

# Vrednovanje umjetne sline naše proizvodnje u liječenju postiradijacijske kserostomije

## 2. Petogodišnja primjena

Evaluation of a Saliva Substitute Developed  
for Postirradiation Xerostomia Treatment  
2. Five-Year Experience

Darko Macan  
Berislav Perić\*  
Zdenko Krajina\*\*  
Mišo Virag  
Krešimir Rukavina\*\*\*

Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta Stomatološkog fakulteta, Zagreb

\* Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta, Zagreb

\*\* Klinika za tumore, Zagreb

\*\*\* Ljekarna "Zagreb"

### Sažetak

Umjetnu slinu naše proizvodnje, na bazi karboksimetilceluloze prema prilagođenom receptu uz dodatak Na-fluorida, napravili smo radi smanjenja kserostomije i remineralizacije cakline. Prospektivno je ispitano 50 bolesnika s postiradijacijskom kserostomijom. Suhoća usta nastupila je prosječno osam dana nakon početka zračenja. Uz uporabu umjetne sline, subjektivno, stanje se poboljšalo u 94% bolesnika, 26% ispitanika izjavilo je da im je "mnogo bolje", 68% ispitanika izjavilo je da im je "bolje", a 6% nije zamijetilo ni poboljšanje ni pogoršanje nakon uporabe umjetne sline. Učinak na suhoću usta traje i do šest sati, a do poboljšanja dolazi prosječno pet dana nakon primjene umjetne sline. Uz umjetnu slinu statistički se značajno ( $p < 0,005$ ) poboljšala vlažnost usta, govor, gutanje i žvakanje.

Ključne riječi: umjetna slina, kserostomija, radioterapija glave i vrata

Acta Stomatol. Croat.  
1995; 29: 33—40

IZVORNI  
ZNAJSTVENI RAD

Primljeno: 21. prosinca 1994.

Received: December 21, 1994.

### Uvod

Kserostomija, suhoća usta - problem je koji se često susreće u stomatološkoj praksi (1,2). Uzroci mogu biti: radioterapija glave i vrata (3-7), kemoterapija (8,9), razne sistemske bolesti (10-20), aplazija ili odstranjivanje žlijezda slinovnica (21), fizikalni čimbenici, menopauza (22-24), loša mastikatorna funkcija i različiti lijekovi (25-30).

Godine 1923. Ivy (31), a godine 1924. von Salis (32) publiciraju studiju o povezanosti kserostomija i radioterapije u bolesnika koji su zračeni u području glave i vrata. Frank i sur. (33)

godine 1965. ustvrdili su degeneraciju acinusa slinovnica poslije zračenja i kasniju reparaciju fibroznim ili masnim tkivom. Posljedica suhoće usta jesu otežana funkcija govora, gutanja i žvakanja, otežana stabilizacija proteze (3, 5, 8, 21, 34, 35), pečenje usta i jezika, suhoća i pucanje usana s pojavom ragada (22, 34), poremećaj okusa (36), bolnost, bolesti parodonta, otežano spavanje (37, 38), osjećaj žeđi (22, 30) te značajan porast karijesa (5, 8, 40, 41). Kemoterapija uglavnom uzrokuje kvalitativne promjene dentina i cakline dok iradijacija uzrokuje kvalitativne i kvantitativne promjene (42). Poreme-

čaj funkcije žlijezda slinovnica dovodi do smanjenja lizozima i antitijela koje sadrži normalna slina, te posljedične sklonosti nastanku infekcije usne šupljine, pojave bijelih naslaga i kolonizacije *Candide* (30, 43).

Za liječenje kserostomija lokalno su se, samostalno ili u kombinaciji, primjenjivale glicerinske pastile (44, 45), gume za žvakanje (34, 46, 47), vitamin C (45), zubne čačkalice (48), limun (46) i električna stimulacija aferentnih živaca (49). Za ispiranje usta upotrebljavala se voda (45), chlorhexidine (50), glicerinska otopina (3), topla slana tekućina (51-53) uz dodatak peroksida (54), mineralna ulja (34, 55) i metilceluloza (55, 56). Od lijekova rabi se pilokarpin i drugi holinergički lijekovi (34, 56-61), vitamin A (34), neostigmin (56), sulfarlem (62) i bethanechol (63). Kao osnova za izradu umjetne sline upotrebljava se metilceluloza (64), karboksimetilceluloza (65, 66) uz dodatak NaF radi remineralizacije cakline (38, 66, 67) i mucin, tj. ekstrakt goveđih žlijezda slinovnica (68).

