل ملاحظه‌ای روی کیفیت زندگی بیمار از طریق اثر روی حس چشایی، جویدن و بلع غذا، تکلم و همچنین ایجاد پوسیدگی دندان‌ها دارد (۲).

تنها دارویی که تاکنون برای درمان خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی (علاوه بر روش‌های درمان علامتی مثل جویدن آدامس بدون شکر و غیره) به تصویب رسیده است، پیلوکارپین می‌باشد که یک آگونیست کولینرژیک است و برای این منظور توسط اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید شده است. در نتیجه مسئله امکان تأثیر پیشگیرانه پیلوکارپین نیز در مورد خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی مطرح شده و مطالعاتی در این زمینه به عمل آمده که تأثیر مثبتی از این دارو نشان داده‌اند (۳،۴،۵)، ولی مطالعات فوق معدود و کوچک بوده و هیچکدام قطعی نبوده‌اند. با توجه به این امر تصمیم گرفته شد مسئله مصرف همزمان پیلوکارپین با رادیوتراپی سر و گردن برای پیشگیری و کاهش خشکی دهان بصورت یک طرح تحقیقاتی مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روشها

این بررسی بصورت یک مطالعه بالینی تصادفی دوسوکور و با کنترل پلاسبو انجام گرفت. جامعه مورد نظر شامل بیماران مبتلا به سرطانهای سر و گردن مراجعه کننده به انستیتو کانسر از ابتدای سال ۷۷ تا انتهای سال ۷۸ بود که رادیوتراپی برای درمان آنها در نظر گرفته شده بود. معیارهای ورود در طرح عبارت بودند از: سن ۷۰-۱۸ سال، تجویز رادیوتراپی برای سرطان سر و گردن و قرار گرفتن همه یا قسمت اعظم هر دو پاروتید در میدان رادیوتراپی تا

حداقل دوز ۴۰ گری. بیمارانی که سابقه رادیوتراپی به سر و گردن داشتند، بیماران مبتلا به آسم، بیماری انسداد مزمن ریه، هیپرتانسیون، گلوکوم، سنگ کیسه صفرا یا کلیه و نیز بیماران قلبی یا روانی که دارو مصرف می‌کردند از مطالعه خارج شدند. دارو یا دارونمای مربوطه با همکاری شرکت‌های دارویی لقمان و سینا دارو بصورت کپسول‌های یک شکل ساخته شد که تنها با شماره‌ای متمایز بودند.

پس از ورود بیماران و کسب رضایت‌نامه کتبی از ایشان، بیماران بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و کپسول‌های پیلوکارپین یا پلاسبو را بصورت روزانه ۳ کپسول حاوی هر کدام ۵ میلی‌گرم پیلوکارپین یا پلاسبو از شروع رادیوتراپی تا ۳ ماه پس از پایان رادیوتراپی مصرف کردند. بررسی خشکی دهان بعد از ۳ ماه از قطع دارو (۶ ماه پس از پایان رادیوتراپی) بصورت سابژکتیو با علامت زدن یک پرسشنامه از نوع visual analog scale (تصویر ۱) توسط بیمار و بصورت ابژکتیو با درجه‌بندی استاندارد خشکی دهان RTOG/EORTC (جدول ۱) توسط دو پژوهشگر بصورت جداگانه انجام شد.

اندازه خشکی دهان سابژکتیو بوسیله میانگین فاصله‌های علامت زده شده توسط بیمار روی پرسشنامه بر حسب میلی‌متر و اندازه خشکی ابژکتیو دهان بر حسب متوسط درجه مشخص شده توسط دو پژوهشگر در مقیاس ۴-۱ تعیین گردید. تمام اطلاعات بیماران به کمک نرم‌افزار EPI-INFO-6 در کامپیوتر درج گردید. میانگین هر کدام از اندازه‌های خشکی سابژکتیو دهان در دو گروه پیلوکارپین و پلاسبو به روش Student's t-test و همچنین با تست‌های غیر پارامتری مقایسه شد. ضمناً همبستگی اندازه‌های خشکی دهان سابژکتیو و ابژکتیو نیز تعیین گردید. عوامل مؤثر روی خشکی دهان به روش رگرسیون خطی بررسی شدند. کلیه بررسی‌های آماری به کمک نرم‌افزار SPSS-V 9 انجام گرفت.

جهت تأیید رسیدن پیلوکارپین به سطح سرمی مورد نیاز، سطح سرمی دارو بصورت تصادفی در هر دو گروه به روش کروماتوگرافی مایع پر فشار (HPLC) در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران اندازه‌گیری شد.