U vrijeme izrade naše umjetne sline, na našem su se tržištu samo povremeno mogli naći skupi uvozni preparati, pa smo napravili umjetnu slinu sa svrhom da smanjimo subjektivne poteškoće bolesnika s kserostomijom poslije radioterapije glave i vrata, te posljedičnim komplikacijama. Danas na našem tržištu postoji preparat umjetne sline ("Glandosane®", Fresenius), na listi je lijekova Fonda zdravstva i dostupan je u ljekarnama i zdravstvenim ustanovama.

### Bolesnici i postupak

Preparat je izrađen u Ljekarni "Zagreb" od sirovina kod nas nabavljenih, po izvornom receptu Ire L. Shannon i sur. (67) uz odstupanja u mogućnosti nabave sirovina. U sastavu preparata nalaze se minerali u obliku soli topivih u vodi. Koncentracije su kao u prirodnoj slini, osim fluorida kojega u slini nema, a dodan je radi remineralizacije cakline. U sastav ulazi i puferški sustav  $K_2HPO_4$ - $KH_2PO_4$  koji održava optimalan pH oko 7. Količine anorganskih soli, potrebnih za izradu preparata, minimalne su, tako da se mogu naći u bolje opremljenom analitičkom laboratoriju (u našem slučaju Analitički laboratorij Ljekarne "Zagreb", dok je pri izradi gela natrij-karboksimetilceluloze, kao i pri kasnijoj nabavi svih potrebnih sirovina, pomogao Galenski laboratorij). Nositelji fizikalnih svojsta-

va u preparatu su natrij-karboksimetilceluloza u gel otopini koncentracije 1% i sorbitol u koncentraciji od oko 3%. Kod nas je, zbog nemogućnosti nabave, čisti sorbitol zamijenjen preparatom "Sladial" (Pliva), koji je 99,6% sorbitol uz dodatak Na-ciklamata i saharin-Na, te ujedno služi i kao korigens okusa. Kao aromatik dodana je Aqua Anisi, a kao konzervans metilhidroksibenzoat.

Pri prvoj pokusnoj izradi preparata točno po izvornom receptu, naišli smo na talog koji se pojavio u otopini anorganskih soli, a posljedica je inkompatibilnosti iona kalcija i magnezija s ionima fosfata. Kako je u izvorniku recepta dan samo kvantitativni odnos sastojaka, a ne i način izrade, morali smo naći način kako da izbjegnemo taloženje, jer preparat s talogom ne bi mogao djelovati remineralizirajući, nego bi talog remetiio fizikalna svojstva preparata, posebice viskoznost. Nakon nekoliko pokusnih izradaka došli smo do postupka kojim smo riješili taj problem. Izradili smo dvije otopine anorganskih soli: jednu u kojoj su otopljeni svi anorganski sastojci osim fosfata, i drugu, samo s fosfatima. Prvom otopinom izradili smo gel Na-karboksimetilceluloze, dodali sorbitol, boju i konzervans i tek u tako priređeni gel dodali otopinu fosfata. Time smo dobili viskoznu otopinu u kojoj svi sastojci ostaju otopljeni, a talog se ne pojavljuje ni nakon duljeg stajanja (nakon godinu dana samo blaga opalescencija). Nakon punjenja preparata u bočice čepovi su parafinirani da se osigura dulja trajnost. Uz takav način izrade prognozirali smo trajnost od najmanje šest mjeseci, no ni nakon stajanja preparata dulje od godinu dana nisu zamijećene vidljive promjene konzistencije, kao ni svojstva, osim već navedene opalescencije.

U Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta i Zavodu za kliničku onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu ispitano je 50 bolesnika (9 žena i 41 muškarac) u dobi od 38 do 80 godina, koji su imali postiradijacijsku kserostomiju. Uvijek pri pojavi suhoće usta ukapali su toliko umjetne sline naše proizvodnje koliko im je bilo potrebno da bi nadoknadili salivaciju i ublažili kserostomiju. Svi su pregledani i ispunili su anketne listiće samostalno, ili uz pomoć terapeuta (slike 1 i 2). Podatke smo statistički obradili Surgstat programom (Chi-Square test).

IME I PREZIME: ..... DOB: ..... M. BR.: .....  
 BR.: ..... OPERACIJA: ..... I RAD./DOZA: .....

NAPIŠITE KOLIKO SU DANA NAKON POČETKA ZRAČENJA USTA POSTALA SUHA: .....

ZAOKRUŽITE BROJ ISPRED ODGOVORA KOJI NAJTOČNIJE POKAZUJE, PRIJE UZIMANJA UMJETNE SLINE, KAKVA VAM JE BILA:

- |                         |   |                        |   |
|-------------------------|---|------------------------|---|
| <b>VLAŽNOST USTA:</b>   | 1) normalna<br>2) smanjena<br>3) umjereno suha usta<br>4) suha usta<br>5) potpuno suha usta   | <b>PEČENJE USTA:</b>   | 1) nije bilo pečenja<br>2) malo pečenje<br>3) jako pečenje<br>4) vrlo jako pečenje<br>5) neizdrživo pečenje           |
| <b>PEČENJE JEZIKA:</b>  | 1) nije bilo pečenja<br>2) malo pečenje<br>3) jako pečenje<br>4) vrlo jako pečenje<br>5) neizdrživo pečenje                         | <b>GOVOR:</b>          | 1) normalan<br>2) malo otežan<br>3) otežan<br>4) jako otežan<br>5) gotovo nemoguć                                     |
| <b>GUTANJE:</b>         | 1) normalno<br>2) malo otežano<br>3) otežano<br>4) jako otežano<br>5) gotovo nemoguće   | <b>OKUS:</b>           | 1) normalan<br>2) malo smanjen<br>3) smanjen<br>4) jako smanjen<br>5) bez okusa                                       |
| <b>BOLNOST USTA:</b>    | 1) bez bolova<br>2) mali bolovi<br>3) jaki bolovi<br>4) vrlo jaki bolovi<br>5) neizdrživi bolovi                                    | <b>ŽVAKANJE/JELO:</b>  | 1) normalno<br>2) malo otežano<br>3) otežano<br>4) jako otežano<br>5) gotovo nemoguće                                 |
| <b>RANICE U USTIMA:</b> | 1) nije bilo ranica<br>2) mjestimično ranice<br>3) više ranica<br>4) brojne ranice<br>5) ranice posvuda u ustima                    | <b>BIJELE NASLAGE:</b> | 1) nije bilo naslaga<br>2) mjestimično naslage<br>3) više naslaga<br>4) brojne naslage<br>5) naslage posvuda u ustima |
| <b>SPAVANJE:</b>        | 1) normalno<br>2) povremeno buđenje, ali ne svaku noć<br>3) povremeno buđenje svaku noć<br>4) često buđenje<br>5) neprospavane noći |                        |   |

NAPIŠITE ZBOG ČEGA STE SE BUDILI NOĆU: .....

MISLITE LI DA SU VAŠE POTEŠKOĆE BILE JEDINO ZBOG MANJKA SLINE ILI I ZBOG NEKIH DRUGIH RAZLOGA. NAPIŠITE KOJIH: .....

NAPIŠITE PRIBLIŽAN DATUM POČETKA UZIMANJA UMJETNE SLINE: .....

NAPIŠITE ZA KOLIKO SE DANA NAKON POČETKA UZIMANJA UMJETNE SLINE STANJE POBOLJŠALO: .....

NAPIŠITE KOLIKO STE KAPI UMJETNE SLINE UZIMALI NA POČETKU LIJEČENJA I SVAKIH KOLIKO SATI .....

..... KAPI SVAKIH ..... SATI.

ZAOKRUŽITE JESTE LI UZIMALI SLINU NOĆU:            DA            NE

NAPIŠITE KOLIKO STE BOČICA UMJETNE SLINE DO SADA POTROŠILI: .....

ZAOKRUŽITE JESTE LI UZIMALI SLINU NOĆU:            DA            NE

NAPIŠITE KOLIKO KAPI UMJETNE SLINE UZIMATE I SVAKIH KOLIKO SATI

..... KAPI SVAKIH ..... SATI.

ZAOKRUŽITE DA LI SADA UZIMATE UMJETNU SLINU NOĆU ..... DA ..... NE .....

NAPIŠITE KOLIKO STE BOČICA UMJETNE SLINE DO SADA POTROŠILI: .....

ZAOKRUŽITE DA LI TREBATE JOŠ UMJETNE SLINE: ..... DA ..... NE .....

Slika 1. Anketni upitnik (1 dio)

Figure 1. The questionnaire (part one)

ZAOKRUŽITE BROJ ISPRED ODGOVORA KOJI NAJTOČNIJE POKAZUJE KAKO SE OSJEĆATE SADA U ODNOSU NA VRIJEME PRIJE UZIMANJA UMJETNE SLINE:

- 1) mnogo lošije
- 2) lošije
- 3) jednako
- 4) bolje
- 5) mnogo bolje

ZAOKRUŽITE BROJ ISPRED ODGOVORA KOJI NAJTOČNIJE POKAZUJE KAKVI SU VAM SADA:

- |                         |   |                        |  |
|-------------------------|---|------------------------|--|
| <b>VLAŽNOST USTA:</b>   | 1) normalna vlažnost<br>2) smanjena vlažnost<br>3) umjereno suha usta<br>4) suha usta<br>5) potpuno suha usta                       | <b>PEČENJE USTA:</b>   | 1) nema pečenja<br>2) malo pečenje<br>3) jako pečenje<br>4) vrlo jako pečenje<br>5) neizdrživo pečenje           |
| <b>PEČENJE JEZIKA:</b>  | 1) nema pečenja<br>2) malo pečenje<br>3) jako pečenje<br>4) vrlo jako pečenje<br>5) neizdrživo pečenje                              | <b>GOVOR:</b>          | 1) normalan<br>2) malo otežan<br>3) otežan<br>4) jako otežan<br>5) gotovo nemoguć                                |
| <b>GUTANJE:</b>         | 1) normalno<br>2) malo otežano<br>3) otežano<br>4) jako otežano<br>5) gotovo nemoguće   | <b>OKUS:</b>           | 1) normalan<br>2) malo smanjen<br>3) smanjen<br>4) jako smanjen<br>5) bez okusa                                  |
| <b>BOLNOST USTA:</b>    | 1) bez bolova<br>2) mali bolovi<br>3) jaki bolovi<br>4) vrlo jaki bolovi<br>5) neizdrživi bolovi                                    | <b>ŽVAKANJE/JELO:</b>  | 1) normalno<br>2) malo otežano<br>3) otežano<br>4) jako otežano<br>5) gotovo nemoguće                            |
| <b>RANICE U USTIMA:</b> | 1) nema ranica<br>2) mjestimično ranice<br>3) više ranica<br>4) brojne ranice<br>5) ranice posvuda u ustima                         | <b>BIJELE NASLAGE:</b> | 1) nema naslaga<br>2) mjestimično naslage<br>3) više naslaga<br>4) brojne naslage<br>5) naslage posvuda u ustima |
| <b>SPAVANJE:</b>        | 1) normalno<br>2) povremeno buđenje, ali ne svaku noć<br>3) povremeno buđenje svaku noć<br>4) često buđenje<br>5) neprospavane noći |                        |  |

AKO SE I SADA BUDITE NOĆU, NAPIŠITE ZBOG ČEGA: .....

MISLITE LI DA VAM JE SADA BOLJE JEDINO ZBOG UZIMANJA UMJETNE SLINE ILI I ZBOG NEKIH DRUGIH RAZLOGA. NAPIŠITE KOJIH: .....

NAPIŠITE SVOJE DRUGE SADAŠNJE TEGOBE: .....

NAPIŠITE SVOJE PRIMJEDBE NA UMJETNU SLINU: .....

DATUM ISPUNJAVANJA: ..... DATUM SLJEDEĆE KONTROLE: .....

Slika 2. Anketni upitnik (2 dio)

Figure 2. The questionnaire (part two)

## Rezultati

Suhoća usta nastupila je u razdoblju od 1 do 45 dana, u prosjeku oko osam dana nakon početka zračenja. U početku, ispitanici su uzimali

prosječno šest kapi svakih četiri sata, a 44% bolesnika koristilo se umjetnom slinom tijekom noći. U prosjeku su potrošili 250 ml umjetne sline, a poboljšanje je nastupilo u 94% bolesnika.

Da im je "mnogo bolje", izjavilo je 26% ispitanika, a 68% ispitanika izjavilo je da im je "bolje" u odnosu na stanje prije uporabe umjetne sline, dok je 6% ispitanika izjavilo da je stanje ostalo nepromijenjeno bez obzira na umjetnu slinu. U prosjeku, poboljšanje je nastupilo pet dana nakon početka uzimanja umjetne sline.

Suha usta imalo je 94% ispitanika prije uzimanja umjetne sline, a uz umjetnu slinu 77% ispitanika imalo je normalnu ili smanjenu vlažnost usta. Pečenje usne šupljine ili jezika osjećalo je 44% bolesnika, a uz umjetnu slinu 82% nije imalo osjećaj pečenja ili je bio slabo izražen. Govor je otežan u 68%, a nakon uporabe umjetne sline poboljšanje je u 73% bolesnika. Gutanje je bilo otežano u 78% bolesnika, a nakon uzimanja umjetne sline poboljšanje je nastupilo u 72%. Bez mogućnosti žvakanja i gotovo bez okusa bilo je 84% i 74% bolesnika, da bi nakon uzimanja umjetne sline 59% i 54% tih bolesnika imalo normalne ili malo smanjene te funkcije. Vrlo jake bolove imalo je 22% bolesnika, a 24% imalo je brojne ranice u usnoj šupljini. Nakon uzimanja umjetne sline bolovi su gotovo nestali u 64% slučajeva, a ranice su nestale u čak 83% bolesnika. Bijele naslage u usnoj šupljini imalo je 42% bolesnika, a nakon uporabe umjetne sline, u 76% naslage su djelomice ili potpuno nestale. Uopće nije spavalo ili se vrlo često budilo 54% bolesnika, dok je uz umjetnu slinu 64% normalno spavalo ili se povremeno budilo, ali ne svaku noć. Vrednovanje umjetne sline prikazano je u tablicama 1 i 2. Uz umjetnu slinu statistički se značajno ( $p < 0,005$ ) poboljšala

vlažnost usta, govor, gutanje i žvakanje.