ذیل سوالاتی مطرح شده است که پاسخ شما به آن سوالات ما را در درک وضعیت خشکی دهان شما و تداخل آن با زندگی روزمره شما راهنمایی خواهد کرد. خواهشمند است با گذاشتن یک علامت عمودی روی خط مربوطه، وضعیت خود را در پاسخ به آن سؤال نشان دهید.

(۱) در سه روز گذشته، بطور کلی دهان یا زبان شما:

خشک بود خشک نبود

(۲) بطور کلی در زمان بیداری شما طی سه روز گذشته، حالت دهان و زبان شما:

خیلی ناراحت بود راحتی بود

(۳) طی سه شب گذشته، آیا بخاطر خشکی دهان و زبان در خوابیدن مشکلی داشتید؟ به مسایلی مانند دشواری بخواب رفتن، مدت و کیفیت خواب و دفعات بیدار شدن برای نوشیدن آب توجه فرمایید.

مشکل زیادی داشتم مشکلی نداشتم

(۴) طی سه روز گذشته بطور کلی بخاطر خشکی دهان و زبان چقدر در صحبت کردن بدون نوشیدن آب مشکل داشتید؟

مشکل زیادی داشتم مشکلی نداشتم

۵- طی سه روز گذشته بطور کلی بخاطر خشکی دهان و زبان چقدر در استفاده از دندان مصنوعی مشکل داشتید؟

مشکل زیادی داشتم مشکلی نداشتم

۶- اگر از دندان مصنوعی استفاده می‌کنید، بخاطر خشکی دهان و زبان چقدر در استفاده از دندان مصنوعی مشکل داشتید؟

(اگر از دندان مصنوعی استفاده نمی‌کنید، در مربع کنار این جمله علامت گذاشته روی خط پایین علامتی نگذارید)

مشکل زیادی داشتم مشکلی نداشتم

تصویر ۱- پرسشنامه طرح پیلوکارپین جهت خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی

جدول شماره ۱- درجه بندی ایزکتیو خشکی دهان (RTOG/EORTC)

Objective Saliva	Grade 1 Normal moisture	Grade 2 Scant Saliva	Grade 3 Absence of Moisture, Sticky, viscous Saliva	Grade 4 Absence of moisture, coated mucosa
------------------	----------------------------	-------------------------	-----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

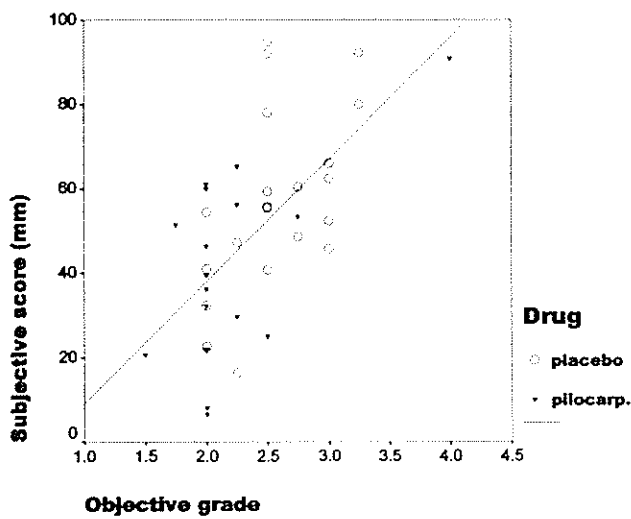
جدول شماره ۲ - دلایل مرگ بیماران به تفکیک دو گروه و زمان مرگ

با توجه به مصرف دارو یا داروفا

یافته‌ها

مرگ در زمان مصرف دارو	علت مرگ	دارو
خیر	عود تومور	پیلوکارپین
خیر	متاستاز کبدی	پیلوکارپین
بله	خونریزی (کموترابی؟)	پیلوکارپین
خیر	عود تومور	پیلوکارپین
خیر	ناشناخته	پیلوکارپین
بله	میلو ساپرسیون (کموترابی)	پیلوکارپین
خیر	موکوزیت (کموترابی و رادیوتراپی)	پلاسیبو
خیر	متاستازهای متعدد	پلاسیبو
خیر	عود تومور	پیلوکارپین