Na kraju ispitivanja, bolesnici su se koristili s manje umjetne sline (prosječno tri kapi svaka četiri sata). Noću, umjetnu slinu upotrebljava 20% bolesnika, 74% ima normaliziranu funkciju usne šupljine, pa im više nije potrebna, dok je 6% bolesnika izjavilo da im je stanje ostalo isto, bez obzira na to koriste li se ili ne koriste umjetnom slinom. Ostalih 20% bolesnika želi se umjetnom slinom naše proizvodnje koristiti i nadalje.

### Rasprava i zaključak

Pravodobna dijagnostika i rano liječenje kserostomije omogućit će bolesniku bolju kvalitetu života (22).

Matzker i Schreiber (65), ispitujući svoj preparat umjetne sline, nisu naišli na primjedbe korisnika, dok 'S-Gravenmade i sur. (68) smatraju da je taj preparat neprihvatljiv zbog lošeg okusa, djelotvoran je manje od jednog sata jer postaje ljepljiv i taloži se na sluznici iritirajući je.

Shannon i sur. (66) objavili su rezultate uporabe umjetne sline u 22 ispitanika, a potvrdili ih godine 1978. u 125 ispitanika, od kojih nitko nije imao potrebe za uzimanjem dodatnih sredstava protiv suhoće usta. Djelotvornost toga preparata traje jedan do tri sata, a dodali su Na-fluorid radi remineralizacije cakline (67).

Ispitivanja djelotvornosti umjetne sline temelje se uglavnom na subjektivnoj procjeni ispitanika koji ispunjavaju anketni upitnik, a Henric-

Tablica 1. *Subjektivne smetnje u bolesnika prije uporabe umjetne sline*

Table 1. *Symptoms and consequences of dry mouth before the use of saliva substitute*

	Intenzitet*	Broj	%
vlažnost usta	3-5	47/50	94
pečenje usta	3-5	19/50	38
pečenje jezika	3-5	22/50	45
govor	3-5	34/50	68
gutanje	3-5	39/50	78
okus	3-5	37/50	74
bolovi	3-5	11/50	22
žvakanje	3-5	42/50	84
ranice	3-5	12/50	24
bijele naslage	3-5	21/50	42
spavanje	3-5	27/50	54

\* vidjeti anketni list

Tablica 2. *Poboljšanje svakoga simptoma uz uporabu umjetne sline*

Table 2. *Improvement after the use of saliva substitute*

	Intenzitet*	Broj	%
vlažnost usta	1-2	36/47	77
pečenje usta	1-2	15/19	79
pečenje jezika	1-2	18/22	82
govor	1-2	25/34	73
gutanje	1-2	28/39	72
okus	1-2	20/37	54
bolovi	1-2	7/11	64
žvakanje	1-2	25/42	59
ranice	1-2	10/12	83
bijele naslage	1-2	16/21	76
spavanje	1-2	9/27	33

\* vidjeti anketni list

sson i sur. (69) objektivizirali su istraživanje mjerenjem površinskog trenja sluznice poslije ispiranja umjetnom slinom. Nalaze podjednaku vrijednost preparata na bazi mucina i karboksimetilceluloze.

Olsson i Axell (70) uspoređivali su dvostrukim slijepim pokusom umjetne sline na bazi mucina i karboksimetilceluloze te vodu. Subjektivnim i objektivnim parametrima utvrdili su da su preparati umjetne sline približno iste kvalitete, a poboljšanje je dvostruko u odnosu na vodu.

Prema nekim autorima (2, 68, 71-73) izgleda da umjetna slina na bazi mucina duže djeluje i manje iritira sluznicu. Reologijske osobine takve umjetne sline sličnije su prirodnoj, a okus je bolji od karboksimetilceluloze. Blixt i sur. (74) nalaze da je umjetna slina na bazi mucina dobar preparat u liječenju stomatitisa i kandidijaze u starijih osoba.

Olsson i sur. (75) uspoređivali su više vrsta umjetne sline na bazi polimera. Djelotvornost je slična onoj mucina ili karboksimetilceluloze.

Bjornstrom i sur. (76) objavili su rezultate komparativnih ispitivanja između stimulatora produkcije sline (gume za žvakanje, pastile) i

umjetne sline u bolesnika suhih usta. Većina bolesnika prednost daje stimulatorima.