از ۶۰ بیمار وارد شده در طرح، ۳۹ بیمار برای ارزیابی سبژکتیو و ایزکتیو خشکی دهان مراجعه کردند که ۱۸ مورد در گروه پیلوکارپین و ۲۱ مورد در گروه پلاسیبو بودند. ۹ بیمار نیز قبل از مراجعه برای ارزیابی فوت کردند. علل فوت بیماران در دو گروه در جدول شماره ۲ ذکر شده است. تفاوت تعداد موارد فوت در دو گروه از لحاظ آماری قابل ملاحظه نبود. ضمناً فقط دو نفر از بیماران هنگام فوت در حال مصرف پیلوکارپین بودند. ۱۲ بیمار هم علیرغم تماس‌های مکرر تلفنی، جهت انجام ارزیابی مراجعه نکردند. از ۳۹ بیماری که مورد ارزیابی خشکی دهان قرار گرفتند، ۲۰ بیمار مذکر و ۱۹ بیمار مؤنث بودند. از نظر هیستولوژی تومور،



تصویر ۲- نمودار پراکنندگی سبژکتیو و ایزکتیو خشکی دهان در دو گروه

اثر عوامل سن، جنس، اندازه فیلد و حجم پاروتیدی که در فیلد قرار گرفته، دوز اشعه، نظم مصرف دارو و کموتراپی قبلی روی خشکی دهان بررسی شد که هیچکدام از لحاظ آماری قابل ملاحظه نبود.

از نظر عوارض جانبی در ۶ بیمار (در هر گروه ۳ بیمار) عارضه تهوع گزارش شد و یک بیمار نیز در گروه پیلوکارپین از اشکریزش شکایت داشت.

بحث

پیلوکارپین یک داروی پاراسمپاتومیمتیک است که برای درمان خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی سر و گردن به کار می‌رود. از آنجا که خشکی دهان و مشکلات ناشی از آن در هفته‌های اول رادیوتراپی شروع می‌شود، تجویز این دارو همزمان با شروع رادیوتراپی در بیمارانی که غدد پاروتید آنها تحت رادیوتراپی قرار می‌گیرد، منطقی به نظر می‌رسد.

مکانیسم تأثیر پیلوکارپین در حفاظت از فونکسیون غدد بزاقی طی رادیوتراپی بطور کامل شناخته نشده است. ولی به نظر می‌رسد که پیلوکارپین از تخریب غشاء گرانولهای ترشحاتی و ورود آنزیم‌های پروتئولیتیک به داخل سلول پیشگیری کرده و در نتیجه مانع از اتولیز سلولهای سرورزی بدنبال رادیوتراپی گردد (۱).

۲۱ مورد کارسینوم اندیفرانسیه، ۸ مورد کارسینوم اسکواموس و ۷ مورد لنفوم بود. از نظر محل اولیه تومور، بیشترین محل در نازوفارنکس بود (۳۰ مورد) و لوزه در مرحله بعدی قرار داشت. از لحاظ رادیوتراپی انجام شده در ۳۷ بیمار تمام هر دو پاروتید و در ۲ بیمار قسمت اعظم هر دو پاروتید در میدان اشعه واقع شده بود. از نظر دوز اشعه کمترین دوز ۴۵۰۰ سانتی‌گری و بیشترین دوز ۷۰۰۰ سانتی‌گری بود. دوز میانگین اشعه ۵۸۶۵ سانتی‌گری بود. رادیوتراپی در همه موارد با دستگاه کبالت و فراکشن‌های استاندارد، یک فراکشن در روز و ۵ روز در هفته داده شد. سن بیماران، جنسیت بیماران و دوز اشعه در دو گروه پیلوکارپین و پلاسبو تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. مصرف دارو در اکثریت بیماران (۷۰٪) کاملاً مرتب بود. نظم مصرف دارو در دو گروه تفاوتی نداشت.

میانگین سطح سرمی پیلوکارپین در گروه پیلوکارپین ۱۴/۶۵ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه پلاسبو صفر بود. میانگین بدست آمده از پرسشنامه‌ها در ارزیابی سبژکتیو، در گروه پیلوکارپین ۴۰/۳ میلی‌متر با انحراف معیار ۲۲ و در گروه پلاسبو ۵۷ میلی‌متر با انحراف معیار ۲۱/۵ محاسبه گردید (جدول ۳). در ارزیابی ایزکتیو در گروه پیلوکارپین میانگین درجه خشکی دهان ۲/۲ با انحراف معیار ۰/۵ و در گروه پلاسبو ۲/۶ با انحراف معیار ۰/۴ بود (جدول ۴). اختلاف میانگین‌های دو گروه از لحاظ آماری در ارزیابی سبژکتیو ($p=0/02$) و ایزکتیو ($p=0/01$) قابل ملاحظه بود. همبستگی بین نتایج سبژکتیو و ایزکتیو با ضریب همبستگی ۰/۶۲۶، در سطح ۰/۰۱ قابل ملاحظه بود (تصویر ۲ نمودار پراکنندگی اندازه‌های سبژکتیو و ایزکتیو خشکی دهان را نشان می‌دهد).