Većina naših ispitanika izjavila je da nema primjedbe na okus, učinkovitost i način uporabe. Na-fluorid smo dodali osnovnom preparatu za prevenciju postiradijacijskog karijesa i eventualnih komplikacija.

Naši rezultati podudaraju se s rezultatima uporabe sličnih preparata (66, 67). Međutim, treba napomenuti da je cijena ovakvih preparata u inozemstvu mnogo viša, a ovdje nailazimo na poteškoće u nabavi sirovina kao i pri sustavnoj izradi umjetne sline. U pogledu ublažavanja posljedica kserostomije, umjetna slina naše proizvodnje potpuno zadovoljava. Prema subjektivnoj procjeni bolesnika, njezin učinak traje i do šest sati, ugodna je okusa, a prema navodima nekih bolesnika ukusnija je od uvoznih preparata. Uz umjetnu slinu statistički se značajno poboljšala vlažnost usta, govor, gutanje i žvakanje. I s gospodarskog stajališta može se preporučiti za širu proizvodnju i uporabu u liječenju kserostomije, ali zbog navedenih problema ne očekujemo daljnju proizvodnju, to više što u posljednje vrijeme na našem tržištu postoje gotovi uvozni preparati umjetne sline ("Glandosane®", Fresenius).

## EVALUATION OF A SALIVA SUBSTITUTE DEVELOPED FOR POST-IRRADIATION XEROSTOMIA TREATMENT 2. FIVE-YEAR EXPERIENCE

### Summary

*A carboxymethylcellulosa-containing saliva substitute with inclusion of Na-fluoride developed for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy for malignancies of the head and neck, was evaluated. The questionnaire was used to obtain subjective responses regarding its use and effectiveness. Fifty patients were prospectively evaluated. Xerostomia developed approximately 8 days after radiotherapy had started. After the treatment, 94% of the patients reported relief of intraoral soft tissue problems approximately 5 days after the use. The condition was reported as "much better" by 26% and "better" by 68% of the patients. The duration of relief varied from 1-6 h. A statistically significant improvement was recorded in surface wetting, speech, swallowing and chewing ( $p < 0.005$ ).*

**Key words:** *saliva substitute, xerostomia, head and neck cancer, radiotherapy*

Adresa za korespondenciju:  
Address for correspondence:

Mr. dr. Darko Macan  
Klinika za kirurgiju lica,  
čeljusti i usta  
KBC Zagreb, Šalata 6

## Literatura

1. FOX P C, van der VEN P F, SONIES B C, WEIFFENBACH J M, BAUM B J. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985; 110:519-25.
2. VISSINK A, SCHAUB R M H, VAN RIJN L J, 'S-GRAVENMADE E J, PANDERS A K, VERMEY A. The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 1987; 6:95-101.
3. ROBINSON J E. Dental management of the oral effects of radiotherapy. *J Prosthet Dent* 1964; 14:582-7.
4. SAVAGE N W, ADKINS K F, KRUGER B J. The effects of fractionated megavoltage x-irradiation on the rat submandibular gland: an assessment by light microscopy and autoradiography. *Aust Dent J* 1985; 30:1-7.
5. BERNHOFT C H, SKAUG N. Oral findings in irradiated edentulous patients. *Int J Oral Surg* 1985; 14:416-27.
6. ANONIMNO. The dry mouth dental patient: a review. *Gel Kam Preventive Dentistry Review* 1978; 2/3.
7. KUSLER D L, RAMBUR B A. Treatment for radiation-induced xerostomia. An innovative remedy. *Cancer Nursing* 1992; 15:191-5.
8. CARL W. Oral and dental care for cancer patients receiving radiation and chemotherapy. *Quintessence Int* 1981; 12:861-9.
9. ROŠIN-GRGET K, LINČIR I. Stomatološki pacijent pod antineoplastičnom terapijom. *Acta Stomatol Croat* 1990; 24:133-8.
10. BUSFIELD B L, WECHSLER H, BARNUM W J. Studies of salivation in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 5:76-83.
11. CONNER S, IRANPOUR B, MILLS J. Alterations in parotid salivary flow in diabetes mellitus. *Oral Surg* 1970; 30:54-9.
12. MANDEL I D, WOTMAN S. The salivary secretions in health and diseases. *Oral Sci Rev* 1976; 8:25-47.
13. KASSAN S S. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:888-92.
14. MASON D K. Dry mouth. *Br Dent J* 1979; 147:215-6.
15. MOUTSOPOULOS H M. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979; 66:733-6.
16. SPIELMAN A, BEN-ARYEH H, GUTMAN D, SZARGEL R, DEUTSCH E. Xerostomia-diagnosis and treatment. *Oral Surg* 1981; 51:144-7.
17. BEN-ARYEH H. Saliva for monitoring of patients with primary affective disorders. *J Med Sci Israel* 1984; 20:197-201.
18. GLASS B J, van DIS M L, LANGLAIS R P, MILES D A. Xerostomia: diagnosis and treatment planning considerations. *Oral Surg* 1984; 58:248-52.
19. ATKINSON J C, FOX P F. Sjogren's syndrome: oral and dental considerations. *J Am Dent Assoc* 1993; 124:74-86.
20. MARINOVIĆ O, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. Mikuliczeva bolest - prikaz slučaja. *Acta Stomatol Croat* 1994; 28:55-9.
21. HORNSTEIN O P. Chronische Mundtrockenheit - Klinische und therapeutische Probleme. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1981; 12:861-9.
22. VISSINK A. Xerostomia, development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute (Dissertation). Groningen, The Netherlands: Rijksuniversiteit Groningen, 1978, 13-24 p.
23. FERGUSON M M, BOYLE P, HART D, LINDSAY R. Oral complaints related to climacteric symptoms in oophorectomized women. *J R Soc Med* 1981; 74:492-8.
24. SREEBNY L M, VALDINI A, YU A. Xerostomia. Part 2: Relationship to nonoral symptoms, drugs and diseases. *Oral Surg* 1989; 68:419-27.
25. LINČIR I. Nepoželjna djelovanja lijekova koja se manifestiraju u usnoj šupljini (II). *Acta Stomatol Croat* 1987; 21:129-36.
26. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, KRČELIĆ-BILIĆ V, ROŠIN-GRGET K. Alergijske reakcije oralne sluznice na medikamente. *Acta Stomatol Croat* 1987; 21: 313-8.
27. PERSSON R E, IZUTSU K T, TRENLOVE E L, PERSSON R. Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surg* 1991; 72: 42-6.
28. BUTT G M. Drug induced xerostomia. *Can Dent Assoc J* 1991; 57: 391-3.
29. AHMETOVIĆ A, MACAN D, RUKAVINA K, FRANČETIĆ I, SUŠIĆ M. Vodič kroz lijekove i nuspojave u usnoj šupljini. *Acta Stomatol Croat* 1993; 27: 293-8.
30. ATKINSON J C, WU A J. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 409-16.
31. IVY A C, ORDORFF B H, WHITELOW J E. Studies of the effects of x-rays on glandular activity. *J Radiol* 1923; 4: 189-94.
32. VON SALIS H. Zu den Roentgenneränderungen nach Bestrahlung der Gland Submaxillaries. *Strahlentherapie* 1924; 17: 395-9.
33. FRANK R M, HERDLEY J, PHILLIPPE E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1965; 70: 868-83.
34. BERTRAM U. Xerostomia. Clinical aspects, pathology and pathogenesis. *Acta Odontol Scand* 1967; 25 (suppl 49): 1-126.
35. DREIZEN S, BROWN L R, HANDLER S, LEVY M B. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 1976; 38: 273-8.
36. TOMITA Y, OSAKI T. Gustatory impairment and salivary pathophysiology in relation to oral cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19: 299-304.
37. KLESTOV A C, WEB J, LATT D i sur. Treatment of xerostomia: A double blind trial in 108 patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg* 1981; 51: 594-9.
38. MACAN D, VIRAG M, RUKAVINA K, KRAJINA Z. Vrednovanje umjetne sline naše proizvodnje u liječenju postiradijacijske kserostomije. I. Preliminarni rezultati. *Chir Maxillofac Plast* 1986; 16: 123-9.
39. MASON D K, CHISHOLM D M. Salivary glands in health and disease. London: WB Saunders Co, 1975: 119-37.