جدول شماره ۳- خشکی سبژکتیو دهان در دو گروه

دارو	ماکزیمم	مینیمم	میانگین	میانه	انحراف معیار
پیلوکارپین	۹۰/۸	۶/۶	۴۰/۳۲	۳۷/۸	۲۲/۰۴
پلاسبو	۹۴/۸	۱۶/۴	۵۷/۰۵	۵۵/۴	۲۱/۵۳

جدول شماره ۴- خشکی ایزکتیو دهان در دو گروه

دارو	ماکزیمم	مینیمم	میانگین	میانه	انحراف معیار
پیلوکارپین	۴	۱/۵	۲/۱۸	۲	۰/۵۳
پلاسبو	۳/۲۵	۲	۲/۵۷	۲/۵	۰/۴

حتی بسیار مهم است، زیرا بهترین حفاظت بافت سالم از آسیب ناشی از پرتیهای یونیزان، کاهش دوز دریافتی آنها می‌باشد و حفظ بخشی از پاروتید باعث کاهش خشکی دهان می‌گردد.

در چند مطالعه قبلی انجام شده یافته‌های سابژکتیو و ابژکتیو خشکی دهان با یکدیگر همخوانی نداشته‌اند (۳،۴،۵،۷). اما در این مطالعه همبستگی بین نتایج سابژکتیو و ابژکتیو در سطح ۰/۰۱ قابل ملاحظه بود.

در این مطالعه مشاهده شد که انجام کموتراپی قبل از رادیوتراپی تأثیری در شدت خشکی دهان ندارد. بررسی تأثیر کموتراپی قبلی در هیچکدام از مطالعات گزارش شده، انجام نگرفته است.

در ۱۰ درصد بیمارانی که وارد طرح شدند عارضه تهوع گزارش شد که نیمی از آنها در گروه پیلوکارپین و نیم دیگر در گروه پلاسبو بودند. با توجه به توزیع یکسان این عارضه در هر دو گروه، ممکن است بتوان تهوع را ناشی از رادیوتراپی انجام شده است.

پیلوکارپین در افرادی که منع طبی برای مصرف آن نداشته باشند، عارضه جانبی چندانی ندارد. مشکلی که در این طرح تحقیقاتی مشاهده شد عدم مراجعه بعضی از بیماران برای انجام ارزیابی بود که این مشکل در جامعه ما در مورد بسیاری از طرحهای تحقیقاتی آینده‌نگر به چشم می‌خورد.

داروی پیلوکارپین ساخته شده برای این طرح، سطح سرمی کاملاً قابل قبولی را بدون عارضه جانبی جدی ایجاد کرد. نتایج سابژکتیو و ابژکتیو خشکی دهان، همخوانی قابل ملاحظه‌ای داشتند. با توجه به نتایج به دست آمده مصرف پیلوکارپین می‌تواند موجب کاهش خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی سر و گردن و افزایش کیفیت زندگی بیماران شود. بنابراین علاوه بر کاربرد درمانی پیلوکارپین جهت خشکی دهان، مصرف پیشگیرانه آن همزمان با رادیوتراپی سر و گردن، بخصوص در بیمارانی که امید بقای طولانی دارند قابل توصیه است.

قدردانی

از استاد ارجمندجناب آقای دکتر دهبور برای حمایت‌های صمیمانه ایشان از این طرح، از اساتید گرامی جنابان آقایان دکتر مظهری و دکتر فتحی به ترتیب در شرکت‌های دارویی سینا دارو و لقمان برای تهیه کپسول‌های دارو و پلاسبوی مربوطه، از سرکار خانم دکتر آموزگار هاشمی برای کمک‌های ایشان در اندازه‌گیری خشکی دهان بیماران و از جناب آقای دکتر امان‌لو در گروه

در این مطالعه در ۱۸ بیماری که تحت درمان با ۵ میلی‌گرم پیلوکارپین ۳ بار در روز از شروع رادیوتراپی تا ۳ ماه بعد از آن قرار گرفتند، خشکی سابژکتیو دهان بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروهی بود که پلاسبو دریافت کرده بودند. برای هر دو گروه، رادیوتراپی مشابهی برای کانسر سر و گردن انجام شده بود که شامل غده پاروتید با دوز حداقل ۴۰۰۰ سانتی‌گری می‌شد. این نتایج پیشنهاد می‌کند که تجویز این دارو از شروع رادیوتراپی تا ۳ ماه بعد از آن می‌تواند سبب پیشگیری و کاهش خشکی دهان بدنبال رادیوتراپی گردد.

لازم به ذکر است که در تمامی مطالعات قبلی انجام شده نیز پیلوکارپین به همین ترتیب از شروع رادیوتراپی تا ۳-۴ ماه بعد از خاتمه رادیوتراپی مصرف شده است.

در این بررسی مشاهده شد که دوز و اندازه فیلد درمان تأثیری در خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی ندارد. در تمام بیماران در هر دو گروه حداقل دوز ۴۰۰۰ سانتی‌گری در ۲۰ جلسه به غدد پاروتید رسیده بود که این دوز از دوزی که سبب تخریب سلولهای آسینار می‌گردد (۲۰۰۰ سانتی‌گری در ۱۰ جلسه) (۶) بیشتر است. این موضوع می‌تواند توجیه کننده عدم تأثیر دوز رادیوتراپی در شدت خشکی دهان در این مطالعه باشد.

در ۲۷ مورد از بیماران تمام پاروتیدها و در ۲ مورد بخش اعظم آنها در فیلد درمان قرار گرفته بود که خارج بودن بخشی از پاروتید از فیلد درمان نیز تأثیری در خشکی دهان نداشت. البته چون تعداد بیمارانی که بخشی از پاروتید آنها خارج از فیلد رادیوتراپی قرار داشت بسیار کم بوده، نمی‌توان از عدم تأثیر حجم پاروتید در فیلد درمان مطمئن بود و قضاوت در این مورد نیاز به مطالعه وسیع‌تر با تعداد بیماران بیشتر دارد. در دو مطالعه‌ای که توسط Lajtmán و Valdez انجام شده بیمارانی که تمام پاروتید آنها در فیلد رادیوتراپی بوده از درمان با پیلوکارپین همزمان با رادیوتراپی سودی نبردند. در نتیجه این مطالعات پیشنهاد کردند که پیلوکارپین فقط زمانی مؤثر است که فونکسیون بخشی از پاروتید حفظ شده باشد (۳،۵). اما در مطالعه ما در ۹۵ درصد موارد تمام پاروتید در فیلد درمان بود. با این حال مصرف پیلوکارپین سبب کاهش قابل ملاحظه‌ای در شدت خشکی دهان شد. این مسئله خلاف این ایده است که مصرف همزمان دارو باعث تحریک بافت بزاقی در خارج از فیلد می‌گردد. البته سعی در خارج نگه داشتن بخشی از پاروتید از فیلد درمان، کاملاً منطقی و

زحمات مجموعه معاونت پژوهشی دانشگاه در این خصوص سپاسگزاری می‌گردد.

شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران برای اندازه‌گیری سطح سرمی دارو سپاسگزاری می‌شود.

همچنین با توجه به انجام این کارآزمایی بالینی بصورت طرح تحقیقاتی شماره ۵۵۰ دانشگاه علوم پزشکی تهران و پایان‌نامه تحقیقاتی دستیاری، از

منابع

1. Nagler RM. Lawfer D. Protection against irradiation-induced damage to salivary glands by adrenergic agonist administration. *Int J Radiat oncol Biol phys* 1998 Jan, 15; 40(42): 244-81.

2. Devita V. Hellman S. *Cancer principle and practice of oncology*; Lippincott 1997, p: 2721.

3. Lajtman Z. Krajina Z. Krpan D. Vincelj J. Borcic J. Popovic-kovacic J. Pilocarpine in the prevention of postirradiation xerostomia. *Acta med croatica*; 54(2): 65-7, 2000 [Abstract].

4. Zimmerman RP. Mark RJ. Tran LM. Juillard GF. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment

xerostomia. *Int Radiat oncol Biolo phys* 1997 Feb, I: 37(3): 571-5.

5. Valdez IH. Wolff A. Atkiuson JC. Fox PC. Use of Pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993 Mar, I: 71(5): 1848-51.

6. Moss WT. Cox JD. *Radiation oncology Rational/Technique/results* Mosby 1994.

7. Couchelaar HJ. Vermes A. Meerwaldt JH: Radiation-induced xerostomia: Pathophysiology, Clinical course and supportive treatment. *Support-care-cancer* 1997 Jul, 5(4): 281-8.