40. ERICSSON Y, HELLSTROM I, JARED B, STJERNSTROM L. Investigations into the relationship between saliva and caries. *Acta Odontol Scand* 1954; 11: 179-94.
41. ELLIS F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clin Radiol* 1969; 20: 1-7.
42. DAHLLOF G, ROZELL B, FORSBERG C-M, BORGSTROM B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg* 1994; 77: 56-60.
43. TENOVUO J, SODERLING E. Chemical aids in the prevention of dental diseases in the elderly. *Int Dent J* 1992; 42: 355-64.
44. DYKES P, HARRIS P, MARSTON A. Treatment of dry mouth. *Lancet* 1960; 2: 1353.
45. ANONIMNO. Any Questions? Dry Mouth. *Brit Med J* 1971; 562: 646.
46. DONALDSON S S. Nutritional consequences of radiotherapy. *Cancer Res* 1977; 37: 2407-13.
47. DAWES C, MACPHERSON L M. Effects of nine different chewing-gum and lozenges on salivary flow rate and pH. *Caries Res* 1992; 26: 176-82.
48. TULLY T A. Drug induced xerostomia and severe dental pathology: the role of psychotropic drugs. *J Hosp Dent Prac* 1971; 5: 122-5.
49. WEISS W W, BRENNAN H S, KATZ P, BENNETT J A. Use of an electronic stimulator for the treatment of dry mouth. *J Oral Maxillofacial Surg* 1986; 44: 845-50.
50. COFFIN F. The management of radiation caries. *Brit J Oral Surg* 1973; 11: 54-9.
51. BOTTOMLEY R K, EVERSOLE J H. Guidelines for dental care when patients receive radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg* 1966; 22: 252-6.
52. BILLINGSLEY L. Effects from radiation therapy of oral carcinoma. *J Amer Hyg Assn* 1971; 45: 305-9.
53. RUBIN R L, DOKU H C. Therapeutic radiology - the modalities and their effects on oral tissues. *J Am Dent Assoc* 1976; 92: 731-9.
54. CARL W, SCHAAF N G, CHEN T Y. Oral care of patients irradiated for cancer of the head and neck. *Cancer* 1972; 30: 448-53.
55. RUBIN P, CASARETT G W. *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1968: 241-62.
56. MASON D K, GLEN A I M. The aetiology of xerostomia (dry mouth). *Dent Mag Oral Topics* 1967; 84: 235-8.
57. FOX P C. Systemic therapy of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1987; 66 (spec. issue): 689-92.
58. SCHULLER D E, STEVENS P, CLAUSEN K P, OLSEN J, GAHBAUER R, MARTIN M. Treatment of radiation side effects with oral pilocarpine. *J Surg Oncol* 1989; 42: 272-6.
59. FOX P C, ATKINSON J C, MACYNSKI A A, i sur. Pilocarpine treatment of salivary hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991; 151: 1149-52.
60. JOHNSON J T, FERETTI G A, NETHERY W J i sur. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 390-5.
61. FERGUSON M M. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. *Oral Surg* 1993; 75: 186-91.
62. FALKSON H C. Relief of dry mouth. *S Afr Med J* 1975; 49: 690.
63. EPSTEIN J B, BURCHELL J L, EMERTON S, LE N D, SILVERMAN S. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg* 1994; 77: 610-4.
64. HINDS E C. Dental care and oral hygiene before and after treatment. Radiation caries. *JAMA* 1971; 215: 964-6.
65. MATZKER J, SCHREIBER J. Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposialien, insbesondere bei der radiogenem Sialadenitis. *Z Laryngol Rhinol* 1972; 51: 422-8.
66. SCHANNON R L, Mc CRARY B R, STARCKE E N. A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg* 1977; 44: 656-61.
67. SHANNON I L, TRODAHL J N, STARCKE E N. Remineralisation of enamel by saliva substitute designed for use by irradiated patients. *Cancer* 1978; 41: 1746-50.
68. 'S-GRAVENMADE E J, ROUKEMA P A, PANDERS A K. The effect of mucincontaining artificial saliva on severe xerostomia. *Int J Oral Surg* 1974; 3: 435-39.
69. HENRICSSON V, SVENSSON A, OLSSON H, AXELL T. Evaluation of a new device for measuring oral mucosal surface friction. *Scand J Dent Res* 1990; 98: 529-36.
70. OLSSON H, AXELL T. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxymethylcellulose. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 316-9.
71. VISSINK A, 'S-GRAVENMADE E J, PANDERS A K i sur. A clinical comparison between commercially available mucin and CMC saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 232-8.
72. VISCH L L, 'S-GRAVENMADE E J, SCHAUB R M H, VAN PUTTEN W L J, VISSINK A. A double-blind crossover trial of CMC- and mucin-containing saliva substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 395-400.
73. VISSINK A, WATERMAN H A, 'S-GRAVENMADE E J, PANDERS A K, VERMEY A. Rheological properties of saliva substitutes containing mucin, carboxymethylcellulose or polyethylenoxide. *J Oral Pathol* 1984; 13: 22-8.
74. BLIXT-JOHANSEN G, SJOHOLM K, WEISEL K, EK A C. The condition of the oral mucosa in institutionalized elderly patients before and after using a mucin-containing saliva substitute. *Scand J Caring Sci* 1992; 6: 147-50.
75. OLSSON H, AXELL T, BIRKHED D. Objective and subjective efficacy evaluation of various polymer based saliva substitutes. *Scand J Dent Res* 1993; 101:37-9
76. BJORNSTROM M, AXELL T, BIRKHED D. Comparison between saliva stimulans and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. A multi-centre study. *Swed Dent J* 1990; 14: 153-61.